ミニ特集「免疫と結核」

結 核 免 疫（序 論）

岡田　全司

要旨：いまだに世界の 3 分の 1 の 20 億人が結核菌に感染しており，その中から毎年 940 万人の結核患者が発症し，180 万人が死亡している，最大の感染症の一つである（WHO レポート 2008 年）[1)~11)]。本邦でも 1998 年から結核罹患率が増加・横ばいが認められ，1999 年“結核緊急事態宣言”が厚生省より出された。結核症に対する宿主の抵抗性は細胞性免疫といって過言ではない。特に獲得免疫（キラー T 細胞，Th1 ヘルパー T 細胞，Mϕ）が重要であり，最近では自然免疫の結核への関与が再び重要視されている。一方，DBA/1 マウスや BALB/c マウスが C57BL/6 マウスに比較して結核菌感受性であり，特に DBA/1 マウスは BALB/c マウスよりも結核菌易感受性であることも発見した。この結核菌抵抗性は各マウスストレインのキラー T 細胞誘導活性と相関することを発見した。したがって，これらの「免疫と結核」の最先端の研究を行っている研究者に執筆をお願いした。（1）結核菌抗原認識と T 細胞免疫，（2）CpG モチーフと結核免疫で TLR9 による CpG 認識，（3）Lipocalin 2，SLPI と結核自然免疫，（4）キラー T 細胞，granulysin による結核免疫とワクチン（HSP 65＋IL-12 DNA ワクチン等）開発，（5）結核に対する感染防御機構，をトピックとして選んだ。

キーワーズ：結核免疫，T 細胞，獲得免疫，自然免疫

Ⅰ．はじめに

結核症に対する免疫は宿主の抵抗性細胞性免疫といって過言ではない。特に獲得免疫（キラー T 細胞と Th1 ヘルパー T 細胞）が重要であり，最近では自然免疫の結核への関与が再び重要視されている。

また，マクロファージ（Mϕ）が結核菌増殖の場であり，Mϕ−T 細胞間の相互の活性化，ヘルプにより結核感染防御に重要な抵抗性を示す。

したがって，これらの「免疫と結核」の最先端の研究を行っている研究者に執筆をお願いした。

Ⅱ．結核症

（1）結核症の現状

結核症は最大の再興感染症で，HIV 感染に伴う結核合併症や多剤耐性結核が大きな問題である。

2007 年の本邦結核死亡率は 10 万人に 1.7，罹患率は 10 万人に 19.8 人である。日本の結核罹患率は，欧米の約 5 倍も高く，アジア（中国，インド等）やアフリカ地域に多い。

感染した人の 5～10% の人が発病し，発病は免れた人でも 3 分の 1 以上の人は結核菌をからだの中に抱えたまま高齢に達している。結核菌はからだの抵抗力（免疫力）によって抑え込まれ冬眠状態（dormancy）になっている。高齢，糖尿病，エイズ，副腎皮質ホルモンによる治療，慢性腎不全（人工透析），抗関節リウマチ薬の抗 TNFα 抗体等で免疫力が低下すると，冬眠していた結核菌が暴れ出す。

Ⅲ．獲得免疫と結核

結核感染に対する免疫力は Mϕ，$CD4^+$ T 細胞，NK 細胞，γ/δ T 細胞，キラー T 細胞（$CD8^+$ T と $CD8^-$ T）および肉芽腫形成の総合的な抵抗力である（Fig. 1）。また，1998 年 *Nature* に結核菌 H37Rv ゲノム全塩基が掲載され，遺伝子レベルで結核免疫を解析しうることになった。

（1）キラー T 細胞（$CD8^+$ T 細胞）

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

連絡先：岡田全司，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター，〒591−8555　大阪府堺市北区長曽根町 1180
（E-mail : okm@kch.hosp.go.jp）
（Received 21 Mar. 2010）

すなわち，結核における CD8⁺ T細胞はマウスで抗結核免疫に重要である（Fig. 2）（当ミニ特集・岡田，喜多のキラーT細胞・granulysinによる結核免疫の項参照）。

MHCクラスⅠ拘束性の結核菌の38kDa蛋白，HSP65蛋白を認識するマウスCD8⁺キラーTや19kDa蛋白，Ag85，CFP10（Mtb11）を認識するヒトCD8⁺キラーTが報告されている[10]。ESAT-6抗原に対するキラーTでHLA-A2とは82〜90位の9個のアミノ酸AMASTEGNVが結合してキラーT細胞がこれらを認識する。われわれは世界に先駆けて確立した，ヒト生体内結核免疫応答解析モデルSCID-PBL/huに，このESAT-6ペプチドを投与し，これに特異的でHLA-A2拘束性を示すヒトキラーTを生体内で誘導することに初めて成功した[2)12)]。

（2）ヘルパーT細胞

CD4⁺T細胞が結核免疫に重要であることはMHC ClassⅡ(−/−)マウスやCD4(−/−)マウス，抗CD4抗体投与マウスで明らかとなっている（Th1と結核免疫については岡田総説[1)]参照のこと）。

Ⅳ．自然免疫と結核

（1）マクロファージ（Mϕ）

結核菌の増殖場所はMϕ内である。一方，Mϕは異物貪食能と細胞内殺菌能および抗原提示能をもつ。したがって結核菌が優位に立つか，ヒト（生体）が優位に立つかの戦争でもある（詳細は岡田結核文献[2)3)]参照）。殺菌性ラジカルである活性酸素，各種殺菌蛋白ROIやNOなどのRNI，TACO，Nrampも結核菌の殺傷に関与する。

（2）Toll-like受容体およびPathogen Recognition Receptorとマクロファージ・樹状細胞活性化

最近発見されたToll-like receptor（TLR）ファミリーがinnate immunityの重要な役割を果たしている[13)]。

TLR（TLR1〜TLR10）はそのリガンドによって大きく3つに分類される（Fig. 3A）。

このうち菌体膜由来の糖脂質を認識するTLRとしては，TLR1，TLR2，TLR4，TLR6，TLR9である。

結核菌のcell wall（LAM，mAGP，total lipid）による応答はTLR2を介する（Fig. 3B）。一方，結核生菌に対する反応にはTLR2とTLR4が必要である。病原株の*M. tuberculosis*由来のMan LAMはMϕを活性化しないが，非病原性の抗酸菌は異なるglycolipid Ara LAMよりなり，これはTLR2を介してMϕを活性化する。この差が発病の差となる可能性もある。結核菌体成分19kDaのlipoproteinがTLR2を介してMϕを活性化する。また，抗酸菌DNAから見いだされたCpGモチーフ（パリンドローム配列）は感染防御免疫能増強することが示されていたが，CpGレセプターに対するTLR9が審良らによりクローニングされた。

TLR2の場合，細胞内領域の2つの変異（Arg753 Glnと Arg677 Trp）が認められ，Arg753 Glnは敗血症にかか

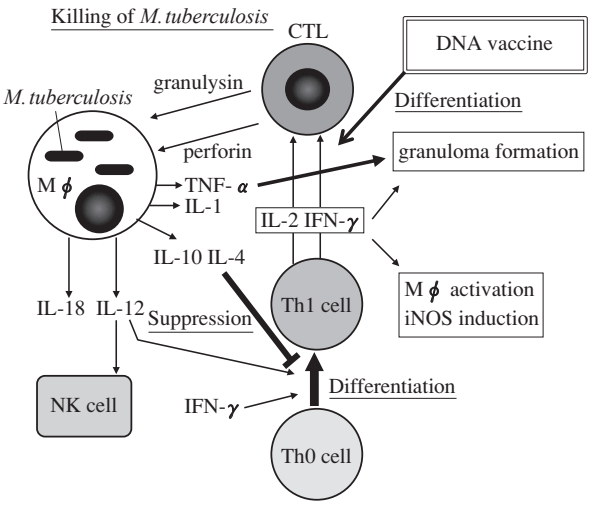

Fig. 1 Mϕ and T cell immunity against tuberculosis

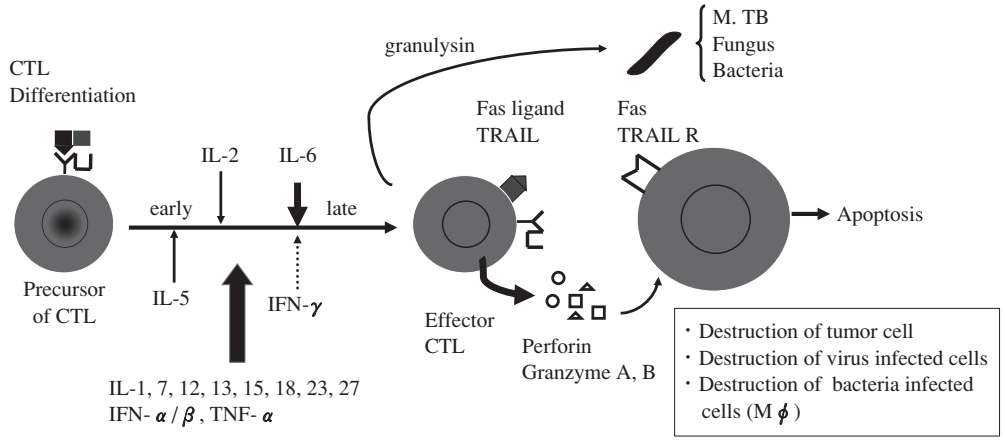

Fig. 2 Induction of CTL and granulysin

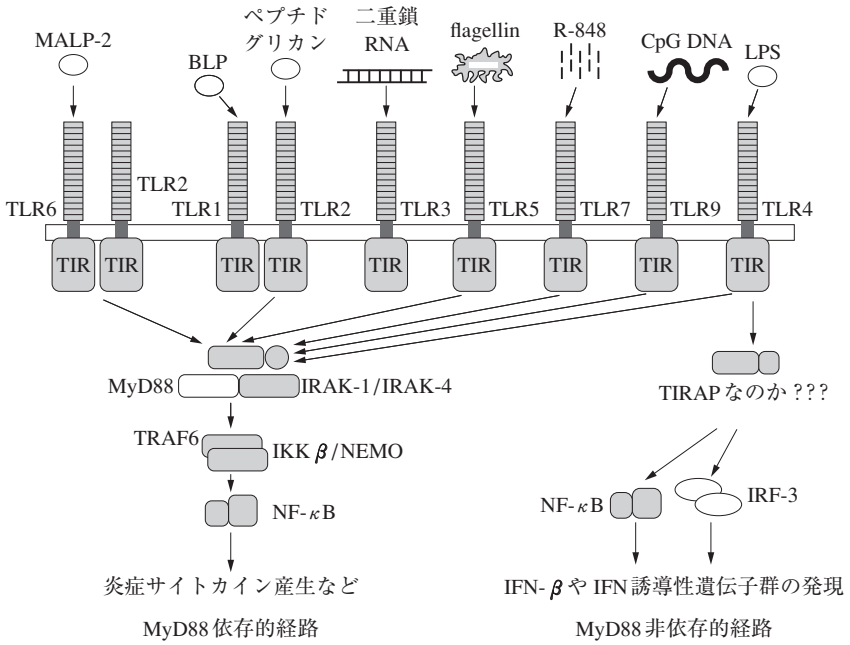

Fig. 3A TLR and pathogens

りやすく，Arg677 Trpはアジア人において *M. leprae* による結節性ハンセン症と関連している。

TLRはそれぞれ病原微生物由来の構成成分を認識する。TLRシグナルを介するシグナル伝達経路にはMyD88を介するMyD88依存的経路とMyD88を介さないMyD88非依存的経路の2つが存在する。主に前者はすべてのTLRを介した炎症性サイトカインの産生を，後者は主にTLR3・TLR4を介したインターフェロン（IFN）およびIFN誘導性遺伝子群の産生を担う。

このMyD88非依存的経路を担うアダプター分子がTRIFである。TRIFがTLR3とTLR4のMyD88非依存的経路に共有されているのに対し，TRAMはMyD88非依存的（TRIF依存的）経路をTLR4シグナルに特異的にだけ与えるアダプター分子である。また，TIRAPはすべてのTLRに共有されたMyD88依存的経路を，TLR1/2/6とTLR4シグナル特異的に与える役割をもつ。われわれは竹田との共同研究でTRIF (−/−)×MyD88 (−/−)ダブルノックアウトマウスを用い，結核菌に対する易感染性を解析しつつある。

TLR以外にもPRR (pathogen recognition receptor)としてDC-SIGN，NODファミリー，マンノース受容体，スカベンジャー受容体，dectin-1があげられる。HIVや *M. tuberculosis* はDC-SIGNに結合して樹状細胞に入り込むが，その際，そのTLRによる自然免疫機構の活性化を抑制し，これらの病原体の生存を有利にする機構が働いていることが示された。NOD1，NOD2を中心とするCARDファミリーの分子は，膜貫通領域をもたず，細胞

Fig. 3B TLRと結核菌体成分

結核菌体成分	レセプター
LAM	TLR2
CWS	TLR2/4
peptidoglycan	TLR2/4
19 kDa lipoprotein	TLR2
CpG repeat	TLR9

質蛋白として存在する。NOD2は，古くより菌体由来の免疫調整物質として知られていたPGNの構成成分であるムラミルジペプチド（MDP）を認識することが示された[8]。

（3）RNAヘリケース（RIG-I, MDA5, LGP I）

TLR-3, -4, -7はそれぞれウイルス核酸成分である二本鎖RNA，一本鎖RNA，非メチル化DNAなどのウイルス構成成分を認識しⅠ型IFN産生を誘導する。TLRはウイルスセンサーであると考えられている。一方，細胞内に存在するRNAヘリケースRIG-I（retinoic acid inducible gene I）およびMDA5（melanoma differentiation associated gene 5）は，細胞内に侵入したウイルスを感知するシステムであり，ウイルスに特徴的な二本鎖RNAや一本鎖RNAの5'-triphosphate構造などを認識し，Ⅰ型IFN産生を誘導する[14]。

（4）細胞内ウイルスセンサー～RNAヘリケース（RIG-I, MDA5, LGP2）

RIG-Iはレチノイン酸で誘導されるDExD/boxRNAヘリケースであるが，ウイルス認識にかかわる分子として

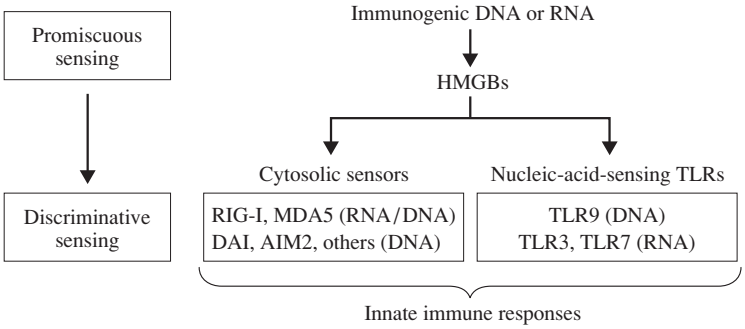

Fig. 3C Intracellular DNA sensor

発見された[14]。細胞質に存在するRIG-Iは，C末のヘリケースドメインでウイルスの複製過程でできる二本鎖RNAを認識し，N末に存在する2つのCARDドメインからIFN誘導シグナルを下流へと伝達すると考えられている。MDA5はRIG-I同様，N末に2つのCARDおよびC末にヘリケースドメインをもつ分子で，RIG-Iと相補的にウイルス認識に関与することが報告されている。今のところ人工二本鎖RNAであるpolyinosine-polycytidylic acid（ploy I : C）がMDA5のリガンドとして同定されている。LPG2は負の制御を行う。HVJ-エンベロープベクターはこのRIG-Iをより刺激する可能性が示唆されている（Fig. 3C）。

（5）細胞内DNAセンサー　DAI, AIM2, High Mobility Group Box（HMGB）

細胞内DNAセンサーとして，DAI（DNA-dependent activator of IRFs）とAIM2（absent in melanoma 2）が発見され，自然免疫と獲得免疫を誘発する。また，RLRs（RIG-I like receptor）も細胞内DNAセンサーとして作用する。

HMGBタンパク質でできるHMGB1, HMGB2およびHMGB3が核酸の万能監視役として機能することが示された。HMGBが存在しないと，核酸によるTLR3, TLR7, TLR9の活性化も低下する。HMGBは乱雑な核酸センサーであり，TLR3, 7, 9, RIG-I, MDA5, DAI, AIM2は細かい識別力のある核酸センサーである。DNAワクチンが強力な免疫活性を示すのがこの経路と関与するかどうか興味深い（Fig. 3C）[15]。

（6）樹状細胞

ウイルス感染時において，免疫担当細胞の1つである樹状細胞dendritic cell（DC）は大量のⅠ型IFNを産生することが知られている。さらに，DCの中でもプラズマサイトイドDC（pDC）とよばれる集団が特にIFN-α産生能が高いことが明らかとなってきた。DCはこのpDCとそれ以外のコンベンショナルDC（cDC）の2つのサブセットに大きく分けることができる。cDCはGM-CSF存在下に骨髄細胞より誘導することができる。pDCはFlt-3-Lにより骨髄細胞から誘導することができ，TLR7, TLR9を高発現しているという特徴をもつ。

Ⅴ．結核菌抵抗性と宿主免疫

（1）マウスの系統と結核菌抵抗性

結核菌に対する感染性抵抗性はマウスの系統により大きく異なる。結核実験によく使われるC57BL/6マウスは結核菌抵抗性である。一方BALB/cマウスは結核菌感受性であることはよく知られた事実である。その理由として，C57BL/6はⅠ型ヘルパーT細胞（Th1）優位のマウスであり，BALB/cマウスはⅡ型ヘルパーT（Th2）優位のマウスであることがあげられる。C57BL/6マウスのTh1機能はBALB/cマウスのTh1機能の200倍であると報告されている。

われわれは種々の系統のマウスのキラーT細胞誘導機能と結核菌感染抵抗性が相関する結果を最近得たので報告する。特にDBA/1マウスはBALB/cマウスよりも強い結核菌感受性を発見したので，その実験結果を報告する（Fig. 4, 5, 6）。

DBA/1マウス脾細胞，BALB/cマウス脾細胞，およびC57BL/6脾細胞をそれぞれPPD 5μg/ml，20μg/ml，結核死菌H37Ra 20μg/ml，100μg/mlで刺激して*in vitro*培養し，5日後の結核菌抗原HSP65に対するキラーT細胞活性を^{51}Cr遊離法で測定した。

その結果，DBA/1マウスとBALB/cマウス脾細胞中のキラーT活性はC57BL/6脾細胞中のキラーT活性に比較して著明に低下していた（Fig. 5A）。さらに，メモリーキラーT細胞活性の系では，BALB/cマウス由来のメモリーキラーT誘導は認められたのに比較し，DBA/1マウス由来のメモリーキラーT細胞誘導はほとんど認められなかった（Fig. 4）。一方IFN-γ産生においては，DBA/1マウスの脾細胞のほうが，BALB/cよりもIFN-γ産生増強が強いことが示された（Fig. 6）。IL-2産生においてはBALB/cが最も低く，C57BL/6よりやや低下するものの，DBA/1は強い産生が認められた。これら

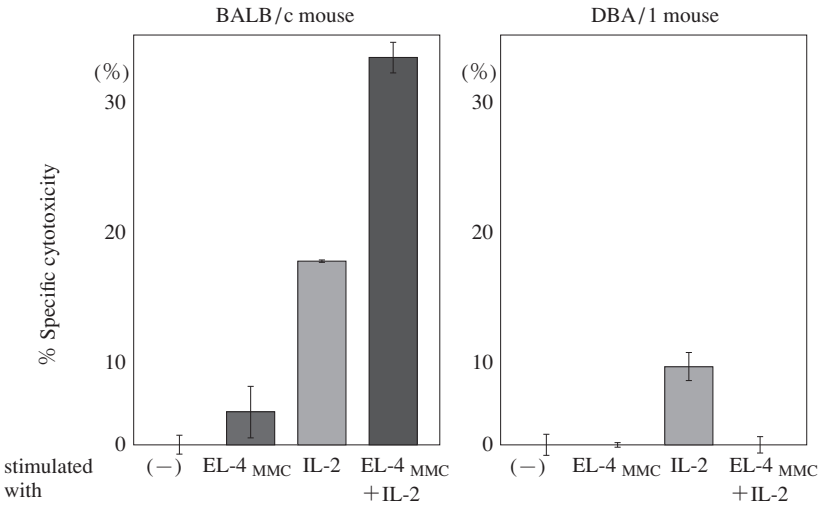

Fig. 4 Comparison of CTL induction *in vitro* against *M. tuberculosis* antigens between DBA/1 mouse and BALB/c mouse (Target EL-4)

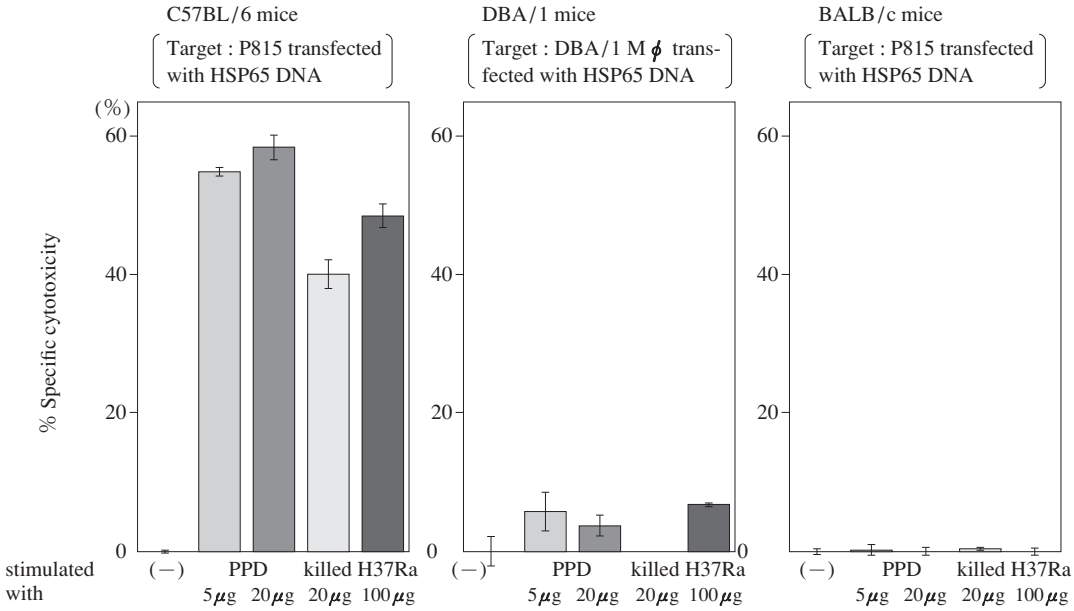

Fig. 5A Comparison of CTL induction *in vitro* against *M. tuberculosis* antigens among DBA/1, BALB/c and C57BL/6 mice

の結果より，結核菌抵抗性とキラーT細胞活性が最も相関することを明らかにした（Fig. 5B）。

Ⅵ. サイトカインと結核

（1）キラーT細胞分化とサイトカイン（キラーT細胞分化因子）

筆者らは $CD8^+$ キラーT細胞（Tc）の誘導にはヘルパーT細胞（Th細胞）から産生されるサイトカインが必要であることをはじめて明らかにした。クラスⅡ抗原を認識しキラーT細胞分化因子を産生するTh細胞は $CD4^+$ $CD8^-$ であり，クラスⅠ抗原を認識しキラーT細胞分化因子を産生するT細胞は $CD8^+$ である。また，モノクローナル抗IL-2抗体を用いて，IL-2はキラーT細胞誘導に必須な因子の一つであることを示した（Fig. 2）[16)~18)]。

さらに，IL-2とは異なるサイトカインもT細胞分化誘導に必要であることをキラーT細胞分化因子を産生するヒトT細胞ハイブリドーマ，およびIL-2依存性ヒトThクローンを世界に先駆けて確立し明らかにした。その解析の結果，IL-6，IFN-γ がキラーT細胞分化因子として強力なキラーT分化を誘導することを明らかにした[15) 16)]。

Fig. 5B mouse strainと結核菌感受性

マウス strain	結核菌感受性免疫能			
	結核菌感受性	結核菌5×10^5 i.v. 後生存菌数	メモリーキラーT誘導	IFN-γ 産生能
C57BL/6	＋	＞300日	＋＋＋＋	＋＋＋＋
BALB/c	＋＋	250日	＋	＋
DBA/1	＋＋＋＋	25日	－	＋＋＋

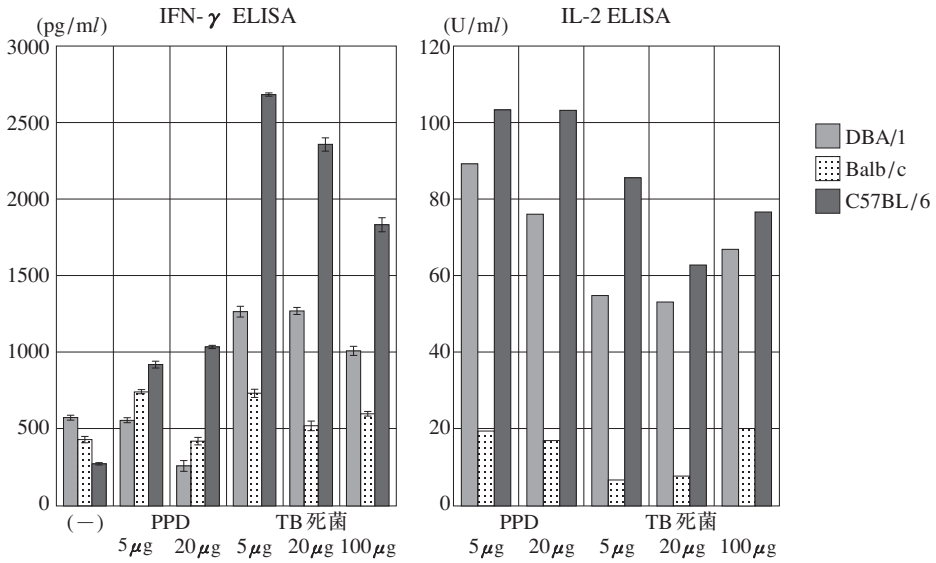

Fig. 6 IFN-γ and IL-2 productions from DBA/1, Balb/c or C57BL/6 mouse spleen cells

筆者らはIL-6がTc誘導の後期の分化段階に作用することを解明した[16]。多剤耐性結核患者PBLにおいて，これらのキラーT細胞分化因子すなわちIL-2，IFN-γ，IL-6の著明な低下を認めた[8]。また，糖尿病合併難治性結核患者ではPPD特異的キラーTの分化誘導の著しい低下を明らかにした[8]。

（2）サイトカインと結核免疫

細胞内寄生細胞（とくに結核菌）はMϕに貪食されても殺菌処理されず，細胞内増殖が可能な菌である。種々の機構でMϕの殺菌から逃れ，結果的に慢性持続性炎症（慢性感染症）および肉芽腫形成を誘発する。抗結核菌免疫にIFN-γ，TNF-α，IL-6，IL-12が重要であることは解析されている。

（3）IFN-γ，TNF-α，IL-6，IL-12，IL-15と結核免疫

細菌の貪食に伴ってMϕが産生するサイトカインのうち，IL-12，IL-18，TNF-αやIL-1は，T細胞，NK細胞およびγδ型T細胞からのIFN-γ産生誘導に関与している。IFN-γは，Mϕを活性化し貪食した菌の殺菌処理を促進するヘルパーT細胞，キラーT細胞の分化因子としても作用する。IL-12とIFN-γ産生の間にはポジティブフィードバック機構が働いてIFN-γはMϕからのIL-12産生を誘導し，IL-12はT細胞からのIFN-γ産生をさらに増幅し，初期防御反応では感染局所にMϕを集め，特異的防御免疫が成立する[3]。

IL-12，IL-18，IFN-γはαβ型T細胞のTh1への分化に重要なサイトカインで，IL-6やTNF-αと強調して抗原特異的なTh1を誘導する。Th1の分化誘導には樹状細胞（dendritic cells : DC）が重要で，Mϕよりも高いT細胞からのIFN-γ産生誘導活性を示す。DCが末梢リンパ組織に移行して感染抵抗性T細胞の分化を誘導する。ファゴソーム内で処理された細菌由来の抗原はclassⅡ分子に結合しCD4$^+$ Th1型T細胞により認識される。細胞質に存在する細菌由来抗原はプロテオソームにより分解されclassⅠ分子と会合し，CD8$^+$T細胞により認識される。CD8$^+$T細胞はIFN-γを産生するとともに，殺菌能の低下したMϕや菌が感染した非食細胞系細胞を破壊し，あらたに動員されてくる活性化Mϕに菌を処理させ，感染防御に関与している。また，IL-15はメモリーキラーT細胞を活性化して結核免疫に寄与する。一方，IL-10は結核免疫のMϕ機能を抑制する。そのほかIL-10，ファミリーサイトカインとしてIL-19，IL-22，IL-28，IL-29が報告されているが，IL-10と同様の機能

をもつのか，または，IL-28, IL-29 は IFN-γ とホモロジーがあり，抗ウイルス活性をもつことよりも IL-10 と逆の結核免疫機能を示すか興味がある。IL-10，TGF-β，IL-4 も結核に対する免疫応答を抑制する。IL-25 は，IL-4，IL-5，IL-13 の産生を誘導する。

結核性肉芽腫の形成に TNF-α の存在が最も重要である。

（4）IL-23，IL-27，IL-31，IL-32 と結核免疫

IL-7，IL-15，IL-17，IL-23，IL-27，IL-31 はキラー T 分化を誘導した。一方，DNA ワクチン（HSP65 DNA＋IL-12 DNA ワクチン）は，特に IL-32（結核菌刺激特異的に産生。Plos Path 2006）と強いキラー T 分化相乗効果を示した。

（5）ヒトサイトカイン産生異常症およびサイトカインレセプター異常と結核感染

ヒトにおいて，IFN-γ 受容体遺伝子に変異がみられた先天性 IFN-γ レセプター欠損児に，BCG ワクチン注射で重症全身性感染が認められたり，*M. avium* 感染症をきたした。マウスにおいても IFN-γ 遺伝子ノックアウトマウスや IFN-γ 受容体遺伝子ノックアウトマウスでは結核易感染性である[3]。

TNF-α は肉芽腫形成のみでなく慢性の長期感染結核に重要であり，抗 TNF-α 抗体投与マウスや，TNF レセプター（TNF-Rp55）欠失マウス，$TNF^{-/-}$ マウスでは結核菌感染の死亡率が著増し，肉芽腫形成も損なわれた重症の肺結核病理像を示した。さらに，IL-6 遺伝子ノックアウトマウスでも結核感染の増悪をきたしたり IFN-γ の産生誘導の欠損がみられ，IL-6 も非特異的防御，とくに Mϕ の活性化やキラー T 細胞分化を介して特異的な結核免疫に関与している可能性もある。著者らは世界に先駆けて IL-6 産生能欠損患者 $IL\text{-}6^{-/-}$ 患者を発見した。この患者は易感染性で肺炎を繰り返し発症した。興味深いことに肺炎感染時 CRP 陰性で発熱も認められなかった。

IL-12 レセプター欠損マウスや IL-12 欠損患者では結核菌感染・増殖を抑制できなかった。すなわち，IL-12 も抗結核免疫に重要なサイトカインであることが示された。また，rIL-12 の投与にて BALB/c マウスの結核菌抵抗性が増し，IL-12 の生体内中和で感染増悪をきたす。IL-12p40 と IL-12R β 1 欠損患者では IL-12 とホモロジーのある IL-23 や IL-23R 欠損を伴うことが多い。IL-12 欠損，IL-12R 欠損患者の易結核菌感染性が $IL\text{-}23^{-/-}$ に起因する可能性がある。

（6）サイトカインと結核治療

①マウスの系において，著者らはアデノウイルスベクターに IL-6 関連遺伝子（IL-6 DNA＋IL-6 レセプター DNA＋gp130 DNA）を導入し，結核感染治療効果を世界に先駆けて明らかにした（いままで治療効果を示す治療ワクチンの報告はない）。結核菌に特異的キラー T 細胞誘導活性，IL-2 産生増強と相関した（IFN-γ DNA も治療ワクチン効果）。

② Condos らは多剤耐性結核の 5 症例に対して，IFN-γ の吸入治療を試みた。5 例中 4 例で喀痰塗抹で菌陰性化した。しかし，治療中止 1 カ月後より再度陽性となった。また，胸部 CT では 1 例で有意な改善，1 例で軽度改善，3 例で空洞の縮小が観察された。

③肺結核患者に，IL-12 投与を行い有効例が報告されている。

④サイトカイン IFN-γ，IL-2，IFN-α や G-CSF を多剤耐性結核患者に投与し，投与期間中のみ排菌数が減少した。

（7）肉芽種形成とサイトカイン

結核性肉芽種の形成に TNF-α の存在が最も重要である。近年新しい抗リウマチ薬としてモノクローナル抗 TNF-α 抗体が RA に有効であるが，多数の結核患者が発症することが報告されている。MCP-1 や RANTES も肉芽種形成に関与する。

Ⅶ. おわりに

最近の獲得免疫と結核，自然免疫と結核，サイトカインと結核についてレビューした。Th17 や regulatory T 等については各論を参照されたい。

文　献

1）岡田全司：結核ワクチン.「結核」 第 4 版，医学書院，東京，2006, 50−58.
2）岡田全司：自然・獲得免疫と疾患：結核. 最新医学. 2005 ; 60 : 678−696.
3）岡田全司：医学のあゆみ「サイトカイン」state of arts, 医歯薬出版，東京，2004, 209−213.
4）Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al.: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. Vaccine. 2009 ; 27 : 3267−3270.
5）Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, et al.: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. Vaccine. 2006 ; 24 : 1191−1204.
6）Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA＋IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. Vaccine. 2007 ; 25 : 2990−2993.
7）Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, et al.: Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. Vaccine. 2005 ; 23 : 2132−2135.
8）Okada M, Kita Y : Tuberculosis vaccine development : The

development of novel (preclinical) DNA vaccine. Human Vaccine. 2010 ; 6 : 1−12.
9） Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA＋IL-12 DNA) against Tuberculosis Using the Cynomolgus Monkey Model. Procedia in Vaccinology. 2010 ; 2 : 34−39.
10） Flynn JL, Chan J : Immunology of tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2001 ; 19 : 93−129.
11） Schluger NW, Rom WN : The host immune response to tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 157 : 679−691.
12） Tanaka F, Abe M, Akiyoshi T, et al.: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. Cancer Res. 1997 ; 57 : 1335−1343.
13） Akira S : Toll-like receptors and innate immunity. Adv Immunol. 2001 ; 78 : 1−56.
14） 加藤博巳，審良静男：RNAウイルス認識におけるMDA5とRIG-Iヘリケースの役割．「Annual Review免疫」．中外医学社，東京，2008，57−60.
15） Yanai H, Ban T, Wang Z, et al. : HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses. Nature. 2009 ; 462 : 99−103.
16） Okada M, Yoshimura N, Kaieda T, et al. : Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting immunoregulatory molecules. Proc Natl Acad Sci USA. 1981 ; 78 : 7718−7721.
17） Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N, et al. : B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. Two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation. J Exp Med. 1983 ; 157 : 583−590.
18） Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, et al. : IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. J Immunol. 1988 ; 141 : 1543−1549.

Current Topics

IMMUNITY AGAINST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (INTRODUCTION)

Masaji OKADA

Abstract A third of world's population infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and 2 million people die from tuberculosis every year. It is well established that protective to *M. tuberculosis* depends on both $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells[1)〜8)].

In particular, acquired immunity (cytotoxic T cell, Th1 helper T cell and Mϕ) play an important role for TB infection. Recently, natural immunity also play a very attractive role for the development of TB immunity.

We found that memory CTL is most important for the protection against TB using several kinds of mice. It was demonstrated that DBA/1 mice are more sensitive to TB infection than BALB/c mice (Th2 prone mice). Induction of memory CTL in DBA/1 mice was lower than BALB/c. In contrast, IFN-γ production of DBA/1 mice was higher than BALB/c.

Therefore, famous researchers in the fields of TB immunity reviewed the recent advances of TB immunity, such as (1) T cell immunity and recognition against TB antigen, (2) TLR9 and CpG motif, (3) lipocalin2 and SLPI in natural TB immunity, (4) acquired immunity (CTL) and granulysin. The development novel vaccine (HSP65＋IL-12 DNA vaccine), (5) The mechanism of protection against TB, in this mini-review series.

Key words: Immunity against M. TB, T cell, Acguired immunity, Innate immunity

Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Masaji Okada, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591−8555 Japan. (E-mail: okm@kch.hosp.go.jp)