

## ミニ特集「免疫と結核」

## 結核菌抗原認識と T細胞免疫

<sup>1</sup>辻村 邦夫    <sup>2</sup>小出 幸夫

**要旨：**結核菌感染者の5～10%が初感染で結核を発症するが、残りは宿主の免疫応答によって潜伏感染が成立する。潜伏感染の成立と維持には、マクロファージと T細胞が重要な役割を果たす。CD4<sup>+</sup> Th1 細胞は IFN- $\gamma$  を産生してマクロファージを活性化し、CD8<sup>+</sup> 細胞傷害性 T細胞は結核菌が感染した細胞を破壊する。Th17は IL-17を産生して感染局所への細胞動員を促進すると同時に肉芽腫の形成および維持に関与する。その他、リン酸抗原を認識する  $\gamma\delta$  T細胞や CD1 拘束性に糖脂質抗原を認識する T細胞も結核の防御免疫に寄与している。一方、調節性 T細胞群や Th2細胞は抗結核免疫に対して抑制的に働く。

**キーワード：**結核菌、潜伏感染、細胞性免疫、Th1、IFN- $\gamma$

## 1. はじめに

世界保健機関の統計によると、2008年には940万人が結核を発症し180万人が死亡しており<sup>1)</sup>、結核は人類に甚大な健康被害を与え続けている。結核には感染直後に発症する一次結核と、潜伏期を経て発症する二次結核があるが、感染者のうち約5%が一次結核を発症し、残りの95%は潜伏感染状態となる。現在、人類の約3分の1(20億人)が結核菌に感染(無症候性潜伏感染)しており、その約5～10%が内因性再燃によって二次結核を発症するが、残りは終生発症しない。わが国を含む結核の低～中蔓延国で発症する成人肺結核の多くは内因性再燃による二次結核である。宿主免疫機構の破綻〔ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、免疫抑制薬の投与、栄養障害、老化など〕により二次結核の発症率が上昇することから、潜伏感染の維持には宿主側の免疫能が重要と考えられている<sup>2)~4)</sup>。本稿では結核菌に対する免疫応答に関与する様々な T細胞群の役割とその認識抗原について概説する。

## 2. 結核菌に対する免疫応答の概要

結核菌に対する免疫応答の概要を Fig. に示した。

肺に侵入した結核菌は、まず肺胞マクロファージに

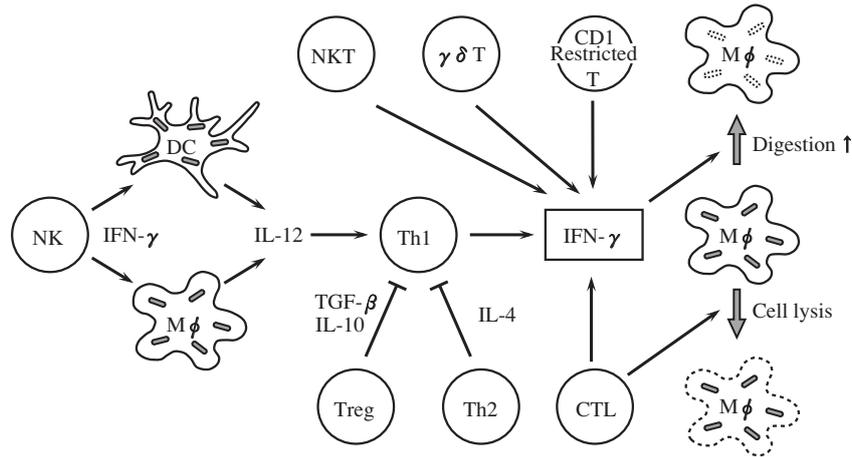
よって貪食されるか、II型肺胞上皮細胞に感染する。感染初期においては、自然免疫系による生体防御機構が働き、感染部位には好中球が浸潤してII型肺胞上皮細胞とともに抗菌ペプチドを産生して結核菌を攻撃する。結核菌を貪食した肺胞マクロファージは菌の消化を試みるが、結核菌はエンドソーム-ファゴソーム融合の阻害や殺菌作用をもつ活性酸素の産生阻止など、様々な手段を用いて消化を免れることが知られている。感染した肺胞マクロファージや結核菌由来の抗原を取り込んだ樹状細胞は肺門リンパ節に遊走して抗原提示を行い、T細胞による免疫応答が開始される。抗原提示を受けて活性化された T細胞は感染局所へ遊走し、各々のエフェクター機能を発揮する<sup>2)3)</sup>。

この免疫応答において、CD4<sup>+</sup> ヘルパー T細胞亜群である T helper 1 (Th1) 細胞によって産生される Interferon (IFN)- $\gamma$  は、結核菌を取り込んだマクロファージを活性化して菌の消化を促進するのに中心的な役割を果たす。さらに CD8<sup>+</sup> 細胞傷害性 T細胞、 $\gamma\delta$ 型の T細胞レセプター (TCR) を発現する T細胞 ( $\gamma\delta$  T細胞) および  $\alpha\beta$ 型の TCR を発現する CD1 拘束性 T細胞も IFN- $\gamma$  を産生してマクロファージの活性化に寄与している。さらに、これらの細胞群は結核菌を取り込んだマクロファージを傷害し、中でも CD8<sup>+</sup> 細胞傷害性 T細胞がその中

<sup>1</sup>浜松医科大学感染症学講座生体防御分野、<sup>2</sup>浜松医科大学理事

連絡先：小出幸夫、浜松医科大学、〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1 (E-mail: koidelb@hama-med.ac.jp)

(Received 1 Mar. 2010)



**Fig.** The immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *M. tuberculosis* is transmitted via the aerosol route of infection. Infected alveolar macrophages and dendritic cells migrate to regional lymph nodes where mycobacterial antigens are presented. Macrophages and dendritic cells are activated by IFN- $\gamma$  from NK cells and produce IL-12. Th1 response is then initiated in the presence of IL-12 and activate macrophages to promote their digestion of the bacteria within them. IFN- $\gamma$  produced by Th1 cells plays a pivotal role in the activation of macrophages. CD8<sup>+</sup>,  $\gamma\delta$  and CD1-restricted T cells as well as NKT cells are also the source of IFN- $\gamma$  and participate the orchestrated responses to suppress the bacterial growth, whereas Th2 cells and Tregs interfere the protective Th1 responses.

心的役割を担っている。しかしながら多くの場合、結核菌は完全には除去されず、結核菌を取り込んだマクロファージを中心として肉芽腫が形成される。肉芽腫形成の初期にはCD4<sup>+</sup>およびCD8<sup>+</sup>T細胞が関与するが、その後、これらのT細胞に加えて $\gamma\delta$ T細胞やCD1拘束性T細胞も参画する。さらに肉芽腫形成が進行すると、肉芽腫は線維化された組織とリンパ球で周辺を覆われる。肉芽腫は数十年存在し、結核菌への酸素や栄養の供給を遮断して潜伏感染状態が保たれるが、この均衡が宿主の免疫応答能の低下等が原因で破綻すると、内因性再燃による二次結核が発症する<sup>2)~4)</sup>。

### 3. 結核菌に対する免疫応答に関与するT細胞とその認識抗原

Tableに結核菌に対する免疫応答に関与するT細胞群について、その機能と認識する抗原を示した。

#### (1) Th1細胞とTh2細胞

CD4やMHC class IIを欠損させたマウスや抗体によってCD4<sup>+</sup>T細胞を除去したマウスは、感染させた結核菌の増殖を阻止できない。また、結核菌特異的CD4<sup>+</sup>T細胞を養子移入したマウスは結核菌に対して抵抗性を示す。これらの動物実験に加え、CD4<sup>+</sup>T細胞数が減少したAIDS患者では、HIV陰性者に比べて結核の発症率が顕著に上昇する。これらの報告はすべて結核菌に対する免疫応答におけるCD4<sup>+</sup>T細胞の重要性を示している<sup>2)3)</sup>。

CD4<sup>+</sup>T細胞は外来性に取り込まれた抗原や、細胞内小胞の中に存在する抗原をMHC class II拘束性に認識する<sup>5)</sup>。MHC class IIは切断された10~15個のペプチドを提示するので、その抗原の由来はタンパク質であり、結核菌が貪食された後、分解された構成タンパク質がMHC class IIによって提示される。一方、結核菌は免疫系からのエスケープ機構としてファゴソームとリソソームの融合を阻害する<sup>6)</sup>。

抗原提示細胞によって抗原刺激と副刺激を受けたナイーブCD4<sup>+</sup>T細胞は、サイトカイン環境の違いによってTh1細胞、Th2細胞、IL-17産生性T helper (Th17)細胞、調節性T細胞(regulatory T cells: Tregs)などに分化する<sup>7)8)</sup>。Th1細胞とTh2細胞が産生するサイトカインは互いの系列への分化を抑制するため、そのバランスが自己免疫疾患や感染症の病態に影響を与える<sup>7)8)</sup>。Th1細胞はInterleukin (IL)-12やIL-18によって分化が促進されるヘルパーT細胞亜群で、IFN- $\gamma$ やIL-2などを産生し、結核菌を取り込んだマクロファージの活性化や肉芽腫の形成および維持に関与している<sup>2)~4)</sup>。

一方、Th2細胞はIL-4、IL-5、IL-10、IL-13などを産生して抗体産生やI型アレルギー反応に関与し、Th1細胞の分化を抑制する<sup>7)8)</sup>。したがってTh2細胞は結核に対する免疫応答に対して抑制的に働き、感染時にサイトカイン環境がTh2に偏向すると、宿主の結核菌に対する感受性が増大する。また、IL-4 $\delta$ 2(IL-4の競合的抑制性アイソフォーム)の発現と結核感染者の病態との関

**Table** T cell subsets involved in tuberculosis immunity

Subset	TCR	CD4 / CD8	MHC-restriction	Antigen	Functions in tuberculosis immunity
Protective					
T helper 1 (Th1) cells	$\alpha\beta$	CD4	MHC class II	Protein	Cytokine-mediated macrophage activation Helper functions for CTL and antibody production Inhibition of Th2 response
IL-17-producing T helper (Th17) cells	$\alpha\beta$	CD4	MHC class II	Protein	Enhancement of neutrophil reaction Granuloma formation
Cytotoxic T cells (CTL)	$\alpha\beta$	CD8	MHC class Ia / Ib	Protein / Various	Destruction of infected macrophages Inhibition of intracellular mycobacterial replication
CD1-restricted T cells	$\alpha\beta$	CD4, CD8 or DN	CD1	Lipid	Cytokine-mediated macrophage activation Helper functions for CTL and antibody production Destruction of infected macrophages
$\gamma\delta$ T cells	$\gamma\delta$	Most are DN iIEL: CD8 $\alpha\alpha$	No restriction	Various (phospho-antigen, etc.)	Cytokine-mediated macrophage activation Helper functions for CTL and antibody production Destruction of infected macrophages IL-17 mediated enhancement of neutrophil reaction
Non-protective (inhibitory)					
T helper 2 (Th2) cells	$\alpha\beta$	CD4	MHC class II	Protein	Helper functions for antibody production Inhibition of Th1 response
Regulatory T cells (Tregs)	$\alpha\beta$	CD4 or CD8	MHC class I or II	Protein	Inhibition of immune responses

DN: CD4/CD8 double negative, iIEL: intestinal intraepithelial lymphocytes

連が示唆されている<sup>9)</sup>。

## (2) Th17細胞

Th17はCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞の亜群で、Transforming growth factor (TGF)- $\beta$ , IL-6, IL-23などのサイトカイン存在下で分化してIL-17を産生する<sup>10)</sup>。IL-17はケモカインの産生を介してTh1細胞, 好中球および単球(マクロファージ)の感染局所への遊走を促進し, 肉芽腫の形成・維持にも関与している<sup>10)</sup>。

## (3) CD8<sup>+</sup>T細胞(細胞傷害性T細胞: CTL)

CD8<sup>+</sup>T細胞はMHC class Ia(古典的MHC class I)あるいはMHC class Ib(非古典的MHC class I)によって提示された抗原を認識する<sup>11)12)</sup>。MHC class Ia(狭義のMHC class I)は多型性に富み, 主に細胞質内のタンパク由来のペプチドを提示する。したがってウイルスやファゴソームから細胞内へエスケープした病原体由来のタンパクが対象になると考えられている<sup>5)12)</sup>。結核菌は生菌・死菌ともにファゴソームに取り込まれるが, cross-presentation機構により結核菌由来の抗原がMHC class Iaに提示され, CD8<sup>+</sup>T細胞が活性化される<sup>2)3)</sup>。一方, MHC class Ibは多型性が少なく, 分子ごとに限られた分子を提示する傾向にあり, 後述するCD1のようにペプチド以外の分子を提示するものもある<sup>12)</sup>。CD1以外のMHC class Ib拘束性で結核菌抗原反応性のCD8<sup>+</sup>T細胞も報告されている<sup>13)</sup>。

抗原提示を受けて活性化されエフェクターとなったCD8<sup>+</sup>T細胞は, 感染細胞を直接傷害する。CD8やMHC class Iを欠損させたマウスでは, 結核菌に対する感受性が増大し, CD8<sup>+</sup>T細胞が潜伏感染の維持に必要

であることが示されている<sup>2)3)</sup>。また, ヒトのCD8<sup>+</sup>T細胞が産生するgranulysinは, 細胞内外の結核菌を直接傷害する<sup>14)</sup>。

## (4) CD1拘束性T細胞

CD1拘束性にマイコバクテリア由来の糖脂質(リポアラビノマンナンやミコール酸など)を認識するTCR $\alpha\beta$ 型のヒトT細胞が報告されている<sup>15)</sup>。これらの細胞群の表面形質はCD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>またはCD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>で, CD1に提示された糖脂質抗原によって活性化されると, サイトカイン産生や細胞傷害性などのエフェクター機能を発揮する。特にCD8<sup>+</sup>の表面形質をもつ細胞群は, granulysinを産生して強い傷害活性をもつ<sup>14)</sup>。またCD1拘束性でマイコバクテリアに由来する脂質抗原特異的なメモリーT細胞がモルモットで報告されている<sup>16)</sup>。同様のT細胞応答は, ツベルクリン反応陽性者のほうが陰性者よりも強いことが報告されており, ヒトでもT細胞メモリーの誘導が示唆されている<sup>17)</sup>。

## (5) $\gamma\delta$ T細胞

TCR $\alpha\beta$ 型のT細胞が末梢血中や末梢リンパ組織に多く存在するのに比べ,  $\gamma$ 鎖と $\delta$ 鎖のヘテロダイマーを抗原レセプターとして発現するTCR $\gamma\delta$ 型のT細胞( $\gamma\delta$ T細胞)の多くは上皮間に局在し, 侵入する病原体に対する初期防御に関与していると考えられている<sup>18)</sup>。一方, 末梢血中での $\gamma\delta$ T細胞の割合は5%以下と少ない。 $\gamma\delta$ T細胞の表面形質は大部分がCD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>であるが, CD4<sup>+</sup>またはCD8<sup>+</sup>の表面形質をもつものもある。特に腸上皮間リンパ球(iIEL)の多くはCD8 $\alpha$ 鎖のホモダイマー(CD8 $\alpha\alpha$ )を発現している。また,  $\gamma\delta$ T細胞

が認識する抗原として、MHCやリン酸抗原などが報告されているが、 $\alpha\beta$ 型のTCRがMHCと抗原ペプチドの複合体を認識するのにに対し、 $\gamma\delta$ 型のTCRは抗原分子を直接認識する(MHCを認識する場合もそのフレームワークを認識する)<sup>11)</sup>。結核菌に感染あるいはBCGの接種を受けたヒトおよびサルで、 $V\gamma 9$ と $V\delta 2$ から成るTCRを発現する $\gamma\delta$ T細胞の増加が報告されている<sup>19)20)</sup>。これらの細胞群はTh1に類似したサイトカインの分泌パターンを示し、結核菌に感染した細胞を傷害する。これらのマイコバクテリア特異的な $V\gamma 9V\delta 2$ T細胞が、非ペプチド抗原(リン酸抗原)を認識することが報告されている。また、 $\gamma\delta$ T細胞は結核菌の初期感染におけるIL-17の主要産生細胞であり、自然免疫系の反応において感染局所へ好中球を誘導する重要な役割も担っている<sup>10)</sup>。

#### (6) Tregおよび他の抑制性T細胞群

Tregsは転写因子であるFoxp3を発現するCD4<sup>+</sup>T細胞亜群で、細胞間接着を介した抑制シグナル伝達およびIL-10やTGF- $\beta$ などの抑制性サイトカインによってエフェクターT細胞の機能を抑制する<sup>21)</sup>。最近、Tregsの免疫抑制活性と結核菌の持続感染との相関を示唆する知見が、ヒトおよびマウスで報告されて注目を集めている<sup>22)~24)</sup>。また、TregsのほかにもTh3, Tr1, CD8<sup>+</sup>regulatory T cellsなどの抑制性T細胞群が報告されている<sup>25)</sup>。各々の細胞群と結核の病態については明らかにされていないが、これらの細胞群やTregおよびTh2が産生するIL-10によって結核菌に対する免疫応答が調節されていることを示唆する知見がヒトおよびマウスで報告されている<sup>2)3)</sup>。

### 4. T細胞が認識しワクチン開発や診断に応用が試みられているタンパク抗原

これまでにT細胞が認識する結核菌由来のタンパク質抗原が多数同定されており、それらを標的としてワクチンや診断法の開発が試みられている<sup>26)~28)</sup>。本稿ではこれらの代表的なものについて概説する。

#### (1) Antigen 85 (Ag85) 複合体

Ag85複合体は結核菌の主要分泌タンパク質であるAg85A, BおよびCの相同タンパク質で構成され、各々のタンパク質は30–32kDaと近似した分子量をもち、等電点も非常に近い<sup>29)</sup>。これらのタンパク質を用いたワクチンは、動物実験で良好な結果が得られており、臨床試験が開始されている<sup>26)~28)</sup>。また、Ag85複合体構成タンパク質の類縁タンパクであるMPT51も結核防御抗原であることが示されている<sup>30)</sup>。

#### (2) ESAT-6/CFP10

ESAT-6とCFP10は、結核菌が分泌する低分子量タン

パクで、強い抗原性をもつ。その遺伝子はRD-1領域にコードされており、すべての*M. bovis* BCG亜株と大部分の非結核性抗酸菌には存在せず、*M. tuberculosis*, BCG以外の*M. bovis*と*M. africanum*を含む結核菌群やごく一部の非結核性抗酸菌のみで発現している<sup>31)32)</sup>。これらの知見を基に、BCGと大多数の非結核性抗酸菌には存在しない両抗原でT細胞を刺激し、産生されるIFN- $\gamma$ の量を指標に結核感染を診断するクオンティフェロン法(QuantiFERON®-TB Gold (2G))が開発された<sup>33)</sup>。潜在性結核感染にはツベルクリン反応が長く用いられてきたが、使用されるPPDに含まれる結核菌抗原のほとんどがBCGや非結核性抗酸菌の抗原と高い交差性をもち、結核菌に感染していないPPD被投与者でも反応が陽性になる場合がある。したがって、BCG接種が広範に行われているわが国では、ツベルクリン反応によって正確な結核菌の感染診断を行うことはきわめて困難であった。その点において、クオンティフェロン法は、BCG接種や非結核性抗酸菌感染の影響を受けない優れた診断法であり、ESAT-6とCFP10にTB7.7を加えた新しいクオンティフェロン法(QuantiFERON®-TB Gold In Tube (3G))も実用化されている<sup>34)</sup>。また、ESAT-6とCFP10を成分に加えたワクチンも臨床研究が開始されている<sup>26)~28)</sup>。

#### (3) DosR regulonで発現調節を受けるタンパク質群

結核菌は約4,000の遺伝子をもつが、増殖期に発現する遺伝子と潜伏期に発現する遺伝子は異なり、結核菌は潜伏期に*hspX*を含むDosR regulonで制御される遺伝子が発現する<sup>35)~37)</sup>。最近、これらのタンパク質群のいくつかは、ヒトまたはマウスで免疫原性を示すことが明らかとなり<sup>38)~41)</sup>、潜伏期の結核菌を標的としたワクチンの候補抗原として注目されている。

#### (4) その他

上述したほかにも、熱ショックタンパク質群(HSP65など)やセリンプロテアーゼ(Mtb39およびMtb32)をはじめ、多くの結核菌由来のタンパク質が免疫原性をもつことが報告されており、臨床試験が開始されている。それらについては優れた総説があるので参照されたい<sup>26)~28)</sup>。

### 5. まとめ

結核菌に対するT細胞免疫応答と認識抗原について概説した。宿主の免疫応答を利用して結核を予防・治療するためには、このような宿主側の応答に加え、結核菌の性状や宿主免疫系からのエスケープ機構なども考慮に入れ、宿主と結核菌の相互作用を包括的に理解したうえで戦略を構築していく必要がある。

## 文 献

- 1) World Health Organization : 2009 update Tuberculosis Facts. [http://www.who.int/tb/publications/2009/tbfactsheet\\_2009\\_update\\_one\\_page.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2009/tbfactsheet_2009_update_one_page.pdf). 2009.
- 2) North RJ, Jung YJ : Immunity to tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2004 ; 22 : 599–623.
- 3) Cooper AM : Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 393–422.
- 4) Ulrichs T, Kaufmann SH : New insights into the function of granulomas in human tuberculosis. *J Pathol.* 2006 ; 208 : 261–269.
- 5) Delamarre L, Mellman I : Cell biology of antigen processing and presentation. In: *Fundamental Immunology*, 6th ed., Paul WE, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, 614–630.
- 6) Pieters J : *Mycobacterium tuberculosis* and the macrophage: maintaining a balance. *Cell Host Microbe.* 2008 ; 3: 399–407.
- 7) Zhu J, Paul WE : CD4 T cells : fates, functions, and faults. *Blood.* 2008 ; 112 : 1557–1569.
- 8) Zhou L, Chong MM, Littman DR : Plasticity of CD4<sup>+</sup> T cell lineage differentiation. *Immunity.* 2009 ; 30 : 646–655.
- 9) Rook GA, Hernandez-Pando R, Dheda K, et al. : IL-4 in tuberculosis: implications for vaccine design. *Trends Immunol.* 2004 ; 25 : 483–488.
- 10) Khader SA, Cooper AM : IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine.* 2008 ; 41 : 79–83.
- 11) Davis MM, Chien Y-H : T cell antigen receptors. In: *Fundamental Immunology*, 6th ed., Paul WE, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, 313–345.
- 12) Margulies DH, Natarajan K, Rossjohn J, et al. : Major histocompatibility complex (MHC) molecules: structure, function, and genetics. In: *Fundamental Immunology*, 6th ed., Paul WE, ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, 570–613.
- 13) Lewinsohn DM, Briden AL, Reed SG, et al. : *Mycobacterium tuberculosis*-reactive CD8<sup>+</sup> T lymphocytes : the relative contribution of classical versus nonclassical HLA restriction. *J Immunol.* 2000 ; 165 : 925–930.
- 14) Stenger S, Hanson DA, Teitelbaum R, et al. : An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science.* 1998 ; 282 : 121–125.
- 15) Cohen NR, Garg S, Brenner MB : Antigen Presentation by CD1 Lipids, T Cells, and NKT Cells in Microbial Immunity. *Adv Immunol.* 2009 ; 102 : 1–94.
- 16) Hiromatsu K, Dascher CC, LeClair KP, et al. : Induction of CD1-restricted immune responses in guinea pigs by immunization with mycobacterial lipid antigens. *J Immunol.* 2002 ; 169 : 330–339.
- 17) Ulrichs T, Moody DB, Grant E, et al. : T-cell responses to CD1-presented lipid antigens in humans with *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun.* 2003 ; 71 : 3076–3087.
- 18) Carding SR, Egan PJ :  $\gamma\delta$  T cells: functional plasticity and heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 2002 ; 2 : 336–345.
- 19) Kabelitz D, Bender A, Prospero T, et al. : The primary response of human  $\gamma/\delta^+$  T cells to *Mycobacterium tuberculosis* is restricted to V $\gamma$ 9-bearing cells. *J Exp Med.* 1991 ; 173 : 1331–1338.
- 20) Shen Y, Zhou D, Qiu L, et al. : Adaptive immune response of V $\gamma$ 2V $\delta$ 2<sup>+</sup> T cells during mycobacterial infections. *Science.* 2002 ; 295 : 2255–2258.
- 21) Sakaguchi S : Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol.* 2005 ; 6 : 345–352.
- 22) Scott-Browne JP, Shafiani S, Tucker-Heard G, et al. : Expansion and function of Foxp3-expressing T regulatory cells during tuberculosis. *J Exp Med.* 2007 ; 204 : 2159–2169.
- 23) Kursar M, Koch M, Mittrucker HW, et al. : Cutting Edge: Regulatory T cells prevent efficient clearance of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 2007 ; 178 : 2661–2665.
- 24) Guyot-Revol V, Innes JA, Hackforth S, et al. : Regulatory T cells are expanded in blood and disease sites in patients with tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 ; 173 : 803–810.
- 25) Mills KH : Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? *Nat Rev Immunol.* 2004 ; 4 : 841–855.
- 26) Gupta UD, Katoch VM, McMurray DN : Current status of TB vaccines. *Vaccine.* 2007 ; 25 : 3742–3751.
- 27) Skeiky YA, Sadoff JC : Advances in tuberculosis vaccine strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2006 ; 4 : 469–476.
- 28) Orme IM : Preclinical testing of new vaccines for tuberculosis: a comprehensive review. *Vaccine.* 2006 ; 24 : 2–19.
- 29) Wiker HG, Harboe M : The antigen 85 complex: a major secretion product of *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiol Rev.* 1992 ; 56 : 648–661.
- 30) Miki K, Nagata T, Tanaka T, et al. : Induction of protective cellular immunity against *Mycobacterium tuberculosis* by recombinant attenuated self-destructing *Listeria monocytogenes* strains harboring eukaryotic expression plasmids for antigen 85 complex and MPB/MPT51. *Infect Immun.* 2004 ; 72 : 2014–2021.
- 31) Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, et al. : Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol.* 1996 ; 178 : 1274–1282.
- 32) Berthet FX, Rasmussen PB, Rosenkrands I, et al. : A *Mycobacterium tuberculosis* operon encoding ESAT-6 and a novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10). *Microbiology.* 1998 ; 144 : 3195–3203.
- 33) Andersen P, Munk ME, Pollock JM, et al. : Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000 ; 356 : 1099–1104.
- 34) Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, et al. : Poor concordance between interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis.* 2009 ; 9 : 15.

- 35) Sherman DR, Voskuil M, Schnappinger D, et al.: Regulation of the *Mycobacterium tuberculosis* hypoxic response gene encoding  $\alpha$ -crystallin. Proc Natl Acad Sci USA. 2001 ; 98 : 7534–7539.
- 36) Voskuil MI, Schnappinger D, Visconti KC, et al.: Inhibition of respiration by nitric oxide induces a *Mycobacterium tuberculosis* dormancy program. J Exp Med. 2003 ; 198 : 705–713.
- 37) Park HD, Guinn KM, Harrell MI, et al.: Rv3133c/dosR is a transcription factor that mediates the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. Mol Microbiol. 2003 ; 48 : 833–843.
- 38) Lin MY, Geluk A, Smith SG, et al.: Lack of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* DosR regulon proteins following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. Infect Immun. 2007 ; 75 : 3523–3530.
- 39) Roupie V, Romano M, Zhang L, et al.: Immunogenicity of eight dormancy regulon-encoded proteins of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated and tuberculosis-infected mice. Infect Immun. 2007 ; 75 : 941–949.
- 40) Schuck SD, Mueller H, Kunitz F, et al.: Identification of T-cell antigens specific for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. PLoS One. 2009 ; 4 : e5590.
- 41) Black GF, Thiel BA, Ota MO, et al.: Immunogenicity of novel DosR regulon-encoded candidate antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in three high-burden populations in Africa. Clin Vaccine Immunol. 2009 ; 16 : 1203–1212.

---

Current Topics

---

T CELL-MEDIATED IMMUNE RESPONSES AND THE RECOGNITION  
OF TUBERCULOSIS ANTIGENS

<sup>1</sup>Kunio TSUJIMURA and <sup>2</sup>Yukio KOIDE

**Abstract** T cell-mediated immune responses profoundly contribute to the protection against the re-activation of latently infected *Mycobacterium tuberculosis*. Th1 cells produce IFN- $\gamma$  to activate infected macrophages and promote the formation of granulomas around infected macrophages. CD8<sup>+</sup>,  $\gamma\delta$  and CD1-restricted T cells also produce IFN- $\gamma$  and participate the protective responses against bacterial growth. Th17 cells produce IL-17 to promote the mobilization of immunocompetent cells and contribute to the granuloma formation. On the contrary, Th2 cells and Tregs interfere these protective immune responses.

**Key words** : *Mycobacterium tuberculosis*, Latent infection,

Cellular immunity, Th1, IFN- $\gamma$

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, and <sup>2</sup>Executive Director for Education and International Exchange, Hamamatsu University School of Medicine

Correspondence to : Yukio Koide, Executive Director for Education and International Exchange, Hamamatsu University School of Medicine, 1–20–1, Handa-yama, Higashi-ku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 431–3192 Japan.  
(E-mail: koidelb@hama-med.ac.jp)