

女性研究者支援 研究助成 2016—感染症領域—
研究成果報告書(公表用) <概要>

所属	長崎大学病院 呼吸器内科
氏名	山本 和子
研究テーマ	マクロファージ免疫応答に着目した肺非結核性抗酸菌症の病態解明と新規治療への展開

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究の目的】

本邦で増加する肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)の病態メカニズムの一つとして、肺の重要な免疫細胞であるマクロファージの転写因子 NF-κB 誘導能が肺 NTM 症の病型を規定しているか明らかにすることである。

【手法】

A) NTM 臨床分離株: 当院の臨床検体から NTM を分離した。遺伝子学的に菌種を同定され、2007 年 ATS/IDSA ガイドライン定義にて診断された肺 NTM 株を対象とした。計 72 株の NTM 株 (*M. avium* 39 株、*M. intracellulare* 9 株、*M. abscessus* 18 株、*M. kansasii* 6 株)を得た。

B) 患者情報: 年齢、性別、合併症、免疫抑制薬、体格、喫煙、病型、重複感染菌種、抗菌薬、検査所見、画像所見、経過などを電子カルテより抽出した。

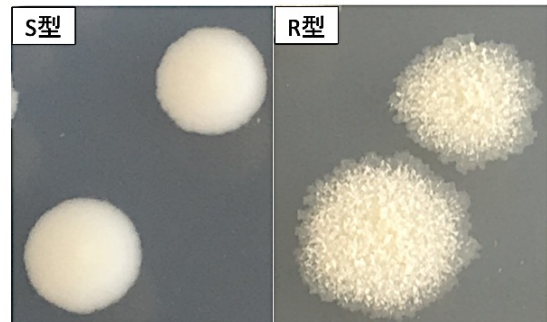
C) マクロファージ RAW264.7-Lenti-NF-κB 細胞株 (*Mol Ther* 21: 825-833, 2013):

NTM 菌株を 10^6 CFU/well(10MOI)に調整し、細胞株を3時間刺激後に Luciferase 蛍光を測定した。

D) マクロファージ由来サイトカインの測定

RAW264.7-Lenti-NF-κB 細胞刺激後の上清を -80°C に保存し、マクロファージ由来のサイトカイン(TNF-α、IL-12、IFN-γ)を ELISA 法を用いて測定した。

図1.



【研究成果】

A)NTM の菌種、morphology とマクロファージ NF-κB 活性誘導能

M. abscessus は肉眼的に Smooth(S型)と Rough(R型)に分類された(図1)。*M. avium*、*M. intracellulare* は低め～中間の NF-κB 活性誘導能を、*M. kansasii* では高い NF-κB 活性誘導能を示した。*M. abscessus* は、Smooth(S型)と Rough(R型)でその NF-κB 活性誘導能が異なり、S型は低く、R型が高い NF-κB 活性誘導能を示した(図2A)。

B)NTM の臨床病型とマクロファージ NF-κB 活性誘導能

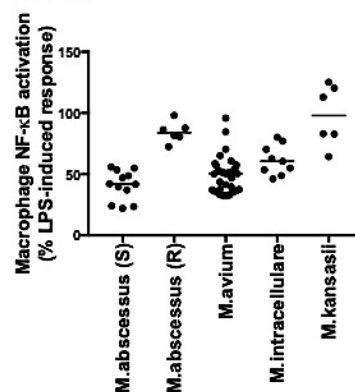
M. abscessus の S型は緩徐進行型、R型は急速進行型が多くみられた。NTM の臨床病型とマクロファージ NF-κB 活性誘導能との関連が示唆された。

C)NTM によるマクロファージ NF-κB 活性誘導能とサイトカインの関係

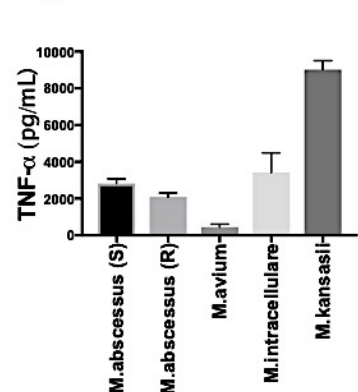
NTM 菌株で刺激したマクロファージ由来のサイトカイン測定では、IL-12 と IFN-γ は概ね検出限界以下であったが、TNF-α の誘導が見られた。

M. abscessus 刺激によるマクロファージ由来 TNF-α は必ずしも NF-κB 活性と一致しておらず(図2B)、NF-κB 非依存性の経路の関与が示唆された。

図2. A.



B.



**女性研究者支援 研究助成 2016－感染症領域－
研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>**

所	属	長崎大学病院 呼吸器内科
氏	名	山本 和子

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 ・ 掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 ・ 国内外雑誌を問わない。 		
1	Ideguchi S, <u>Yamamoto K</u> , Ikeda A, Hashimoto K, Takazono T, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Mukae H. Mycobacterial infection: TB and NTM- what are the roles of genetic factors in the pathogenesis of mycobacterial infection? A case of bilateral emphysematous pyelonephritis caused by <i>Candida albicans</i> . <i>J Infect Chemother</i> , 302-306, 2019 . (IF 2.397, 査読有)	
2	<u>Yamamoto K</u> , Mukae H. Mycobacterial infection: TB and NTM- what are the roles of genetic factors in the pathogenesis of mycobacterial infection? Pulmonary Disease Series: Clinical relevance of genetic factors in pulmonary diseases. Springer, 169-191, 2018 . (査読有)	
3	Smith NMS, Wasserman GA, Coleman FT, Hilliard KL, <u>Yamamoto K</u> , Lipsitz E, Malley R, Dooms H, Jones MR, Quinton LJ, Mizgerd JP. Regionally compartmentalized resident memory T cells mediate naturally acquired protection against pneumococcal pneumonia. <i>Mucosal Immun</i> 11(1):220-235, 2018 . (IF 7.478, 査読有)	
4	Wasserman GA, Szymaniak AD, Hinds AC, <u>Yamamoto K</u> , Kamata H, Smith NMS, Hilliard KL, Carrieri C, Labadorf AT, Quinton LJ, Ai X, Varelas X, Chen F, Mizgerd JP, Fine A, O'Carroll D, Jones MR. Expression of Piwi protein MIWI2 defines a distinct population of multiciliated cells. <i>J Clin Invest</i> 127(10):3866-3876, 2017 . (IF 12.784, 査読有)	
5	Coleman FT, Blahna MT, Kamata H, <u>Yamamoto K</u> , Zabinski MC, Kramnik I, Wilson AA, Kotton DN, Quinton LJ, Jones MR, Pelton SI, Mizgerd JP. The capacity of pneumococci to activate macrophage NF-kB determines necroptosis and pneumonia severity. <i>J Infect Dis</i> , 216(4):425-435, 2017 . (IF 5.997, 査読有)	
6	Kamata H, <u>Yamamoto K</u> , Wasserman GA, Zabinski MC, Yuen CK, Lung WY, Gower AC, Belkina AC, Ramirez MI, Deng JC, Quinton LQ, Jones MR, Mizgerd JP. Epithelial cell-derived secreted and transmembrane 1a (Sectm 1a) signals to activated neutrophils during pneumococcal pneumonia. <i>Am J Respir Cell Mol Biol</i> 55:407-418, 2016 . (IF 4.082, 査読有)	
7	Oshima K, Takazono T, Saijo T, Tashiro M, Kurihara S, <u>Yamamoto K</u> , Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K: Examination of cryptococcal glucuronoxylomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing pulmonary cryptococcosis in HIV-negative patients. <i>Med Mycol</i> . 56(1):88-94, 2018 . (IF 2.377, 査読有)	
8	Tashiro M, Fushimi K, Kawano K, Takazono T, Saijo T, <u>Yamamoto K</u> , Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K. Adjunctive corticosteroid therapy for inpatients with <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia. <i>BMC Pulm Med</i> 17(1):219, 2017 . (IF 2.435, 査読有)	
9	Tashiro M, Fushimi K, Kawano K, Takazono T, Saijo T, <u>Yamamoto K</u> , Kurihara S, Imamura S, Miyazaki T, Yanagihara K, Mukae H, Izumikawa K. Comparison of efficacy of antimicrobial agents among hospitalized patients with <i>Mycoplasma pneumoniae</i> pneumonia in Japan during large epidemics of macrolide-resistant <i>M.pneumoniae</i> infections: A nationwide observational study. <i>Clin</i>	
10	Nishikawa H, Fukuda Y, Mitsuyama J, Tashiro M, Tanaka A, Takazono T, Saijo T, <u>Yamamoto K</u> , Nakamura S, Imamura Y, Miyazaki T, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Mukae H, Kohno S, Izumikawa K. <i>In vitro</i> and <i>In vivo</i> antifungal activities of T-2307, a novel arylamidine, against <i>Cryptococcus gatii</i> : an emerging fungal pathogen. <i>J Antimicrob Chemother</i> , 72:1709-1713, 2017 . (IF 5.313, 査読有)	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2018年11月16-18日 (鹿児島)	第88回日本感染症学会西日本地方会学術集会、巖水慧、 山本和子 、井手口周平、井手昇太郎、武田和明、高園貴弘、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、柳原克紀、迎寛。一般演題「 <i>Mycobacterium abscessus</i> による肺非結核性抗酸菌症の臨床的検討」
2	2018年10月6日 (長崎)	第81回日本呼吸器学会・日本結核病学会九州支部秋季学術講演会 山本和子 、シンポジウム「肺炎球菌肺炎の自然免疫機構と免疫治療の可能性」
3	2018年5月22日 (San Diego, CA, USA)	American Thoracic Society (ATS) 2018, Ideguchi S, Yamamoto K , Ide S, Takazono T, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Yanagihara K, Fukuda Y, Nakamura S, Chang B, Coleman FT, Mizgerd JP, Mukae H. Poster discussion. 'The capacity of pneumococcus to stimulate macrophage NF-kappa B activity dictates the severity of adult pneumococcal pneumonia'.
4	2018年4月27日 (大阪)	第58回日本呼吸器学会学術講演会、 Yamamoto K , Young Investigator Symposium. 'The impact of neutrophil recruitment in mediastinal lymph node to invasive pneumococcal pneumonia'.
5	2018年3月21日 (Ventura, CA, USA)	Gordon Research Conference 2018, Biology of Acute Respiratory Infection, Yamamoto K , Poster discussion. 'The capacity of pneumococcus to stimulate macrophage NF-kappa B activity dictates the severity of adult pneumococcal pneumonia'.e
6	2017年4月22日 (東京)	第57回日本呼吸器学会学術講演会、 山本和子 、ポスター発表「縦隔リンパ節内好中球による肺炎球菌肺炎の侵襲性感染症の防御」.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2019年4月12日 (東京)	第59回日本呼吸器学会学術講演会。井手口周平、 山本和子 、高園貴弘、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、福田雄一、一門和哉、矢寺和博、常彬、迎寛。学術部会賞選考演題「肺炎球菌株のマクロファージ NF-κB 活性誘導能がもつ臨床的な意義」.
2	2019年4月4日(名古屋)	第93回日本感染症学会総会:学術講演会。 Yamamoto K , Tanaka M, Takazono T, Saijo T, Imamura Y, Miyazaki T, Kurihara S, Tanaka T, Morimoto K, Ariyoshi K, Izumikawa K, Mukae H. 一般演題 'Clinical differentiation of severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) from Japanese spotted fever (JSF)'.
3	2019年4月15日 (京都)	第63回日本リウマチ学会総会・学術集会。Koide Y, Yamamoto K , Endo Y, Koga T, Kawakami A, Mukae H. 一般演題 ' Prognostic factors of pneumocystis pneumonia in non-HIV patients'.
4	2019年4月26日 (名古屋)	第116回日本内科学会。井手口周平、 山本和子 、高園貴弘、西條知見、今村圭文、宮崎泰可、遠藤友志郎、古賀智裕、川上純、迎寛。一般演題「下気道微生物と関節リウマチの疾患活動性との関連性」.
5	2019年6月7日(大分)	第94回日本結核病学会。巖水慧、 山本和子 、井手昇太郎、武田和明、高園貴弘、宮崎泰可、泉川公一、柳原克紀、迎寛。一般演題「非結核性抗酸菌種別のマクロファージ NF-κB 活性誘導能の検討」.