

【総説】

クリプトコックス感染に対する免疫応答と免疫記憶

—内因性再燃発症の可能性と免疫記憶との関連について—

川上 和義

東北大学大学院医学系研究科感染分子病態解析学分野*

(平成26年7月28日受付・平成26年8月19日受理)

Cryptococcus neoformans は日和見病原真菌であり、エイズなど細胞性免疫低下宿主では致死的な髄膜炎を起こし問題となる。*C. neoformans* に対する感染防御は細胞性免疫によって担われ、Th1-Th2 サイトカインバランスが本真菌感染症の臨床経過に大きく影響することが知られており、近年では、Th17 や I 型インターフェロンによるこれらの制御機構の存在が明らかになりつつある。初期免疫応答は、宿主細胞のパターン認識受容体 (PRRs) によって侵入した微生物に固有の分子パターン (PAMPs) が認識されることから始まる。この PRRs には Toll 様受容体 (TLRs) や C タイプレクチン受容体 (CLRs) などがあり、*C. neoformans* 感染では TLR2, TLR9 のような TLRs, DC-SIGN, マンノース受容体, Dectin-2 のような CLRs の関与が報告されている。最近の臨床研究から、クリプトコックス感染症は、潜伏感染している *C. neoformans* が細胞性免疫の低下により再活性化することで発症すると考えられつつある。内因性再燃発症が知られている結核では免疫記憶応答の破綻がその発症に深く関与することが明らかにされているが、クリプトコックス感染症でも同様に免疫記憶応答の成立機序とともに、免疫不全に伴う免疫記憶の破綻と再活性化との関連性について解明する必要がある今後の研究の進展が期待される。

Key words: host defense, cryptococcal infection, cytokines, pattern-recognition receptors, immune memory

クリプトコックス症は、糖尿病、膠原病、腎疾患、血液悪性疾患、エイズなどの免疫低下宿主に合併する日和見真菌感染症であり、このような症例では重篤な髄膜脳炎を引き起こし、臨床重要な問題となる。エイズに合併する髄膜脳炎は、たとえ標準治療を行った場合でも死亡率が2週後で12%、4週後で26%に達するとの報告¹⁾があり重大な問題である。また、クリプトコックス髄膜脳炎は、世界のエイズ患者の死亡原因では結核に次いで第2位、アフリカでは第1位ともいわれている²⁾。

免疫低下を来すような基礎疾患がない場合でも肺クリプトコックス症を起こすことがあり、原発性肺クリプトコックス症とよばれる。限局性のことが多く、通常は髄膜脳炎にまでいたることは少ない。一方、細胞性免疫能が低下した状態では感染を局所に封じ込めることができず、中枢神経系など全身への播種性感染を惹起する。このような違いは感染宿主の免疫状態によって大きく左右されるため、その対策を講じるには本真菌に対する感染防御免疫機構の理解が重要となる。

近年では、クリプトコックス症が、結核と同様に不顕性感染後に潜伏感染し、免疫不全に伴って内因性再燃することを示すエビデンスが報告されつつある³⁾。このようなクリプトコックス症の病態を理解するためには、本真菌に対する免疫記憶

機構の解析が重要である。そこで本稿では、クリプトコックス感染に対する宿主免疫応答と、免疫記憶の成立過程について最新の知見を中心に概説したい。

I. クリプトコックスは細胞内増殖真菌である

クリプトコックス症の原因真菌である *Cryptococcus neoformans* は、ハトをはじめとする鳥類の堆積糞中で増殖し、乾燥によって空気中に飛散する。初感染は、空気中に飛散した真菌酵母を経気道的に吸入することによって起こる。本真菌の病原性はそれほど強くないが、エイズや血液悪性疾患などでは血行性播種を起こし、特に親和性の高い中枢神経系に病変を形成する。

病原因子としては、莢膜の形成、37℃での増殖性、メラニン産生性が知られている。メラニンは活性酸素など oxygen radicals に対する抵抗性を賦与することで殺菌からのエスケープに寄与する。莢膜は食細胞からの貪食に抵抗性を示すと同時に、ファゴライゾームでの殺菌物質の作用を阻害する。このように、クリプトコックスは食細胞による殺菌からのエスケープ機構を備えており、細胞内増殖菌として認識されている⁴⁾。

*宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

II. サイトカインによるクリプトコックス感染 免疫応答の制御

近年、ヘルパー T (Th) 細胞が機能的にいくつかのサブセットに分かれることが明らかになり、種々の疾患の発症病態と深く関連することが報告されている。ここでは、Th1, Th2, Th17 サイトカインと、抗ウイルス性サイトカインとして見出された I 型インターフェロンのクリプトコックス感染防御における役割について、これまでに明らかにされている点を中心に概説する。

1. Th1 サイトカイン

クリプトコックスは細胞内増殖菌であるため、1 型ヘルパー T (Th1) 細胞を中心とした細胞性免疫が重要であり、IFN- γ によって活性化されたマクロファージが一酸化窒素 (NO) により本真菌を殺菌する⁵⁾。これまでに、IFN- γ , IL-12, IL-18 といった Th1 関連サイトカインの遺伝子欠損 (KO) マウスを用いることで、クリプトコックス感染防御におけるこれらの重要性が報告されてきた⁶⁻⁸⁾。

2. Th2 サイトカイン

IL-4 や IL-5, IL-10, IL-13 のような Th2 サイトカイン遺伝子を欠損したマウスでは、逆に感染が改善するとの報告があることから、Th2 サイトカインが感染防御機構を抑制することが推察される⁹⁻¹¹⁾。このように、本真菌に対する感染防御は Th1-Th2 サイトカインバランスによって巧妙に制御されることが予想され、実際に Th1 免疫応答が低下するエイズや血液悪性疾患や、逆に Th2 免疫応答が亢進するアレルギー疾患では感染が悪化することが知られている^{12,13)}。一方、Grahner¹⁴⁾ は、感染初期では IL-4 や IL-13 のような Th2 サイトカインが、感染局所へのマクロファージや樹状細胞の集積を増加させ、IFN- γ の産生を高めることでクリプトコックスの感染防御に積極的にかかわることを報告しており、より複雑な機序が存在する可能性が示唆されている。

3. Th17 サイトカイン

ナイーブ Th 細胞は、樹状細胞などから産生される TGF- β , IL-6 によって Th17 細胞に分化する¹⁵⁾。Th17 細胞は IL-23 存在下で増殖し、IL-17A, IL-17F, IL-22 などを産生する。IL-17A は、CXCL1, CXCL2 など好中球遊走性ケモカインの産生を誘導することで好中球集積に関与する。そのため、おもに好中球によって殺菌される細胞外増殖細菌やカンジダなどの真菌の排除に重要な役割を果たす。クリプトコックス感染における IL-17A の関与については、Murdock¹⁶⁾ が IL-17A 遺伝子欠損 (KO) マウスを用いた実験を行い、IL-17A が CD4⁺ T 細胞および CD8⁺ T 細胞からの IFN- γ の産生を促進することによって感染防御能を高めることを示した¹⁶⁾。一方、著者らは、同様に IL-17AKO マウスを用いて、IL-17A が Th1 細胞からの IFN- γ 産生を抑制することによってクリプトコックス感染を負に制御すること、Th2 細胞

には影響しないことを明らかにした(論文投稿準備中)。このように異なる実験結果になる理由は明らかではないが、いずれにしても IL-17A は Th1 免疫応答に影響を与えることから、クリプトコックス感染防御機序を理解するためには、Th1-Th2 バランスに Th17 を加えた解析が必要となる。

4. I 型インターフェロン

I 型インターフェロンに分類される IFN- α や IFN- β は抗ウイルス因子として詳細に研究されてきたが、細菌や真菌感染防御における役割はまだ十分には解析されておらず、クリプトコックス感染防御ではほとんどわかっていない¹⁷⁾。最近、著者らが IFN- α と IFN- β の共通の受容体サブユニットである IFNAR1 欠損 (IFNAR1KO) マウスにおけるクリプトコックス感染防御について解析を行ったところ、野生型マウスに比べて肺における真菌の排除が有意に亢進していた(論文投稿中)。IFNAR1KO マウスでは Th1 免疫応答に関連する IL-12 や IFN- γ , NO 合成酵素 (iNOS) の発現が高いのに加え、Th2 免疫応答に関連する IL-4, IL-5, IL-13 の発現も高かった。さらに、IFNAR1KO マウスでは、増加した IL-4 に依存して気管支上皮細胞からのムチン産生が亢進したことから、ムチンが機械的な真菌の排除に関与していると推測される。また、IFN- α が NKT 細胞の活性化による IFN- γ と IL-4 の産生を抑制したことから、I 型インターフェロンが NKT 細胞の活性化抑制を介して、クリプトコックスに対する感染防御を抑制することが示唆された。一方、Biondo¹⁸⁾ は、著者らとは逆に、IFNAR1KO マウスでクリプトコックス感染が悪化し、IFN- γ や iNOS の発現が低下し、IL-4 や IL-13 の発現が上昇すると報告した。筆者らと異なる結果は用いたクリプトコックスの血清型の違いによると考えられるが、I 型インターフェロンが Th1-Th2 バランスに影響を与える点で一致しており、IL-17A とともにクリプトコックス感染防御を理解するうえで考慮すべきサイトカインの一つである。

III. 免疫によるクリプトコックスの認識

病原体の特定の分子構造 (pathogen-associated molecular pattern : PAMPs) を認識する機構としてパターン認識受容体 (pattern recognition receptors : PRRs) が重要である。おもな PRRs として、Toll 様受容体 (Toll-like receptors : TLRs) や C タイプレクチン受容体 (C-type lectin receptors : CLRs) などが知られている。

1. TLRs

Levitz¹⁹⁾ は、クリプトコックスの莢膜多糖であるグルクロノキシロマンナンの認識に TLR4 が関与することを報告した¹⁹⁾。彼らは遺伝子欠損マウスを用いた解析から、MyD88 がクリプトコックスの感染防御に重要なことを示したが、TLR2 や TLR4 の重要性は明確でなかった²⁰⁾。著者らも、TLR2KO, TLR4KO マウスを用いてクリプトコックス感染への影響を検討したが、どのマウス

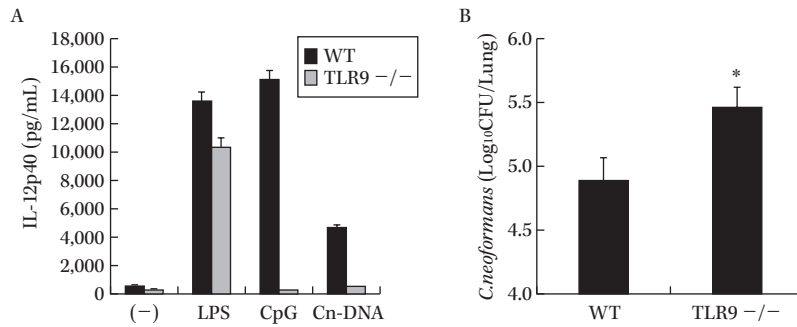


Fig. 1. TLR9-dependent host defense to *C. neoformans*²².

A) Bone marrow-derived dendritic cells from wild-type (WT) or TLR9KO mice were stimulated with DNA from *C. neoformans* or CpG1826 or LPS for 24 hours, and IL-12p40 production in the culture supernatants was measured. Cryptococcal DNA stimulated IL-12p40 production totally dependent on TLR9. B) WT or TLR9KO mice were infected intratracheally with *C. neoformans*, and the number of live fungi was counted in the lungs 14 days after infection. Clearance of *C. neoformans* in the lungs was significantly impaired in TLR9KO mice compared with that in WT mice.

も感染経過への影響はみられなかった²¹⁾。

一方、著者らは、クリプトコックスのDNAが樹状細胞を活性化すること、この活性化はTLR9KOマウスでは完全に消失することを明らかにした (Fig. 1A)。また、TLR9KOマウスの肺内にクリプトコックスを感染させると、野生型マウスに比べその排除が有意に低下した (Fig. 1B)。これらの結果から、クリプトコックスによる免疫活性化にTLR9を介した真菌DNAの認識機構が関与することがわかった²²⁾。その後、同様な結果がZhangらによっても報告された²³⁾。TLR9は非メチル化CpGモチーフを含むDNAを認識する。これらのモチーフは細菌やウイルスで知られているが、真菌では十分に解析されていない。著者らは、クリプトコックスDNAの活性化モチーフを検討したところ、従来のCpGDNAと異なる性質を示すことを明らかにした。クリプトコックスの活性化DNAと既知のCpGDNAではTLR9との結合様式が異なることを示唆する結果が得られつつある²⁴⁾。

2. CLRs

近年、真菌多糖を認識する受容体としてCLRsが注目されている。Taylorらは、遺伝子欠損マウスを用いて、カンジダの認識にCLRsの一つであり β -1,3-glucanの認識にかかわるDectin-1が重要であることを示した²⁵⁾。著者らは、Dectin-1KOマウスを用いることで、クリプトコックス感染におけるサイトカイン産生や感染抵抗性にこの分子が必須ではないことを報告した²⁶⁾。このことは、本真菌の細胞壁が β -1,3-glucanでなく、おもに β -1,6-glucanによって構成されていることと関係するのかもしれない。これらの知見は、クリプトコックス症患者の血清からは、カンジダ症やアスペルギルス症と異なり、 β -1,3-glucanが検出されないこと、そして β -1,3-glucan合成阻害作用を有するキャンディン系抗真菌薬が有効でないことと一致する。

Saijoら²⁷⁾は、マンノース多糖の受容体として知られるDectin-2が免疫細胞によるカンジダの認識および感染防御に重要であることを示した。一方、著者らは、彼らと同様にDectin-2KOマウスを用いることで、クリプトコックス感染防御へのDectin-2の役割を検討したところ、野生型マウスと比べTh2サイトカインとムチンの産生が亢進したが、Th1サイトカイン産生や真菌の排除には影響がみられなかった (論文投稿中)。

このように、真菌多糖の認識に重要なDectin-1やDectin-2がともにクリプトコックス感染防御に必須でないとの結果が得られたことから、著者らは他のCLRsの関与を想定し、CLRsの共通なシグナル伝達分子として知られるcaspase recruitment domain-containing protein (CARD) 9²⁸⁾に注目した。CARD9KOマウスの肺内にクリプトコックスを感染させると、野生型マウスに比べその排除が有意に低下し (Fig. 2A)、病理学的解析でも肉芽腫形成に乏しく、肺腔内で真菌が著明に増殖した。また、CARD9KOマウスでは、感染7日、14日後のIFN- γ 産生に影響がみられなかったものの、3日後のIFN- γ 産生が顕著に低下したことから (Fig. 2B)、自然免疫におけるIFN- γ 産生低下が感染悪化に関与する可能性が考えられた²⁹⁾。これらの結果から、Dectin-1やDectin-2以外の何らかのCLRsがクリプトコックス認識や感染防御に寄与する可能性が高まったが、現時点ではその詳細は明らかでない。

以上の知見から予想される免疫によるクリプトコックスの認識とTh細胞サブセットの分化誘導について Fig. 3にまとめて示す³⁰⁾。

IV. クリプトコックス症の内因性再燃を示唆する臨床的知見

近年、クリプトコックス症が、結核と同様に不顕性感染後に潜伏感染し、免疫不全に伴って内因性再燃するこ

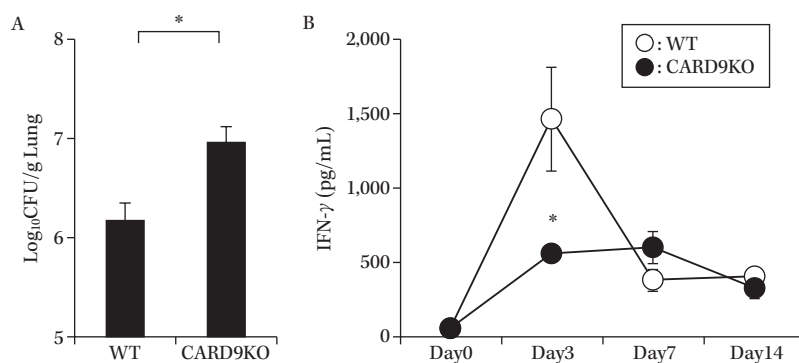


Fig. 2. Critical role of CARD9 in the host defense to cryptococcal infection²⁹⁾. WT or CARD9KO mice were infected intratracheally with *C. neoformans*. A) The number of live fungi was counted in the lungs 14 days after infection. Clearance of *C. neoformans* in the lungs was significantly impaired in CARD9KO mice compared with that in WT mice. B) The concentration of IFN- γ in the lung homogenates was measured at the indicated time points after infection. IFN- γ production was significantly reduced in CARD9KO mice compared with that in WT mice on day 3 after infection.

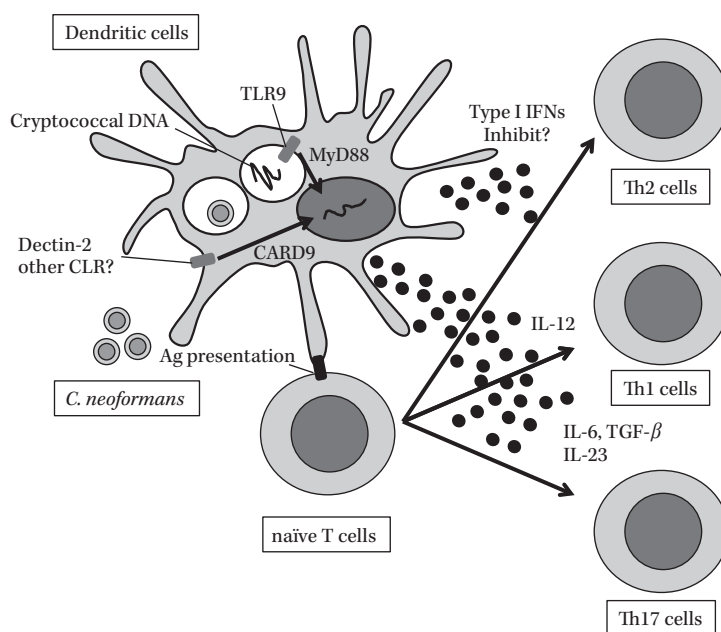


Fig. 3. Recognition of *C. neoformans* by dendritic cells and development of Th cell subsets³⁰⁾.

Cryptococcal DNA is sensed by TLR9 and some C-type lectin receptor may recognize polysaccharides from *C. neoformans*, which triggers an activation signal via MyD88 and CARD9, respectively. These processes may lead to the development of Th1 and Th17 cells, and some inhibitory mechanism may operate against Th2 cells through production of type I IFNs.

とを示す臨床的エビデンスが報告されつつある。Goldmanら³¹⁾によるニューヨークのブロンクス地区の小児の解析では、2歳未満では血清中にほとんどクリプトコックスに対する抗体が検出できないのに対して、2歳以上では検出できることを示した。このことは、クリプトコックスによる不顕性感染の可能性を示唆する。一方、Sahaら³²⁾は、臓器移植後にクリプトコックス症を発症した症

例としなかった症例を比較した研究で、発症した症例では移植前から血清中にクリプトコックスに対する抗体が検出されたのに対して、発症しなかった症例ではほとんど検出されなかったことを報告した。さらに、Garcia-Hermosoら³³⁾は、アフリカからフランスに移住して平均110カ月経過しているクリプトコックス症患者と以前からフランスに居住している患者からのクリプトコックス

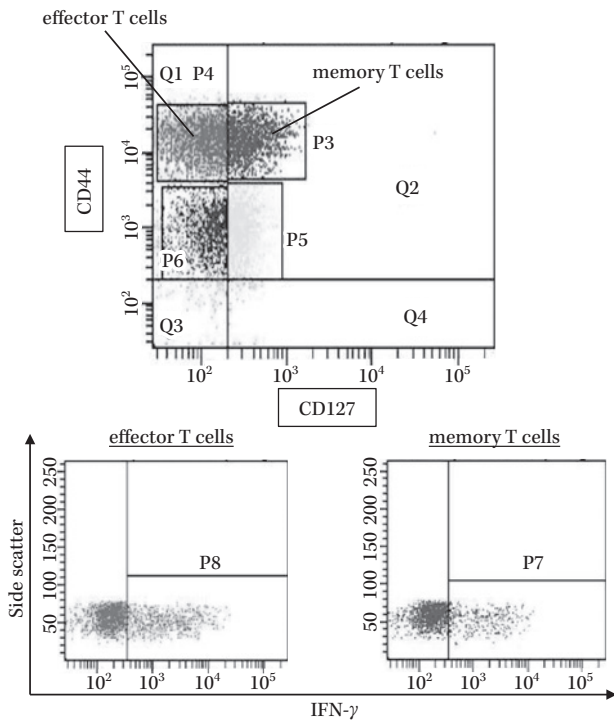


Fig. 4. Expression of IFN- γ in effector and memory T cells. Lung leukocytes were prepared 14 days after infection with *C. neoformans*. Expression of IFN- γ was analyzed in effector and memory T cells, identified as CD44^{bright}CD127⁻ and CD44^{bright}CD127⁺ cells, respectively. IFN- γ was expressed in both cells.

遺伝子型を比較すると、それぞれの地域のクラスターを形成していたことを報告した。これらの臨床研究から、クリプトコックス症は結核と同様に潜伏感染状態からの内因性再燃によって発症するのではないかと考えられるようになったが³³⁾、まだ確定した概念とはなっていない。

V. クリプトコックスに対する免疫記憶

近年、内因性再燃による発症が明らかになりつつあるクリプトコックス症では、病原真菌の再活性化を制御する免疫記憶機構がいかに破綻し、感染が再燃するのかを解明することが、エイズにおけるクリプトコックス髄膜炎の発症機序を理解するうえで重要となる。

ワクチン接種や再感染時などの免疫機構はメモリー T 細胞やメモリー B 細胞によって成り立ち、これらは抗原に曝露された後、ナイーブ T 細胞から誘導される。T 細胞抗原受容体と MHC 分子に結合した抗原由来ペプチドとの相互作用によりナイーブ T 細胞が増殖し、ヘルパー T 細胞や細胞傷害性 T 細胞のようなエフェクター T 細胞へと分化する。分化したエフェクター T 細胞は役割を終えると、その 90% がアポトーシスにより死にいたり、残りが長寿命であるメモリー T (Tm) 細胞となり、再感染時に迅速に病原微生物に対応することができる³⁴⁾。メモリー T 細胞は、セントラルメモリー T 細胞 (Tcm) とエフェクターメモリー T 細胞 (Tem) の 2 つ

のサブセットに分けられる³⁵⁾。Tcm 細胞はケモカインレセプターである CCR7 や接着分子の L-セレクトリン (CD62L) を発現しており、リンパ節や脾臓のような二次リンパ組織に存在している。Tem 細胞は CCR7 や CD62L を発現しておらず、リンパ系臓器でない末梢組織に存在している。抗原刺激を受けると Tem 細胞はただちに効果的なサイトカイン産生や細胞傷害活性を示し、一方で Tcm 細胞は新たな Teff 細胞を産生させる。このように、初期感染で活性化され増殖分化した Teff 細胞から Tem および Tcm が形成され、再感染時に迅速に対応できる仕組みが備えられている³⁶⁾。

クリプトコックスが結核菌のように潜伏感染していることが推測されていることから、Tm 細胞が潜伏感染期において再活性化 (内因性再燃) を防ぐために重要な役割を担うことが示唆されるが、未だ詳細な解析は行われていない。しかし、近年の南アフリカで実施された臨床研究で Jarvis ら³⁷⁾ は、クリプトコックス髄膜炎を合併したエイズ患者から採取した末梢血リンパ球をクリプトコックス抗原で *in vitro* 刺激後、CD45RO⁺CD27⁻細胞として同定される CD4⁺ Tm 細胞からのサイトカイン産生を解析した。その結果、生存群において IFN- γ または TNF- α 産生が高かったとしており、エイズ患者におけるクリプトコックス髄膜炎の予後に Tm 細胞の機能が関与する可能性を示した。

最近、著者らは、クリプトコックスの潜伏感染・内因性再燃モデルを作製することに成功した。このモデルでは、感染後 6 カ月経過しても肺内で 10² CFU 程度の真菌が検出され、7 カ月後にこのマウスにデキサメサゾンを投与して免疫不全にすると明らかな菌数の増加が観察された (未発表データ)。著者らが、本モデルを用いてクリプトコックスに対する免疫記憶応答について検討したところ、CD44^{bright}CD127⁺細胞として検出される Tm 細胞が肺内で増加し (Fig. 4)、感染 6 カ月後でも IFN- γ を発現する Tm 細胞が安定的に存在すること、さらにデキサメサゾン投与により免疫不全にするとこれらの細胞が減少することを示すデータが得られつつある (未発表データ)。このことは、臨床的知見から予想されるクリプトコックスの内因性再燃説を支持するデータと考えられ興味深い。しかしながら、細胞表面マーカーによって Tm 細胞を同定する本研究の課題点として、果たしてどの程度クリプトコックス特異的な Tm 細胞を検出できているのか不明な点があげられる。著者らは、クリプトコックスの主要な T 細胞抗原であることが知られているマンノプロテイン MP98 を認識する T 細胞抗原受容体を発現するトランスジェニックマウスの作成に成功しており、今後はこのマウスを用いることで抗原特異的な Tm 細胞の解析を行うことでより明確な知見が得られるものと期待している。

VI. おわりに

免疫記憶はウイルス感染について精力的に解析されてきたが、細菌や真菌感染では未だ十分には検討されていない。そのなかで、結核感染における免疫記憶の研究が先行して行われてきた。クリプトコックス感染が、結核と同様に内因性再燃により発症するのであれば、結核で明らかになった知見が参考になると思われる。クリプトコックスの内因性再燃については臨床的に確立したわけではないため、この点についても今後さらなる研究が望まれる。クリプトコックスに対する免疫記憶の研究は、まだ途についたばかりである。今後さらなる検討を期待したい。

謝辞

本研究は、平成 25, 26 年度厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 H25-新興一般-006)の助成を得て行った。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Robinson P A, Bauer M, Leal M A, Evans S G, Holton P D, Diamond D A, et al: Early mycological treatment failure in AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 82-92
- 2) French N, Gray K, Watera C, Nakiyingi J, Lugada E, Moore M, et al: Cryptococcal infection in a cohort of HIV-1-infected Ugandan adults. *AIDS* 2002; 16: 1031-8
- 3) Lortholary O, Nunez H, Brauner M W, Dromer F: Pulmonary cryptococcosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 145-57
- 4) Feldmesser M, Tucker S, Casadevall A: Intracellular parasitism of macrophages by *Cryptococcus neoformans*. *Trends Microbiol* 2001; 9: 273-8
- 5) Lovchik J A, Lyons C R, Lipscomb M F: A role for gamma interferon-induced nitric oxide in pulmonary clearance of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 116-24
- 6) Yuan R R, Casadevall A, Oh J, Scharff M D: T cells cooperate with passive antibody to modify *Cryptococcus neoformans* infection in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2483-8
- 7) Decken K, Kohler G, Palmer-Lehmann K, Wonderlin A, Mattner F, Magram J, et al: Interleukin-12 is essential for protective Th1 response in mice infected with *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1998; 66: 4994-5000
- 8) Kawakami K, Koguchi Y, Qureshi M H, Yara S, Kinjo Y, Uezu K, et al: IL-18 contributes to host resistance against infection with *Cryptococcus neoformans* in mice with defective IL-12 synthesis through induction of IFN-gamma production by NK cells. *J Immunol* 2000; 165: 941-7
- 9) Blackstock R, Murphy J W: Role of interleukin-4 in resistance to *Cryptococcus neoformans* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 30: 109-17
- 10) Blackstock R, Buchannan K L, Adesina A M, Murphy J W: Differential regulation of immune responses by highly and weakly virulent *Cryptococcus neoformans* isolates. *Infect Immun* 1999; 67: 3601-9
- 11) Muller U, Stenzel W, Kohler G, Werner C, Polte T, Hansen G, et al: IL-13 induces disease-promoting type 2 cytokines, alternatively activated macrophages and allergic inflammation during pulmonary infection of mice with *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 2007; 179: 5367-77
- 12) Koguchi Y, Kawakami K: Cryptococcal infection and Th1-Th2 cytokine balance. *Int Rev Immunol* 2002; 21: 423-38
- 13) Yamaguchi H, Komase Y, Ikehara M, Yamamoto T, Shinagawa T: Disseminated cryptococcal infection with eosinophilia in a healthy person. *J Infect Chemother* 2008; 14: 319-24
- 14) Grahner A, Richter T, Piehler D, Eschke M, Schulze B, Müller U, et al: IL-4 receptor-alpha-dependent control of *Cryptococcus neoformans* in the early phase of pulmonary infection. *PLoS One* 2014; 9: e87341
- 15) Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo V K: IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517
- 16) Murdock B J, Huffnagle G B, Olszewski M A, Osterholzer J J: Interleukin-17A enhances host defense against cryptococcal lung infection through effects mediated by leukocyte recruitment, activation, and gamma interferon production. *Infect Immun* 2014; 82: 937-48
- 17) Carrero J A: Confounding roles for type I interferons during bacterial and viral pathogenesis. *Int Immunol* 2013; 25: 663-9
- 18) Biondo C, Midiri A, Gambuzza M, Gerace E, Falduto M, Galbo R, et al: IFN-alpha/beta signaling is required for polarization of cytokine responses toward a protective type 1 pattern during experimental cryptococcosis. *J Immunol* 2008; 181: 566-73
- 19) Shoham S, Huang C, Chen J M, Golenbock D T, Levitz S M: Toll-like receptor 4 mediates intracellular signaling without TNF- α release in response to *Cryptococcus neoformans* polysaccharide capsule. *J Immunol* 2001; 166: 4620-6
- 20) Yauch L E, Mansour M K, Shoham S, Rottman J B, Levitz S M: Involvement of CD14, toll-like receptors 2 and 4, and MyD88 in the host response to the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans* in vivo. *Infect Immun* 2004; 72: 5373-82
- 21) Nakamura K, Miyagi K, Koguchi Y, Kinjo Y, Uezu K, Kinjo T, et al: Limited contribution of Toll-like receptor 2 and 4 to the host response to a fungal infectious pathogen, *Cryptococcus neoformans*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 47: 148-54
- 22) Nakamura K, Miyazato A, Xiao G, Hatta M, Inden K, Aoyagi T, et al: Deoxynucleic acids from *Cryptococcus neoformans* activate myeloid dendritic cells via a TLR9-dependent pathway. *J Immunol* 2008; 180: 4067-74
- 23) Zhang Y, Wang F, Bhan U, Huffnagle G B, Toews G B, Standiford T J, et al: TLR9 signaling is required for generation of the adaptive immune protection in *Cryptococcus neoformans*-infected lungs. *Am J Pathol* 2010; 177: 754-65

- 24) Tanaka M, Ishii K, Nakamura Y, Miyazato A, Maki A, Abe Y, et al: Toll-like receptor 9-dependent activation of bone marrow-derived dendritic cells by URA5 DNA from *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2012; 80: 778-86
- 25) Taylor P R, Tsoni S V, Willment J A, Dennehy K M, Rosas M, Findon H, et al: Dectin-1 is required for beta-glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol* 2007; 8: 31-8
- 26) Nakamura K, Kinjo T, Saijo S, Niyazato A, Adachi Y, Ohno N, et al: Dectin-1 is not required for the host defense to *Cryptococcus neoformans*. *Microbiol Immunol* 2007; 51: 1115-9
- 27) Saijo S, Ikeda S, Yamabe K, Kakuta S, Ishigame H, Akitsu A, et al: Dectin-2 recognition of α -mannans and induction of Th17 cell differentiation is essential for host defense against *Candida albicans*. *Immunity* 2010; 32: 681-91
- 28) Drummond R A, Saijo S, Iwakura Y, Brown G D: The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in anti-fungal immunity. *Eur J Immunol* 2011; 41: 276-81
- 29) Yamamoto H, Nakamura Y, Sato K, Takahashi Y, Nomura T, Miyasaka T, et al: Defect of CARD9 leads to impaired accumulation of gamma interferon-producing memory phenotype T cells in lungs and increased susceptibility to pulmonary infection with *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2014; 82: 1606-15
- 30) 川上和義: 深在性真菌症の免疫機構: up to date—クリプトコックス症を中心に。感染症 2012; 42: 9-14
- 31) Goldman D L, Khine H, Abadi J, Lindenberg D J, Pirowski La, Niang R, et al: Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001; 107: E66
- 32) Saha D C, Goldman D L, Shao X, Casadevall A, Husain S, Limaye A P, et al: Serologic evidence for reactivation of cryptococcosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 1550-4
- 33) Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F: Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3204-9
- 34) Ahmed R, Gray D: Immunological memory and protective immunity: understanding their relation. *Science* 1996; 272: 54-60
- 35) Sallusto F, Lenig D, Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A: Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature* 1999; 401: 708-12
- 36) Pepper M, Linehan J L, Pagan A J, Zell T, Dileepan T, Cleary P P, et al: Different routes of bacterial infection induce long-lived Th1 memory cells and short-lived Th17 cells. *Nature* 2010; 11: 83-9
- 37) Jarvis J N, Casazza J P, Stone H H, Meintjes G, Lawn S D, Levitz S M, et al: The phenotype of the *Cryptococcus*-specific CD4⁺ memory T-cell response is associated with disease severity and outcome in HIV-associated cryptococcal meningitis. *J Infect Dis* 2013; 207: 1817-28

Immune response and immune memory to cryptococcal infection

The relationship to reactivation of this fungal pathogen

Kazuyoshi Kawakami

Department of Medical Microbiology, Mycology and Immunology, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiry-cho, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

Cryptococcus neoformans is an opportunistic fungal pathogen, which frequently causes fatal meningoencephalitis in AIDS patients. Host defense to this fungus is mediated by the cellular immune response, and Th1-Th2 cytokine balance plays a critical role in determining the outcome of this infection. Host cells initiate the immune response through recognition of pathogen-associated molecular patterns, in which pattern recognition receptors, such as Toll-like receptors (TLRs) and C-type lectin receptors (CLRs), are deeply involved. In cryptococcal infection, TLRs, like TLR2 and 9, and CLRs, like DC-SIGN, mannose receptor and Dectin-2, are reported to contribute to the host defense. Recently, several pieces of clinical evidence have been reported, which suggested the development of cryptococcal meningitis by reactivation of persistently infected *C. neoformans* in patients with impaired cell-mediated immunity. Under this condition, it would be important to understand how the reaction of the immune memory system to this fungal pathogen is developed and dysregulated, and further investigation is necessary to address these issues.