第44回総会ポスター受賞記念論文

総説（推薦論文）

推薦者：慶應義塾大学医学部先端科学研究所・細胞上法研究部門 河上 裕

非結核性抗酸菌症の疾患感受性遺伝子

南 宮 湖^{*1,2}, 長谷川直樹^{*3}, 別 役 智 子^{*2}

Susceptibility genes for nontuberculous mycobacterial disease

Ho NAMKOONG^{*1,2}, Naoki HASEGAWA^{*3} and Tomoko BETSUYAKU^{*2}^{*1}Department of Pulmonary Medicine, Eiju General Hospital^{*2}Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine^{*3}Center for Infectious Diseases and Infection Control, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

(Accepted January 25, 2017)

summary

The number of patients with nontuberculous mycobacterial (NTM) disease is reportedly increasing both in Japan and worldwide. NTM diseases are classified into disseminated and pulmonary diseases based on their clinical characteristics. These two types of NTM diseases are thought to be controlled by different mechanisms. Disseminated NTM disease is caused by a defect in signal transduction of Th1 cellular immune responses, including the IFN- γ /IL-12 axis. The precise molecular mechanisms of disseminated NTM disease are understood in detail. Pulmonary NTM disease progression is associated with both bacterial factors as well as host factors. Furthermore, it is suggested that some susceptibility genes for NTM diseases may also exist. A previous study on the susceptibility genes for pulmonary NTM disease was performed using Single Nucleotide Polymorphism (SNP) analysis and microsatellite marker analysis. However, a number of challenges remain in terms of the reproducibility. The emergence of next generation sequencing enables genome-wide analysis, and further studies on the susceptibility genes for pulmonary NTM disease are expected in the future.

Key words——Nontuberculous Mycobacteria; NTM; *Mycobacterium avium* complex; MAC; susceptibility gene

抄 録

非結核性抗酸菌（Nontuberculous Mycobacteria: NTM）による感染症は日本・世界で患者数が増加している。NTM症はその臨床像により播種性NTM症と肺NTM症に分類され、その発症メカニズムは病態により大きく異なることが予想される。播種性NTM症については、IFN- γ /IL-12軸を中心とするTh1型細胞性免疫の先天シグナル伝達異常により発症することが分子レベルで詳細に解明されている。また、最近IFN- γ に対する自己抗体を介した後天的免疫異常による播種性NTM症が注目されている。肺NTM症は軽快と増悪を繰り返しながら徐々に進行するが、その経過には宿主・病原菌両者の関与が推察され、宿主の疾患感受性遺伝子の存在が疑われている。肺NTM症の疾患感受性遺伝子に関して、Single Nucleotide Polymorphism (SNP) 解析やマイクロサテライトマーカーを用いた解析が行われてきたが、その再現性や生物学的意義など今後検討、検証すべき課題は多い。次世代シーケンサーの登場により、網羅的解析技術が急速に発展している現在、肺NTM症の疾患感受性遺伝子に関する新たな発見が期待される。

はじめに

非結核性抗酸菌（Nontuberculous Mycobacteria: NTM）は結核菌群とらい菌を除く、170種類以上の抗酸菌の総称である¹⁾。NTMは主に慢性呼吸器疾患

を引き起こし、世界中でその患者数の増加が報告されている。日本でも罹患率（2014年：14.7人/10万人年）が増加し、結核の新規患者数を越えたことから、近年、注目を浴びている（図1）²⁾。特にNTMの90%近くを占める *Mycobacterium avium* complex (MAC) の増加が著しい。

これまで、先天性免疫不全であるメンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症（Mendelian susceptibility

^{*1} 永寿総合病院呼吸器内科^{*2} 慶應義塾大学医学部呼吸器内科^{*3} 慶應義塾大学医学部感染制御センター

肺NTM症罹患率推移 (1971-2014)

図1 日本における肺非結核性抗酸菌症の罹患率の推移

to mycobacterial disease: MSMD) や後天性に発症する播種性 NTM 症に関する、分子レベルでの病態生理及び原因遺伝子の研究は数多く報告されてきた³⁾。しかし、成人の肺 NTM 症に関しては疾患感受性遺伝子に関する研究は不明な点が多い。

肺 NTM 症は軽快と増悪を繰り返し、徐々に進行する。その経過には宿主・病原菌両者の関与が推察されるが、その病態は未だに不明な点が多い。NTM は水や土壌等の環境中に常在する弱毒菌であり、近年、疾患感受性遺伝子の存在が推察されている (図 2)。その理由として、米国では他人種に比較してアジア人の罹患率が高いこと⁴⁾、やせ型の中老年女性に好発すること⁵⁾、家族集積性のあること⁶⁾、といった疫学的事実が挙げられる。

本稿では、まず NTM 症の一般的な病型について概説する。その後、これまでの先天性・後天性免疫不全に伴う播種性 NTM 症に関する分子レベルでの病態生理及び原因遺伝子の研究について触れ、肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子に関する研究と今後の課題を述べる。

図2 NTM 症における疾患感受性遺伝子の可能性

NTM 症の臨床的特徴

NTM 症は、多様な臨床像を示し、それぞれ病態生理が異なる可能性が考えられる。そのため、疾患感受性遺伝子を考える上で、NTM 症の臨床像の概略を把握することが肝要である。

NTM 症はその病理学的所見と CT 画像所見により以下の 4 つの病型に分類され、病型ごとに臨床経過に特徴があることが知られている。4 つの病型として、①気管支拡張型 (結節・気管支拡張型: nodular bronchiectatic disease)、②線維空洞型 (空洞形成型: fibrocavitary disease)、③ Hot tub lung (hypersensitivity like disease) ④全身播種型 (disseminated disease) が挙げられる。

気管支拡張型 (図 3) は、現在世界的にも最も頻度の多い病型であり、中高年の非喫煙女性に多く、好発部位は中葉と舌区で中葉舌区型ともいわれる。病変は治療介入がない場合でも自然に改善・増悪を繰り返し、ほとんど進行しない症例を少数認めるが、大部分は緩徐に増悪する。

線維空洞型 (図 4) は空洞形成型とも言われ、肺結核や肺嚢胞症などの既存の肺構築の破壊を伴う病変に二次性に続発する症例が主体であった。しかし近年は既存の病変が認められない肺にも空洞病変を認める例が散見されるようになってきた。どちらも男性、喫煙者、高齢者に多く、気管支拡張型と比べて進行が速く、予後不良とされている⁷⁾。気管支拡張型が進行することで、線維空洞型を呈する症例や、気管支拡張型と線維空洞型が合併する混合型の病態もあり、この両者は、Hot tub lung や全身播種型とは異なる病態と考えられる。

図3 気管支拡張型の胸部 CT 画像

図4 線維空洞型の胸部CT画像

Hot tub lung は MAC 等の NTM を含んだエアロゾルを経気道的に吸入することで、急性から亜急性に発熱や呼吸困難を呈する病態である。胸部 CT 画像は過敏性肺臓炎に準じた所見を認める。

全身播種型は、小児における MSMD、また、成人においては HIV/AIDS や抗 IFN- γ 中和自己抗体陽性、造血幹細胞移植や臓器移植後などの細胞性免疫不全患者で引き起こされる病態である。

NTM 症の病態生理

ここでは細菌学的・免疫学的な観点から病態生理を述べ、これまで同定されてきた、先天性・後天性免疫不全に伴う抗酸菌症を引き起こす原因遺伝子について触れる。

抗酸菌は菌体の 40% 以上が、炭素鎖長を 60 個から 90 個有する長鎖分岐脂肪酸の一種であるミコール酸を中心とする脂質成分から構成される⁸⁾。このミコール酸は自然界にはほとんど存在せず、他の病原微生物には見られないという特徴がある。これらの脂質成分は抗酸菌の最外層に存在しているため、宿主と最初に接触する重要な分子である。

糖脂質やリン脂質などを含む抗酸菌に存在する多種の脂質分子の内、MAC 等の複数の NTM は結核菌に存在しない糖ペプチド脂質抗原 (glycopeptidolipid: GPL) を発現している。GPL の糖鎖構造の相違から少なくとも 28 種類以上の血清型に分類され、血清型により病原性・感染性の差異が報告されている。また、患者血清中特異の GPL-IgA 抗体は MAC 症の補助診断として用いられている⁹⁾。

NTM の実験室株である *Mycobacterium smegmatis* を、トランスポゾン挿入により GPL 非産生性に変異させると、コロニー形態が smooth 型から rough

型に変化するだけでなく、増殖に伴いコロニーが広がるスライディング能やバイオフィーム形成能といった抗酸菌の病原因子が消失することが報告され、菌側の病原因子として重要な役割を果たしている可能性が示唆されている¹⁰⁾。

その他にも MAC の糖脂質分子としてホスファチジルイノシトールマンノシド (PIM)、リポアラビノマンナン (LAM)、リポマンナン (LM) が知られており、これらはいずれもマクロファージや樹状細胞のパターン認識受容体 (Pattern-recognition receptor: PRR) の中でも TLR2 により認識される¹¹⁾。

抗酸菌の菌体成分を認識するパターン認識受容体としては、その他にも TLR9 などの Toll 様受容体 (TLR)、マンノース受容体、Dectin-1, Mincle, DC-SIGN などの C タイプ受容体、SR-A1, SA-A2, MARCO, SR-B1, CD36 などのスカベンジャー受容体、RIG-I, NOD2 が知られている。これらの受容体は結核の分野で精力的に研究が進められていた。近年、新たに PIM の受容体が DCAR (dendritic cell immunostimulating receptor) であり¹²⁾、LAM の受容体は Dectin-2 であることが判明し¹³⁾、NTM 症に役割に関しては今後の更なる研究の発展が待たれる。

NTM 等の抗酸菌を貪食したマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞 (APC) は細胞表面に MHC (HLA) class II 分子を発現させる。また、これらの抗原提示細胞は IL-12 等のサイトカインを分泌する。NK 細胞や抗原提示を受けた CD4 陽性細胞は、IL-12 によって刺激を受け、TYK2 や JAK2 のシグナルを介して、STAT4 がリン酸化され、IFN- γ を分泌する。この IFN- γ により刺激を受けた抗原提示細胞では、JAK1 や JAK2 を介して、STAT1 がリン酸化される。活性化した APC 内では抗酸菌の殺菌が促進する。リン酸化した STAT1 は二量体を形成し、核内へ移行し、IFN- γ activated sites (GAS) に結合し、APC がさらに活性化される³⁾。

つまり、NTM 症では Th1 を中心とする細胞性免疫が重要な役割を担う (図 5)。

MSMD の責任遺伝子

MSMD は前述した Th1 を中心とする細胞性免疫の一連のシグナル伝達に先天的に異常が生じ、メンデル遺伝様式に従って家族性に遺伝する疾患群である。

表 1 に示す遺伝子が MSMD を起こす遺伝子として現在までに同定されている。先述した病態と一致して、IFN- γ -IL-12 に関連する分子から構成されて

図5 NTMに対する宿主の防御機構

〔南宮湖，長谷川直樹：非結核性抗酸菌症の現状．小児科臨床 70: 437-444, 2017〕より改変．

表1 MSMDを引き起こす遺伝子

遺伝子	遺伝形式	概要
<i>IFNGR1</i>	AR/AD	IFN- γ 受容体 1
<i>IFNGR2</i>	AR/AD	IFN- γ 受容体 2
<i>IL12B</i>	AR	IL-12 と IL-23 に共通する subunit p40
<i>IL12B1</i>	AR	IL-12 と IL-23 に共通する β 1 鎖
<i>STAT1</i>	AR/AD	IFN- γ により誘導される転写因子
<i>IRF8</i>	AR/AD	IFN- γ により誘導される転写因子
<i>ISG15</i>	AR	IFN- γ により誘導されるユビキチン様分子
<i>NEMO</i>	XR	NF- κ B の上流因子
<i>CYBB</i>	XR	NADPH oxidase complex の構成要素
<i>GATA2</i>	AD	造血系転写因子

AR: 常染色体劣性遺伝, AD: 常染色体優性遺伝, XR: X 染色体劣性遺伝, MSMD: Mendelian susceptibility to mycobacterial disease

いる。

IFN- γ に関しては，IFN- γ receptor(R)1, IFN- γ R2 をそれぞれコードする *IFNGR1*, *IFNGR2*，そして，STAT1, interferon regulatory factor8 (IRF8), interferon stimulated gene (ISG) をそれぞれコードする *STAT1*, *IRF8*, *ISG15* の変異が報告されている。IL-12 に関しては，IL-12 のサブユニット p40 をコードする *IL12B*, IL-12receptor β 1 鎖をコードする *IL12RB1* の変異が観察されている。また，NF- κ B essential modulator (NEMO) をコードする NEMO や NADPH oxidase complex のコンポーネントを構成する gp91phox をコードする cytochrome b (558) subunit beta (CYBB) の変異によっても MSMD を生じる³⁾。

造血系転写因子である GATA2 の異常によっても播種性 NTM 症を引き起こす。元来，単球減少 (Monocytopenia) と抗酸菌等の細胞内寄生菌に易感染性を示す原発性免疫不全症として 2010 年に MonoMAC 症候群が報告されており，後にエクソーム解析により原因遺伝子が GATA2 であることが判明した¹⁴⁾。

その他にも，複合免疫不全症・慢性肉芽腫症などの病態で NTM 症の合併が散見される。近年，Th17 細胞のマスター転写因子である RORC 遺伝子の先天的欠損により，カンジダと抗酸菌に易感染性を示す原発性免疫不全症を発症する病態が本邦を中心とする研究グループから発表された¹⁵⁾。

播種性 NTM 症—抗 IFN γ 中和自己抗体—

従来，成人で発症する播種性 NTM 症は HIV/AIDS 患者に発症するものが大多数であると理解されていたが，近年，明らかな免疫不全を有さないにも関わらず，播種性 NTM 症を発症した患者の一部から抗 IFN γ 中和自己抗体が検出されることが報告された¹⁶⁾。後天的にサイトカインに対する自己抗体を産生する病態として，注目され，肺以外にも，骨やリンパ節にも多く病変を認めることが特徴的である。抗 IFN γ 中和自己抗体の報告例はアジア人が多く，本邦でも抗 IFN γ 中和自己抗体の測定が新潟大学呼吸器内科で実施されている¹⁷⁾。近年，抗 IFN γ 中和自己抗体が結合する主要エピトープが同定された。

このエプトープのアミノ酸配列は、アスペルギルスの Noc2 タンパク質の一部と相同性が高く、このタンパク質は患者由来の自己抗体と交差反応性があった¹⁸⁾。

肺 NTM 症の家族集積性

本邦と海外からそれぞれ肺 NTM 症の家族集積性を示す報告がある。Tanaka らは、肺 MAC 症 170 例とその同胞 622 人のカルテ調査・聞き取り調査を行い、3 組の同胞発症を報告した。これは一般集団よりも同胞間での有病率が高い傾向であった¹⁹⁾。桑原らも同胞での肺 MAC 症発症例を報告し、その同胞例からの検出菌は、Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) 分析では異なる種類の菌株であることを証明している²⁰⁾。

米国から、国立衛生研究所 (NIH) の肺 NTM 症 120 例の報告では、6 家系で親子もしくは同胞に肺 NTM 症が認められた。その内、5 家系では同一家系内に 3 例以上の肺 MAC 症患者を認めており、疾患感受性遺伝子の存在示唆された²¹⁾。

MAC はヒトからヒトへの感染がないとされている環境菌である (*Mycobacterium abscessus* は嚢胞性線維症の患者の間でヒトからヒトへの感染が報告された²²⁾) ことを考えると、これらの疫学的事実は宿主因子の感染・発病に対する関与を示す重要な知見と言える。

肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子

MSMD 等の播種性 NTM 症を引き起こす病態・責任遺伝子を概説してきた。一方、気管支拡張型・線維空洞型と全身播種型では臨床的に明らかに病態が異なり、気管支拡張型・線維空洞型を来す肺 NTM 症と播種性 NTM 症は異なったメカニズムで、疾患が制御されていることが考えられる。ここからは肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子に関する先行研究を概括する。

肺 NTM 症患者に対するエクソーム解析

肺 NTM 症の家族集積性を示した米国 NIH の研究グループは、近年、69 例の Caucasian の肺 NTM 症患者と、18 例の肺 NTM 症は発症していない同胞に対してエクソーム解析を行った¹²⁾。さらにコントロールとして 1000 人ゲノムプロジェクトのデータセットを用いている。これらの対象者に対してエクソーム解析を行った後、免疫・CFTR・線毛・結合組織

に関連する遺伝子セットを用いて、疾患感受性遺伝子の解析を行った。各遺伝子セットにおいて 1 例あたりのバリエーションの数を算出した。

感染していない同胞・コントロールに比較して、肺 NTM 症患者では、タンパク合成に影響するバリエーションの数が有意に多いことを示した。この結果から、筆者らは、肺 NTM 症が免疫・CFTR・線毛・結合組織等の複数の遺伝子が関連する疾患であることを提唱している。

HLA

ヒトの第 6 染色体の短腕の MHC 領域に存在する HLA (Human leukocyte antigen) は自然免疫の制御、獲得免疫における T 細胞への抗原提示と密接に関連する。そのため、HLA 多型はこれまでに結核を含む様々な感染症や自己免疫疾患と関連が指摘されてきた。

本邦においては、Tanaka らが、59 人の肺 MAC 症の HLA をタイピングし、一般の日本人データと比較している。その結果、HLA-A33、-DR6 の保有者の頻度が有意に高く、ハプロタイプ解析では、A33-B44-DR6 が高頻度に観察されている⁶⁾。また、Kubo らは、日本人肺 MAC 症 64 例について、肺 MAC 症の増悪と HLA のタイピングを解析した。その結果、非増悪症例では HLA-DR6、-DQ4 の保有者が多く、増悪症例では HLA-A26 保有者が多いことが判明した²³⁾。

一方、韓国からの報告では、肺 NTM 症 78 例 (MAC: 48 例, *M.abscessus*: 30 例) の HLA の解析では有意な所見が得られなかった²⁴⁾。

HLA の解析に関しては、近年、さらに詳細な解析が可能な HLA imputation 法などが開発されており、新たな知見が判明する可能性もある²⁵⁾。

NRAMP1

Nramp1 (natural resistance-associated) は、元来、マウスにおいてチフス菌、サルモネラ菌、BCG などの細胞内寄生菌感染の感受性を決定する遺伝子として同定された。Nramp1 はマクロファージの 2 価鉄のトランスポーターとして作用し、細菌の生存に必要な金属イオンを排出することで、殺菌に関与する。ヒトにおいては *SLC11A1* がその相同遺伝子であり、疾患感受性遺伝子として研究が進められた。

Sapkota らは、欧米人と日本人の検体を用いて、NRAMP1 の 3' UTR 領域の一塩基多型と CAAA 配

列の ins/del 多型が肺 MAC 症と関連していることを報告している²⁶⁾。

MICA

マイクロサテライトは、ゲノム中に散在する短い配列（2～4塩基程度）の繰り返し回数（short tandem repeat; STRP）に基づく多型で、個体判別能が高く、個体識別や集団の構成を解析する指標などに用いられている。3万から10万塩基ごとに1カ所認め、ヒトゲノム上に、約10万個存在するとされる。

Shojima らは肺 MAC 症 300 例と性別を一致させた 300 例のコントロールに対してマイクロサテライト多型の解析を行った²⁷⁾。その結果、MICA（MHC class I chain-related A）遺伝子内にあるマイクロサテライトマーカーとの関連が示唆された。MICA は HLA 遺伝子領域にコードされている遺伝子であり、NK 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、CD8 陽性細胞などに発現する NKG2D のリガンドの一つである。正常細胞にはほとんど発現しないが、細胞が感染などで傷害を受けると発現する。つまり、抗酸菌などの感染により傷害を受けると、上記の免疫担当細胞が NKG2D を介して MICA をリガンドとして認識し、細胞傷害活性を発揮することから病態に関与すると推測される。

TLR2

TLR2 は NTM の細胞壁を構成する GPL, PIM, LAM, LM の認識に重要な TLR である。韓国からの肺 NTM 症 193 例の研究において、TLR2 の intron2 に存在する GT リピート多型を解析し、プロモーター活性が低下する遺伝子多型と発病が関連することが報告されている²⁸⁾。

Vitamin D

Vitamin D receptor (VDR) はマクロファージや活性化したリンパ球上に発現している。Vitamin D は様々な細胞に、IFN- γ や IL-12 のサイトカイン抑制などの免疫調整作用を有すると考えられている。結核では感染・発病リスクと VDR の遺伝子多型の関連が報告されている。

Gelder らは 56 人の肺 *Mycobacterium malmoense* 症と 101 人の健常者を解析し、3 つの VDR の遺伝子多型 (FokI F/f, ApaI A/a, TaqI T/t) を解析し、疾患群において ApaI A と TaqI t の保因率が有意に高いこと、FokI f の保因率が有意に低いことを報告して

いる²⁹⁾。

その一方で、Tanaka らは 111 人の肺 MAC 症患者と 177 人の健常人を解析し、VDR の遺伝子多型は、疾患群と健常人で有意差はなかったと報告している³⁰⁾。

CFTR

CFTR は欧米で多く見られる CF の責任遺伝子として同定された遺伝子で、上皮系細胞の Cl チャネルとして機能するタンパクをコードする。

米国において、Kim らは肺 NTM 症 63 例の CFTR の解析を行い、23 例において 1 か所以上の CFTR 変異を有しており、一般集団より高率に CFTR 変異を保有していたと報告している。変異を有していた群は、CF の診断に用いられる汗中の Cl テストは正常であるため、CF とは異なる機序の遺伝子変異の病態への関与しているものと考えられた³¹⁾。

Mai らは日本人集団の肺 MAC 症 300 例について、3 か所の CFTR 多型 (TG リピート, polyT, M470V) の解析を行い、ISV8-T5 アリルと肺 MAC 症が関連していることを報告している³²⁾。

MST1R

欧州と米国の研究グループは、近年、漏斗胸・珪肺に合併した 11 例の肺 NTM 症患者と肺 NTM 症を発症していない同胞に対してエクソーム解析を行った³³⁾。その結果、漏斗胸・珪肺に合併した肺 NTM 症患者は、11 例中 4 例において、MST1R 遺伝子内に非常に稀なミスセンス変異を有していた。一方、漏斗胸・珪肺を合併していない 29 例の肺 NTM 症患者は、これらのミスセンス変異はいずれも有していなかった。

MST1R (RON) はマクロファージ刺激タンパク質受容体であり、c-met 関連チロシンキナーゼとして作用する。気道上皮細胞に強く発現し、線毛運動を向上させることが示されている³⁴⁾。筆者らは、MST1R の機能低下が肺 NTM 症の発症に寄与していると報告している。

今後の肺 NTM 症疾患感受性遺伝子の課題

本邦・海外での NTM 症の疾患感受性遺伝子に関する先行研究を概説した。MSMD に関してはその病態に関して理解が進んできた。一方、播種性 NTM 症の病態を取らない肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子に関しては、Single Nucleotide Polymorphism

(SNP) 解析やマイクロサテライトマーカーを用いた解析が現在まで行われてきたが、先行研究はいずれも比較的少数例の検討であり、また、その再現性や生物学的意義の検証など今後検討すべき課題を含む。次世代シーケンサーの登場により、網羅的解析技術が急速に進行している現在、更なる肺 NTM 症の疾患感受性遺伝子に関する研究が可能となっている。

肺 NTM 症はクラリスロマイシン、リファンピシン、エタンブトールを中心とする複数の抗菌薬を数年に渡って内服し、中には生涯に渡り抗菌薬を内服しなければいけない患者もいる。現行の抗菌薬治療では効果が限定的であり、新規治療薬の開発には抗菌薬以外の治療を含めた新たな視点が必要である。疾患感受性遺伝子として同定された際には、現状の抗菌薬治療だけでなく、宿主因子への介入を図ることが新規治療につながる可能性があり、今後の研究の進展が望まれる。

文 献

- 1) Griffith, D.E., et al.: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* **175**: 367–416, 2007.
- 2) Ho, N., et al.: Epidemiology of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease, Japan. *Emerging Infectious Disease journal.* **22**: 2016.
- 3) Wu, U.I., Holland, S.M.: Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* **15**: 968–980, 2015.
- 4) Prevots, D.R., et al.: Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med.* **182**: 970–976, 2010.
- 5) Adjemian, J., et al.: Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med.* **185**: 881–886, 2012.
- 6) Takahashi, M., et al.: Specific HLA in pulmonary MAC infection in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med.* **162**: 316–318, 2000.
- 7) Hayashi, M., et al.: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* **185**: 575–583, 2012.
- 8) Faria, S., et al.: General Overview on Nontuberculous Mycobacteria, Biofilms, and Human Infection. *Journal of pathogens.* **2015**: 809014, 2015.
- 9) Kitada, S., et al.: Serodiagnosis of Mycobacterium avium-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med.* **177**: 793–797, 2008.
- 10) Fujiwara, N., et al.: Glycopeptidolipid of Mycobacterium smegmatis J15cs Affects Morphology and Survival in Host Cells. *PLoS One.* **10**: e0126813, 2015.
- 11) Killick, K.E., et al.: Receptor-mediated recognition of mycobacterial pathogens. *Cellular microbiology.* **15**: 1484–1495, 2013.
- 12) Toyonaga, K., et al.: C-Type Lectin Receptor DCAR Recognizes Mycobacterial Phosphatidylinositol Mannosides to Promote a Th1 Response during Infection. *Immunity.* **45**: 1245–1257, 2016.
- 13) Yonekawa, A., et al.: Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. *Immunity.* **41**: 402–413, 2014.
- 14) Hsu, A.P., et al.: Mutations in GATA2 are associated with the autosomal dominant and sporadic monocytopenia and mycobacterial infection (MonoMAC) syndrome. *Blood.* **118**: 2653–2655, 2011.
- 15) Okada, S., et al.: IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science (New York, NY).* **349**: 606–613, 2015.
- 16) Browne, S.K., et al.: Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med.* **367**: 725–734, 2012.
- 17) Shima, K., et al.: Novel assay to detect increased level of neutralizing anti-interferon gamma autoantibodies in non-tuberculous mycobacterial patients. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy.* **20**: 52–56, 2014.
- 18) Lin, C.H., et al.: Identification of a major epitope by anti-interferon-gamma autoantibodies in patients with mycobacterial disease. *Nat Med.* **22**: 994–1001, 2016.
- 19) Tanaka, E., et al.: Familial pulmonary Mycobacterium avium complex disease. *Am J Respir Crit Care Med.* **161**: 1643–1647, 2000.
- 20) Kuwabara, K., et al.: [Molecular epidemiological analysis by IS1245-based restriction fragment length polymorphism typing on cases with pulmonary Mycobacterium avium disease observed in the same family]. *Kekkaku. [Tuberculosis].* **79**: 519–523, 2004.
- 21) Colombo, R.E., et al.: Familial clustering of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Chest.* **137**: 629–634, 2010.

- 22) Bryant, J.M., et al.: Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science* (New York, NY). **354**: 751–757, 2016.
- 23) Kubo, K., et al.: Analysis of HLA antigens in *Mycobacterium avium*-intracellulare pulmonary infection. *Am J Respir Crit Care Med*. **161**: 1368–1371, 2000.
- 24) Um, S.W., et al.: HLA antigens and nontuberculous mycobacterial lung disease in Korean patients. *Lung*. **187**: 136–140, 2009.
- 25) Okada, Y., et al.: Construction of a population-specific HLA imputation reference panel and its application to Graves' disease risk in Japanese. *Nature genetics*. **47**: 798–802, 2015.
- 26) Sapkota, B.R., et al.: Association of SLC11A1 (NRAMP1) polymorphisms with pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *Human immunology*. **73**: 529–536, 2012.
- 27) Shojima, J., et al.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Infect Dis*. **199**: 1707–1715, 2009.
- 28) Yim, J.J., et al.: Association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population. *Human immunology*. **69**: 572–576, 2008.
- 29) Gelder, C.M., et al.: Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to *Mycobacterium malmoense* pulmonary disease. *J Infect Dis*. **181**: 2099–2102, 2000.
- 30) Tanaka, G., et al.: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection: association with NRAMP1 polymorphisms. *Eur Respir J*. **30**: 90–96, 2007.
- 31) Kim, R.D., et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. **178**: 1066–1074, 2008.
- 32) Mai, H.N., et al.: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. **11**: 808–813, 2007.
- 33) Becker, K.L., et al.: MST1R mutation as a genetic cause of Lady Windermere syndrome. *Eur Respir J*. **49**: pii: 1601478, 2017.
- 34) Sakamoto, O., et al.: Role of macrophage-stimulating protein and its receptor, RON tyrosine kinase, in ciliary motility. *J Clin Invest*. **99**: 701–709, 1997.