

## *Aspergillus fumigatus*에 대한 단핵구의 항진균 작용에서 Interleukin-15의 역할

연세대학교 의과대학 내과학교실

조정호 · 장경희 · 김효열 · 송영구 · 김창오 · 박윤수 · 홍성관  
허애정 · 염준섭 · 김준명

### =Abstract=

#### **Enhancement of Human Monocyte Activities against *Aspergillus fumigatus* by Interleukin-15**

Jeong Ho Cho, Kyung Hee Chang, Hyo Youl Kim, Young Goo Song, Chang O Kim,  
Yoon Soo Park, Sung Kwan Hong, Ae jung Huh, Joon Sup Yeon and June Myung Kim

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background:** Despite recent advances in antifungal chemotherapy, invasive aspergillosis remains an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. Interleukin-15 (IL-15) is a cytokine that is known to enhance antifungal activities of monocytes against *Candida albicans*.

**Objective:** The purpose of this study is to investigate the potentials of IL-15 to enhance antifungal activities of monocytes against *Aspergillus fumigatus*.

**Methods:** Peripheral blood monocytes from healthy adults were incubated with 0, 1, 10, 100 ng/ml of IL-15 for 1, 2, and 4 days. Then, the ability of IL-15 to elicit the production of superoxide anion, the damage of hyphae by 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay, and the killing ability of *Aspergillus fumigatus* conidia was investigated.

**Results:** Incubation of peripheral blood monocytes with 100 ng/ml of IL-15 enhanced hyphal damage after 2 days ( $p<0.05$ ), conidicidal activity from the first day ( $p<0.05$ ), and increased the production of superoxide anion ( $O_2^-$ ) in response to phorbol myristate acetate.

**Conclusion:** Our results indicate that IL-15 augments the microbicidal activity of human monocytes against *Aspergillus fumigatus*. [Kor J Med Mycol 6(2): 64-69]

**Key Words:** IL-15, *Aspergillus fumigatus*, Monocyte

### 서 론

*Aspergillus* spp.에 의한 감염은 최근 집중적이고 침습적인 치료로 인한 면역억제 환자의 증가와 함께

†별책 요청 저자: 김준명, 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 내과학교실  
전화: (02) 361-5410, Fax: (02) 393-6884  
e-mail: jmkim@ymc.yonsei.ac.kr

늘어나는 추세이다. 특히 침습적 aspergillosis는 *Candida* spp. 다음으로 흔한 진균 감염이나<sup>†</sup> 현재 사용 중인 항진균제만으로는 만족할 만한 치료 효과를 얻지 못하고 있어 환자의 면역체계의 증강을 통한 예후의 향상에 많은 관심이 집중되고, 이러한 연구들을 통해 granulocyte-macrophage colony-stimulating factors (GM-CSFs)<sup>2</sup>, gamma interferons (IFN- $\gamma$ )<sup>3</sup>, interleukin (IL)-2<sup>2</sup>, IL-3<sup>4</sup>, IL-12<sup>3</sup> 등 몇몇 cytokine들은 진균에 대한 숙주의 면역을 증강시킨다는 증거들이 밝혀지고 있다.

IL-15은 4개의 나선 구조로 이루어진 cytokine으로<sup>5,6</sup> IL-2와 많은 유사성을 가지고 있다. T 림프구나<sup>6</sup> 자연살해세포 (NK cell)에<sup>7</sup> 미치는 영향에 있어서 IL-2와 비슷한 기능을 가지며 수용체 결합과 신호 전달에도 IL-2 수용체의  $\beta$ 와  $\gamma$  subunit을 필요로 한다<sup>8</sup>. 다만 IL-15의 경우 주로 T 세포에서 생산되는 IL-2와는 달리 대식세포 (macrophage)와 테반이나 근육과 같은 비림프 조직, 그리고 상피세포나 섬유세포에서 생산된다<sup>6</sup>. 숙주의 감염시 IL-15의 역할에 대한 연구들이 진행되면서, IL-15가 *Toxoplasma gondii*<sup>9</sup>나 *Salmonella* 감염<sup>10</sup>에서 T 세포에 매개되는 면역을 증강시키고, HIV 감염시에도 면역증강에 중요한 역할을 하는 것이 밝혀졌다<sup>11,12</sup>. 진균에 대해서는 IL-15가 *Candida albicans*에 대한 단핵구의 항진균 작용을 증강시킨다는 결과가 발표되었고<sup>13</sup>, 최근 연구를 통해 IL-15가 숙주의 감염에 있어 선천면역 (innate immunity)을 활성화시킬 뿐만 아니라, 획득면역 (adaptive immunity)을 높이는데 관여함이 밝혀졌다<sup>14</sup>.

여러 연구 결과들로 미루어 IL-15가 감염으로부터 숙주를 방어하는 면역체계에 중요한 역할을 하고 있음이 알려짐에 따라, 저자들은 *Aspergillus fumigatus*에 대한 단핵구의 항진균 작용에 있어서 IL-15가 미치는 영향을 밝힘으로써, 치명적인 침습적 aspergillosis의 면역체계증강을 이용한 새로운 치료 방법에 대해 연구해 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 단핵세포의 분리 및 전처치

항응고처리된 정맥혈로부터 Ficoll 원심침전법을 통해 buffy coat를 얻어 단핵세포를 분리하였다. 분리된 세포들은 complete medium (RPMI 1640, 25% pooled human serum, 100 U/ml penicillin, 100  $\mu$ g/ml streptomycin)에 재현탁 (resuspension)시킨 후 IL-15 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN, USA)의 농도가 0, 1, 10, 100 ng/ml 되도록 하여 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1일, 2일, 4일간 배양하였다.

### 2. 과산화 음이온 ( $O_2^-$ ) 생성

과산화 음이온 생성은 IL-15가 단핵구의 탐식기능에 미치는 영향을 측정하기 위한 방법으로 이용하였으며,

superoxide dismutase에 억제되는 cytochrome c 환원을 분광측광기 (spectrophotometer)를 통해 측정하였다. IL-15 (0, 1, 10, 100 ng/ml)와 함께 배양한 10<sup>6</sup>개의 단핵구들에 cytochrome c 50  $\mu$ M을 섞고, phorbol myristate acetate (PMA) 100 ng/ml로 자극하였다. 이들을 superoxide dismutase가 더 첨가된 대조군이 되는 시험관과 함께 혼들어 주면서 15분간 배양하였다. 반응이 일어난 후 분광측광기를 사용하여 550 nm에서 과산화 음이온 생성을 측정하였다.

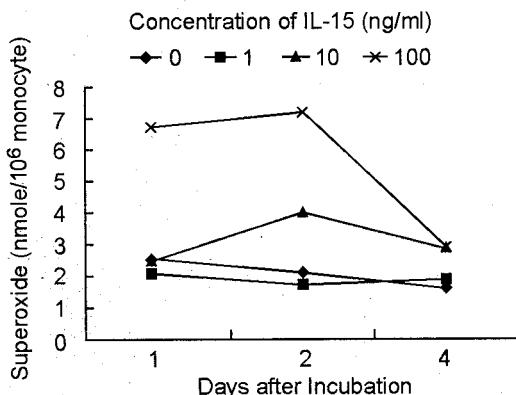
### 3. 균사 손상 (Hyphal damage)

단핵구에 의한 균사 손상을 측정하기 위해 3-(4-, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay를 이용하였다. *Aspergillus fumigatus* (한국미생물보존센터, 한국종균협회)의 살아 있는 균사는 MTT를 환원시켜 MTT-formazan을 형성함으로써 자주색으로 변화시킨다. 실험 하루전 10<sup>5</sup>개의 분생포자 (conidia)를 16시간 30°C에서 배양하여 균사가 대략 150~200  $\mu$ m가 되게 하였다. 실험 당일 100 ng/ml의 IL-15를 넣고 배양한 단핵구와 분생포자의 비율이 각각 5:1, 10:1, 20:1이 되게 섞은 다음 2시간 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 배양 후 균사 손상을 측정하기 위해 각각에 MTT를 더해준 다음 분광측정기를 사용하여 570 nm (reference wavelength: 670 nm)에서 측정하였다. 이때 대조군으로 사용되는 용기에는 단핵구를 제외한 균사와 완충액만을 넣어주었다. 분광측정기에서 구해진 값을 이용해 균사의 손상을 아래 공식으로 계산하였다.

$$\text{균사 손상 (\%)} = \frac{(\text{대조군의 OD} - \text{시험군의 OD})}{\text{대조군의 OD}} \times 100$$

### 4. 분생포자의 세포내 파괴

IL-15 (0, 1, 10, 100 ng/ml)로 자극을 준 단핵구와 분생포자를 10<sup>6</sup>개씩 섞은 용기를 각 농도에 대해 4개씩 만들었다. 30분 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 탐식작용이 일어나게 배양한 후, 다른 IL-15의 농도마다 각 2개씩은 탐식되지 않은 분생포자를 Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> free-HBSS로 씻어내고 단핵구를 용해시킨 다음 Sabouraud dextrose agar에 접종하였다. 나머지 2개씩은 분생포자의 세포내 파괴를 위해 6시간 더 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 배양



**Fig. 1.** The production of superoxide anion ( $O_2^-$ ) of monocytes to stimulation of PMA (phorbol myristate acetate). There was an enhancement in  $O_2^-$  production of monocytes treated with IL-15 in increase manners.

한 후 동일한 과정을 거쳐 배지에 접종하였다. 분생포자가 접종된 배지는 37°C에서 24시간 배양한 후 colony forming units (CFUs)을 세었다. 분생포자의 세포내 파괴는 아래 공식으로 계산하였다.

$$\% \text{ intracellular killing of conidia} = (1 - C_6) / (C_0) \times 100$$

$$(C_6: 6\text{시간 배양 후 CFUs 개수}, C_0: 6\text{시간 더 배양하지 않은 CFUs 개수})$$

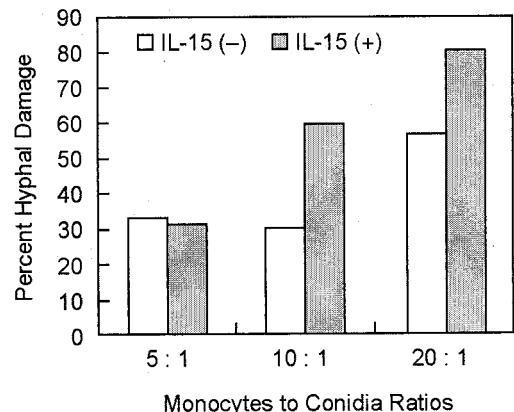
## 5. 통계

IL-15의 농도와 배양기간에 따른 단핵구 항진균 작용의 차이를 보기 위해 paired *t* test를 이용하였고, *p* 값이 <0.05인 경우를 의미있는 결과로 해석하였다.

## 결과

### 1. 과산화 음이온 생성

단핵구는 과산화 음이온의 생성을 측정하기 전 1일, 2일, 4일 동안 IL-15 (0, 1, 10, 100 ng/ml)과 같이 배양되었다. Fig. 1은 단핵구가 생산하는 과산화 음이온의 양이 농도에 따라 증가하는 양상을 보여준다. 단핵구를 IL-15로 1일간 전처치 한 경우, IL-15를 0, 1, 10, 100 ng/ml 투여함에 따라 과산화 음이온의 생성은 2.4±0.3, 2.1±0.3, 2.4±0.4, 6.7±0.5 nmol/10<sup>6</sup> monocytes로 증가하는 양상이었다 (Fig. 1, Day 1). 또, 전처치 기간에 따른 과산화 음이온의 생성은 IL-15를 100 ng/ml로



**Fig. 2.** The effect of IL-15 on monocytes-induced hyphal damage after incubation with 100 ng/ml of IL-15. IL-15 at concentration of 100 ng/ml significantly enhanced hyphal damage caused by monocytes when monocytes and conidia ratio is 10:1 (*p*<0.05).

투여했을 때 1일, 2일, 4일에 각각 6.7±0.5, 7.2±0.4, 2.9±0.2 nmol/10<sup>6</sup> monocytes로 감소하는 소견이었다.

## 2. 군사 손상

MTT의 특성을 이용해, 단핵구의 항진균 작용에 있어 IL-15의 역할을 측정하였다. 군사 손상은 IL-15 100 ng/ml를 넣고 2일간 배양했을 때, 단핵구와 분생포자 비율이 10:1에서 58.3±5.0%, 20:1에서 79.3±8.9%로 IL-15를 투여하지 않은 군의 군사 손상 29.3±4.0%, 55.2±5.4% 보다 손상 정도가 높았다 (*p*<0.05) (Fig. 2).

## 3. 분생포자의 세포내 파괴

Fig. 3은 IL-15 전처치 후 기능이 증강된 단핵구에 의한 분생포자의 세포내 파괴를 보여준다. 1일과 2일의 CFU 분석에서 % killing은 IL-15를 0, 1 ng/ml 투여하였을 때보다 10, 100 ng/ml를 투여하였을 때 증가하는 소견이었다. IL-15를 10 ng/ml를 투여하였을 때 1일, 2일, 4일의 % killing은 각각 69.2±3.8%, 74.5±6.2%, 12.0±4.1%로 2일에 가장 높은 소견을 보였다. 한편 IL-15를 100 ng/ml를 투여하였을 때는 1일, 2일, 4일의 % killing은 각각 77.1±5.6%, 63.2±5.9%, 33.7±4.1%로 시간이 경과할수록 감소하였다 (*p*<0.05).

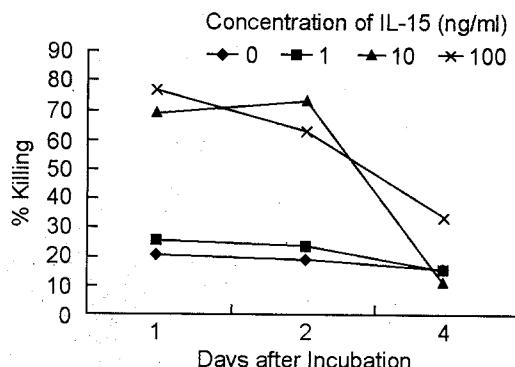


Fig. 3. The effect of IL-15 on intracellular killing of conidia. At concentration of 10 ng/ml, the % killing of monocytes was mostly enhanced at day 2. However, the % killing of monocytes at concentration of 100 ng/ml significantly decreased from day 1 to day 4 ( $p<0.05$ ).

## 고 찰

*Aspergillus fumigatus*는 집중적이고 침습적인 치료로 인한 면역억제 환자에서 빈도가 늘어나고 있는 전신성 진균 감염증에서 *Candida spp.* 다음으로 흔한 원인 진균이다<sup>1</sup>. 새로운 항진균제의 개발로 과거에 비해 진균 감염증의 치료 성적이 나아지고는 있으나, 침습적 aspergillosis의 경우 충분한 치료 효과를 얻지 못하는 경우가 많다. GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-12 등의 cytokine들이 탐식세포의 숙주 방어기능을 증강시킨다는 사실이 밝혀지면서 이들의 임상적 유용성에 대한 관심이 커지고 있다. 아울러 IL-15에 대한 연구가 진행되면서, IL-15가 HIV에 감염된 환자의 단핵구에 작용하여 자연살해세포의 세포독성을 증강시키고<sup>11</sup>, *Candida albicans* 같은 진균에 대한 단핵구의 항진균 작용을 증강시킨다는<sup>13</sup> 사실들이 밝혀졌다. 더욱이 IL-15는 박테리아, 진균뿐만 아니라 Herpes simplex virus-2 같은 바이러스 감염에 있어서도 숙주의 획득면역에 영향을 미치는 것으로 알려지면서<sup>14</sup>, IL-15의 역할과 작용기전에 대한 활발한 연구들이 진행되고 있다.

본 연구에서는 *Aspergillus fumigatus*에 대한 단핵구의 작용에 IL-15가 어떤 영향을 끼치는지 알아보기로 하였다. 본 연구에서 단핵구의 과산화 음이온 생성은 IL-15를 넣고 배양한 단핵구가 IL-15의 영향을 받지 않은 군에 비해 농도에 비례하여 증가하는 양상을 보였

다. 생성되는 과산화 음이온은 IL-15의 농도에 따라 약간의 차이는 보이나 대체로 배양 2일째 가장 높았고, 4일째까지는 증가가 지속되지 않았다. 군사 손상에 있어서도 IL-15를 넣고 배양한 단핵구가 IL-15를 투여하지 않은 군보다 손상 정도가 높았고, % killing은 과산화 음이온의 생성과 마찬가지로 농도에 비례하여 증가하는 소견을 보였으나, IL-15의 농도가 100 ng/ml 일 때를 비교해 보면 시간이 경과할수록 감소하였다.

단핵구가 탐식한 *Aspergillus fumigatus*를 죽이는데 필요한 기전인 과산화 음이온의 생성은 IL-15의 최고 농도인 100 ng/ml까지 증가하는 양상을 보여, IL-15에 의해 증강되는 항진균 작용이 산화경로 (oxidative pathway)를 거쳐 일어나게 됨을 추측해 볼 수 있다. 한편, Vázquez 등<sup>13</sup>이 *Candida albicans*에 대해 진행한 연구에서는 IL-15의 농도가 1,000 ng/ml로 증가하여도 과산화 음이온 생성은 더 이상 증가하지 않음을 보여 주고 있어, 과산화 음이온 생성의 증가는 일정 농도에서 포화에 이를 수 있다.

단핵구의 과산화 음이온 생성이나 % killing에 미치는 IL-15의 역할은 계속 지속되지는 않는 것으로 보인다. 과산화 음이온의 생성은 2일까지는 증가하는 소견을 보이나 4일째는 오히려 감소하는 양상을 보이고, % killing도 IL-15의 농도에 따라 차이가 있으나 1일에서 2일에 가장 많이 증가하였다가 시간이 갈수록 감소하였다. 이러한 지속성과의 관계는 Vázquez 등<sup>13</sup>의 연구나 Wang 등<sup>4</sup>의 연구 중 IFN- $\gamma$ 에서 비슷한 양상을 보인다. Wang 등<sup>4</sup>은 단핵구를 IFN- $\gamma$ 와 같이 배양한 후 *Candida-killing*을 측정하였는데, 배양 후 2일이 지나면서 단핵구의 *Candida-killing*이 점차로 감소하는 양상을 보였다. 그러나 이 연구에서 GM-CSF나 IL-3으로 단핵구를 전처리 한 경우에는 5일이 지난 후에도 높은 수준의 항진균력을 유지하였다. Vázquez 등<sup>13</sup>이나 Wang 등<sup>4</sup>의 연구와 본 연구로 미루어 IL-15와 GM-CSF, IL-3은 다른 경로를 통해 단핵구의 항진균 작용에 영향을 미치는 것을 알 수 있다. 한편, 단핵구의 항진균 작용을 증강시키는 다른 cytokine인 IL-12는 단핵구의 항진균 작용에 여러 경로를 통해 영향을 미치고 있다. Zhou 등<sup>3</sup>의 *in vivo* 연구에서 IL-12는 IFN- $\gamma$ 를 통해 단핵구의 항진균 작용에 영향을 주었으나, Rolides 등<sup>15</sup>의 *in vitro* 연구에서는 IFN- $\gamma$ 와는 무관하게 단핵구의 항진균 작용의 증강을 나타내었다.

이처럼 단핵구에 미치는 IL-15의 영향이나 정확한 작용기전에 대해서는 아직 많은 부분이 명확하지 않고, 다형핵구 (polymorphonuclear cell)의 항진균 작용에도 IL-15가 역할을 하고 있다는 보고도 있다<sup>16</sup>.

저자들은 본 연구를 통해 IL-15가 *Aspergillus fumigatus*에 대한 숙주의 면역력에 있어 중요한 역할을 할 수 있음을 알게 되었다. 현재까지의 연구나 진균 감염의 심각성을 고려할 때, 앞으로 단핵구의 항진균 작용에 대한 IL-15의 역할에 있어 IFN- $\gamma$ 와의 연관성이거나 역할 뿐 아니라 다른 세포들에 미치는 영향에 대해 보다 깊은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되며, 이를 통해 면역저하 환자에게 치명적인 *Aspergillus fumigatus* 감염에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

*Aspergillus fumigatus*에 대한 단핵구의 항진균 작용에서의 IL-15의 역할에 대해 알아보자 하였다. 정상인의 말초 혈액에서 단핵세포를 분리하여 IL-15 (0, 1, 10, 100 ng/ml)로 자극을 준 세포와 주지 않은 세포로 분리하여 배양하여, 과산화 음이온 (superoxide anion)을 정량하고, 단핵구에 의한 *Aspergillus* spp.의 균사 손상 (hyphal damage)을 MTT assay로 측정하였으며, fungicidal effect를 colony forming unit (CFU) assay를 시행하여 % killing으로 측정하였다.

IL-15를 0, 1, 10, 100 ng/ml 투여하였을 때 단핵구에서 생성된 과산화 음이온의 양은  $2.4 \pm 0.3$ ,  $2.1 \pm 0.3$ ,  $2.4 \pm 0.4$ ,  $6.7 \pm 0.5$  nmol/ $10^6$  monocytes로 증가하는 소견이었다. IL-15 100 ng/ml 투여시에 1일, 2일, 4일에 생성된 과산화 음이온의 양은 각각  $6.7 \pm 0.5$ ,  $7.2 \pm 0.4$ ,  $2.9 \pm 0.2$  nmol/ $10^6$  monocytes이었다. 균사 손상 (%)은 IL-15 100 ng/ml를 투여하였을 때 E:T 비율 10:1에서  $58.3 \pm 5.0\%$ , 20:1에서  $79.3 \pm 8.9\%$ 로 IL-15를 투여하지 않은 군보다 손상 정도가 높았다 ( $p < 0.05$ ). Fungicidal CFU assay상 % killing은 IL-15를 0, 1, 10, 100 ng/ml 투여하였을 때  $21.1 \pm 2.2\%$ ,  $25.5 \pm 2.0\%$ ,  $69.2 \pm 5.5\%$ ,  $77.1 \pm 5.6\%$ 로 증가하는 소견이었다. IL-15 100 ng/ml를 투여하였을 때 1일, 2일, 4일의 % killing은 각각  $77.1 \pm 5.6\%$ ,  $63.2 \pm 5.9\%$ ,  $33.7 \pm 4.1\%$ 로 시간이 경과할수록 감소하였다 ( $p < 0.05$ )

본 연구에서 IL-15가 *Aspergillus fumigatus*에 대한

단핵구의 항진균 작용을 증대시키는데 있어서 과산화 음이온의 생성, 균사 손상의 정도, fungicidal effect가 모두 증가되는 것을 관찰하였고, 이러한 작용은 IL-15 투여 2일 이내에 가장 강한 것을 알 수 있었다.

본 연구 뿐만 아니라 현재까지 진행된 많은 연구들의 결과로 미루어 단핵구의 항진균 작용에 있어 IL-15는 숙주의 면역을 증가시키는데 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있다. 이러한 IL-15의 역할에 있어 작용기전이나 다른 세포들에 미치는 영향에 대해 보다 세밀한 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되며, 이를 통해 면역저하 환자에게 치명적인 *Aspergillus fumigatus* 감염에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. Bodey GP, Vartivarian S. Aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 1989; 8: 413-437
2. Levitz SM. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by interleukin-2 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to inhibit *Cryptococcus neoformans*. Infect Immun 1991; 59: 3393-3397
3. Zhou P, Sieve MC, Bennett J, et al. IL-12 prevents mortality in mice infected with *Histoplasma capsulatum* through induction of IFN-gamma. J Immunol 1995; 155: 785-795
4. Wang M, Friedman H, Djeu JY. Enhancement of human monocyte function against *Candida albicans* by the colony-stimulating factors (CSF): IL-3, granulocyte-macrophage-CSF, and macrophage-CSF. J Immunol 1989; 143: 671-677
5. Burton JD, Bamford RN, Peters C, et al. A lymphokine, provisionally designated interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4935-4939
6. Grabstein KH, Eisenman J, Shanebeck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor. Science 1994; 264: 965-968

7. Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, et al. Interleukin (IL)-15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor. *J Exp Med* 1994; 180: 1395-1403
8. Giri JG, Ahdieh M, Eisenman J, et al. Utilization of the beta and gamma chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15. *EMBO J* 1994; 13: 2822-2830
9. Khan IA, Kasper LH. IL-15 augments CD8+ T cell-mediated immunity against *Toxoplasma gondii* infection in mice. *J Immunol* 1996; 157: 2103-2108
10. Nishimura H, Hiromatsu K, Kobayashi N, et al. IL-15 is a novel growth factor for murine gamma delta T cells induced by *Salmonella* infection. *J Immunol* 1996; 156: 663-669
11. Chehimi J, Marshall JD, Salvucci O, et al. IL-15 enhances immune functions during HIV infection. *J Immunol* 1997; 158: 5978-5987
12. Parayath KE, Harrison TS, Levitz SM. Effect of interleukin (IL)-15 priming on IL-12 and interferon-gamma production by pathogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative donors. *J Infect Dis* 2000; 181: 733-736
13. Vázquez N, Walsh TJ, Friedman D, et al. Interleukin-15 augments superoxide production and microbicidal activity of human monocytes against *Candida albicans*. *Infect Immun* 1998; 66: 145-150
14. Yoshikai Y, Nishimura H. The role of interleukin 15 in mounting an immune response against microbial infections. *Microbes Infect* 2000; 2: 381-389
15. Roilides E, Tsaparidou S, Kadlitsoglou I, et al. Interleukin-12 enhances antifungal activity of human mononuclear phagocytes against *Aspergillus fumigatus*: implications for a gamma interferon-independent pathway. *Infect Immun* 1999; 67: 3047-3050
16. Musso T, Calosso L, Zucca M, et al. Interleukin-15 activates proinflammatory and antimicrobial functions in polymorphonuclear cells. *Infect Immun* 1998; 66: 2640-2647