

Yersinia pseudotuberculosis由来スーパー抗原活性を示す外毒素の研究

(分担研究: 川崎病のサーベイランスに関する研究)

内 山 竹 彦

我々は川崎病に極めて類似した臨床症状を示すYersinia pseudotuberculosis (Y. ptbc)感染症から分離したY. ptbcから分子量21k Daのスーパー抗原活性を示す外毒素の分離に成功した。この外毒素はヒトT細胞をMHCクラスII分子に結合して、TCRにV β 3, V β 9, V β 13.1, V β 13.2を表現するT細胞を一括して活性化する。

川崎病、 スーパー抗原、細菌毒素、T細胞、TCR V β

川崎病は急性全身性疾患であり、その臨床症状や臨床検査所見はブドウ球菌やレンサ球菌による同じく急性、全身性の感染症であるトキシックショック症候群 (toxic shock syndrome, TSS) やYersinia pseudotuberculosis (Y. ptbc) 感染症のそれらとかなりの程度の類似性と共通性が見られる。川崎病と診断された疾患はある割合(1.10%)においてY.ptbcが帰炎菌であることが報告されている。TSSに見られる異常所見はブドウ球菌由来TSS toxin-1 (TSST-1)や staphylococcal enterotoxins (SEs), レンサ球菌由来発熱性外毒素(streptococcal pyrogenic exotoxins, SPEs)のスーパー抗原性すなわち感染固体のT細胞の外毒素による過剰活性化による免疫系やさらに他の

生理的機能の障害に帰因すると考えられている。これらのことを併せて考察すれば、川崎病でもスーパー抗原性因子が関与していると考えerことは十分に理にかなっていると言える。

我々はまずY. ptbc感染症にもスーパー抗原活性を示す細菌外毒素が第一義的に関与すると考えて、Y. ptbc菌からスーパー抗原活性を示す産物の分離を検討した。解析結果は川崎病の発症機序の解明にも手掛かりを与えるであろう。

1986年千葉県酒々井町の学童に発生した集団Y. ptbc感染症で分離されたY. ptbc86-15株を千葉県衛生研究所小岩井博士より分与を受け使用した。

結果

1. Y.ptbc 86-15株の17時間27℃培養で得た湿菌30gの超音波破碎液を硫酸沈殿、DEAE-Sepharose, S-Sepharose, Sephacryl S100カラムクロマトグラフィーで分画し、21kDaのヒト末梢血リンパ球(peripheral blood lymphocytes PBL)に細胞分裂の促進作用を示す因子を分離した。我々はこの間の全ての過程でヒトPBLに対するマイトジェン活性を指標として分画を行った。これをY.ptbc-derived mitogenic exotoxin (YPME) と名付けた。

2. YPMEは10 pg/ml以上で全PBLに強い活性化作用を示し、細胞分裂反応やIL-2産生を誘導するが、T細胞除去PBLに対してはこれらの反応を誘導し得なかった。この事実は、YPMEはヒトT細胞に対して強い活性化作用を持つことを示す。

3. YPMEによるT細胞活性化ではアクセサリ細胞として用いたL細胞にMHCクラスII分子の表現が要求され、クラスII陰性L細胞にはアクセサリ活性は検出されなかった。この事実はYPMEはアクセサリ細胞上のMHCクラスII分子に結合してT細胞に活性化シグナルを伝えることを示している。

4. ¹²⁵I-ラベルYPMEを用いた直接的結合試験では、DR遺伝子を導入したL細胞は強い結合活性が観察されるが、対照L細胞には観察されない。この結果は、YPMEはMHCクラスII分子に結合することを示す。

5. YPME応答性ヒトT細胞のTCR V β 表現を22個のプライマーを用いてPCR法をに

て解析すると、V β 3, V β 9, V β 13.1, V β 13.2陽性T細胞がYPME刺激によって上昇していた。この結果は、ヒトのYPME応答性T細胞集団はV β 3⁺, V β 9⁺, V β 13.1⁺それにV β 13.2⁺であることを示す。

スーパー抗原であることの条件としては、1.強いT細胞活性化作用、2.MHCクラスII分子への結合性、3.T細胞活性化におけるMHCクラスII分子のアクセサリ活性、4.特定のV β を表現するT細胞活性化等があり、YPMEの生物学的性質はすべて上記の基準を満たしている。このことによりY.ptbcはスーパー抗原活性をもつ外毒素を産生することが明らかになった。Y. ptbc感染症は、スーパー抗原によるT細胞の異常活性化に帰因すると我々は考える。川崎病の臨床症状はY.ptbc感染症に極めて類似していることから、川崎病にもスーパー抗原活性を持つ微生物因子が関与している可能性が強いと考えられる。YPMEは川崎病本態の病原因子ではないが、格好のモデル実験を提供しようと考えられるので、今後はYPMEのさらに詳細な生物活性、遺伝子解析、さらには病原因子としての解析を行い、川崎病の解明の手掛かりとしたい。

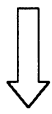
我々は川崎病はスーパー抗原活性を示す微生物産物が(ウイルス性または細菌外毒素性)強く関与していると考えており、川崎病患者からの原因微生物の分離も試みたい。それ故に班員の方々のご協力をお願いします。これまでの研究成果は下記にまとめて発表予定である。

1. Akiyama T.and Uchiyama T. Purification of a novel exotoxin exhibiting T cell-stimulating activity from *Yersinia pseudotuberculosis*.

2. Uchiyama, T., Akiyama, T., Kato, H.,
Fujimaki, Wand Imanishi, K. Superantigenic
properties of a novel exotoxin from *Yersinia*
pseudotuberculosis.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



我々は川崎病に極めて類似した臨床症状を示す *Yersinia pseudotuberculosis*(Y.ptbc)感染症から分離した Y.ptbc から分子量 21k Da のスーパー抗原活性を示す外毒素の分離に成功した。この外毒素はヒト T 細胞を MHC クラス II 分子に結合して、TCR に V_β3, V_β9, V_β13.1, V_β13.2 を表現する T 細胞を一括して活性化する。