

新生児発疹症の治療法及び予防法確立のための基礎研究

14570246

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書



平成17年3月

研究代表者 加藤秀人

(東京女子医科大学医学部)



新生児発疹症の治療法及び予防法確立のための基礎研究

14570246

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書

平成17年3月

研究代表者 加藤秀人
(東京女子医科大学医学部)

はじめに
我々は1998年に新生児TSS様発疹症(NTED)と呼ばれる新しい感染症を見いだした。このNTEDはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が産生するスーパー抗原性外毒素TSST-1による感染症であり、患児が未熟児の場合は重症化する傾向にある。NTEDにおいて活性化するT細胞はTCRV β 2陽性細胞のみなので直接作用するスーパー抗原はTSST-1であると考えられるが、近年MRSAの染色体の前塩基配列が決定され、MRSAはTSST-1以外にも様々なスーパー抗原様毒素を産生していることがわかってきた。従って、それらの毒素がサイトカイン産生を誘導する事により、間接的に或いはTSST-1と同じTCRV β 2陽性細胞を活性化することにより症状を増悪している可能性がある。これらの毒素の機能解析は、NTEDの治療及び予防法を考える上で重要であると考えset6,7,9,11,15,16,22をクローニングし、その遺伝子産物の機能解析を行った。しかしながらいずれもリンパ球に対するスーパー抗原活性はなかった。SETがTSST-1と共存した際のリンパ球の活性化も調べてみたがTSST-1単独の時とほとんど変わらなかった。従って、SETはNTEDの発症とは直接関わっていないと思われる。SETがNTEDの発症と直接関わっていないと言う事実は今後NTED及びTSSの発症機序を考える上で重要であると思われる。

研究組織

- 研究代表者：加藤秀人（東京女子医科大学医学部助手）
研究分担者：内山竹彦（東京女子医科大学医学部教授）
研究分担者：今西健一（東京女子医科大学医学部助教授）

交付決定額（配分額）		（金額単位：千円）	
	直接経費	間接経費	合 計
平成14年度	1,100		1,100
平成15年度	1,000		1,000
平成16年度	1,000		1,000
平成 年度			
平成 年度			
総 計	3,100		3,100

研究発表

学会誌等

1. Madoka Koyanagi: Immunologic immaturity, but high IL-4 productivity, of murine neonatal thymic CD4 single-positive T cells in the last stage of maturation. *Journal of Infection and Chemotherapy* 222: 315-326, 2004
2. Imanishi Ken'ichi, Kato Hidehito, Fujii Hisaichi, Uchiyama Takehiko: Maturation of adult peripheral blood CD38+CD4+ T cells demonstrated by cytokine production in response to a superantigen, TSST-1. *Cell Immunol* 222(2): 89-96, 2003
3. Matsuda Yoshio, Kato Hidehito, Yamada Ritsuko, Okano Hiroya, Ohta Hiroaki, Imanishi Ken'ichi, Kikuchi Ken, Totsuka Kyoichi, Uchiyama Takehiko: Early and definitive diagnosis of toxic shock syndrome by detection of marked expansion of T-cell-receptor VBeta2-positive T cells. *Emerg Infect Dis* 9(3): 387-389, 2003
4. Miyoshi-Akiyama Toru, Zhao Jizi, Kikuchi Ken, Kato Hidehito, Suzuki Rieko, Endo Miyoko, Uchiyama Takehiko: Quantitative and qualitative comparison of virulence traits, including murine lethality, among different M types of group A streptococci. *J Infect Dis* 187(12): 1876-1887, 2003
5. Miyoshi-Akiyama Toru, Zhao Jizi, Kato Hidehito, Kikuchi Ken, Totsuka Kyoichi, Kataoka Yasushi, Katsumi Masamichi, Uchiyama Takehiko: Streptococcus dysgalactiae-derived mitogen (SDM), a novel bacterial superantigen: characterization of its biological activity and predicted tertiary structure. *Mol Microbiol* 47(6): 1589-1599, 2003
6. Monze Mwaka, 加藤秀人, 林 智人, 安部 良, 三好-秋山 徹, 内山竹彦, 今西健一: Superantigenic stimulation of bovine T cells by Streptococcus dysgalactiae-derived mitogen (SDM). *東女医大誌* 73(3・4): 88-98, 2003
7. Arimura Yutaka, Kato Hidehito, Dianzani Umberto, Okamoto Toshihiro, Kamekura Soichiro, Buonfiglio Donatella, Miyoshi-Akiyama Toru, Uchiyama Takehiko, Yagi Junji: A co-stimulatory molecule on activated T cells, H4/ICOS, delivers specific signals in Th cells and regulates their responses. *Int Immunol* 14(6): 555-566, 2002
8. Chen Luqiu, Koyanagi Madoka, Fukada Kenji, Imanishi Ken'ichi, Yagi Junji, Kato Hidehito, Miyoshi-Akiyama Toru, Miwa Keishi, Zhang Ruihua, Uchiyama Takehiko: Continuous exposure of mice to superantigenic toxins induces a high-level protracted expansion and an immunological memory in the toxin-reactive CD4+ T cells. *J Immunol* 168: 3817-3824, 2002
9. Kato Hidehito, Takahashi Naoto, Arimura Yutaka, Imanishi Ken'ichi, Nishida Hiroshi, Uchiyama Takehiko: Superantigen-reactive Vb2+ T cells exhibit a significant reduction before their massive increase in some acute phase patients with TSS-like exanthematous disease. *J Infect Chemother* 8: 111-114, 2002

口頭発表

1. 加藤 秀人, 松田 義雄, 岡本 弥生, 新井 理水, 太田 博明, 今西 健一, 内山 竹彦
トキシックショック症候群患者末梢血中のスーパー抗原応答性V β 2陽性T細胞の動態と機能変化 (2004.4, 大坂)日細菌誌 58(1): 87, 2004
2. Takehiko Uchiyama¹, Hidehito Kato, Kennichi Imanishi, Yoshio Matsuda, Erina Ono, Hiroaki Ohta Early and Definitive Diagnosis of Acute and Systemic Staphylococcal Infectious Disease; Toxic Shock Syndrome in Neonatal and Adult Patients (October 22, 2004, Seoul, Korea) The 7th Korea-Japan International Symposium on Microbiology 81, 2004
3. 有村 裕, 加藤秀人, 内山竹彦, 八木淳二: AktはTh分化における中立的増幅因子である. 13th Kyoto T Cell Conference(2003.6, 京都)抄録集 13: 52, 2003
4. 今西健一, Monze Mwaka, 加藤秀人, 小柳 円, 陳 露秋, 深田健治, 八木淳二, 三好-秋山 徹, 三和敬史, 内山竹彦: 細菌性スーパー抗原応答性T細胞はTCR \cdot V β エレメントによりスーパー抗原感受性が異なる(免疫機転による感染病態). 第76回日本細菌学会総会(2003.4, 熊本)日細菌誌 58(1): 87, 2003
5. 今西健一, Monze Mwaka, 小柳 円, 加藤秀人, 内山竹彦: 細菌性スーパー抗原応答性T細胞の反応の解析. 第33回日本免疫学会総会(2003.12, 福岡)日免疫会学術記録 33: 188, 2003
6. 加藤秀人, 今西健一, 馬場 理, 黒田 誠, 平松啓一, 内山竹彦: MRSAの産生するSETの機能解析. 第86回日本細菌学会関東支部総会(2003.10, 横浜)抄録集: 195, 2003
7. 加藤秀人, 今西健一, 馬場 理, 黒田 誠, 平松啓一, 内山竹彦: MRSAの産生するSETの機能解析. 第76回日本細菌学会総会(2003.4, 熊本)日細菌誌 58(1): 222, 2003
8. 加藤秀人, 今西健一, 馬場 理, 黒田 誠, 平松啓一, 内山竹彦: MRSAの産生するSETの機能解析. 第50回毒素シンポジウム(2003.7, 和歌山)予稿集: 195, 2003
9. Monze Mwaka, 今西健一, 加藤秀人, 三好-秋山 徹, 内山竹彦: T cell from different animal species respond to the same bacterial superantigen differently. 第76回日本細菌学会総会(2003.4, 熊本)日細菌誌 58(1): 307, 2003
10. Monze Mwaka, 加藤秀人, 林 智人, 安部 良, 三好-秋山 徹, 内山竹彦, 今西健一: Streptococcus dysgalactiae由来マイトジェン(SDM)のウシT細胞に対するスーパー抗原活性の検討. 第50回毒素シンポジウム(2003.7, 和歌山)予稿集: 149, 2003
11. 有村 裕, 加藤秀人, 内山竹彦, 八木淳二: T細胞の補助刺激受容体CD28およびICOS/H4からのシグナル伝達経路におけるAktの役割. 第75回日本細菌学会総会(2002.4, 横浜)日細菌誌 57(1): 330, 2002
12. 有村 裕, 加藤秀人, 内山竹彦, 八木淳二: 補助刺激受容体CD28ならびにICOS/H4によって活性化されるAktの機能解析. 第32回日本免疫学会総会(2002.12, 東京)日免疫会学術記録 32: 148, 2002

13. 陳 露秋, 今西健一, 八木淳二, 小柳 円, 加藤秀人, 三好-秋山 徹, 三和敬史, 内山竹彦: マウスに持続的にスーパー抗原を投与すると, 応答性T細胞に持続的な増幅とTh2タイプメモリーが誘導される. 第75回日本細菌学会総会(2002.4, 横浜)日細菌誌 57(1):329, 2002
14. 今西健一, 加藤秀人, 藤巻わかえ, 内山竹彦: ヒト胸腺内CD4シングル・ポジティブT細胞の解析. 第75回日本細菌学会総会(2002.4, 横浜)日細菌誌 57(1):326, 2002
15. 三木瑞香, 羽根田紀幸, 加藤秀人, 内山竹彦: 重症の新生児TSS様発疹症で冠動脈の一過性拡張がみられた1例. 第21回川崎病研究会(2002.9, 倉敷)Prog Med 22(別冊):291, 2002
16. 三好-秋山 徹, 趙 吉子, 加藤秀人, 内山竹彦: C群レンサ球菌の産生するマイトジェン活性産物の精製及びその遺伝子のクローニング. 第32回日本免疫学会総会・学術集会(2002.12, 東京)日免疫会学術記録 32:135, 2002
17. Monze Mwaka, 今西健一, 加藤秀人, 林 智人, 安部 良, 三好-秋山 徹, 内山竹彦: Species-specific response to bacterial superantigen. 第32回日本免疫学会総会(2002.12, 東京)日免疫会学術記録 32:122, 2002
18. Monze Mwaka, 今西健一, 加藤秀人, 林 智人, 安部 良, 三好-秋山 徹, 内山竹彦: Species-specific responses to bacterial superantigen. 第85回日本細菌学会関東支部総会(2002.11, 東京)抄録集:17, 2002
19. 八木淳二, 有村 裕, 加藤秀人, 深田健治, 三好-秋山 徹, 内山竹彦: 活性化T細胞補助シグナル分子H4/ICOSとマウスTh細胞分化. 第75回日本細菌学会総会(2002.4, 横浜)日細菌誌 57(1):327, 2002
20. 八木淳二, 有村 裕, 加藤秀人, 深田健治, 岡本俊宏, 内山竹彦: 活性化T細胞補助シグナル分子H4/ICOSの発現調節因子の解析. 第32回日本免疫学会総会・学術集会(2002.12, 東京)日免疫会学術記録 32:147, 2002

出版物

今西健一, 加藤秀人: ①化膿レンサ球菌 発熱毒素群. 「細菌毒素ハンドブック」(櫻井 純・本田武司・小熊恵二編)①298-304, サイエンスフォーラム, 2002[分担執筆]