
黄色ブドウ球菌による重症感染症の起炎菌と
宿主要因の多角的研究

(研究課題番号 17390130)

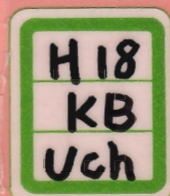
平成17年度～平成18年度 科学研究費補助金
(基盤研究 (B)) 研究成果報告書



平成19年3月

東京女子医科大学医学部 教授

内山 竹彦



はしがき

成人におけるトキシックショック症候群 (toxic shock syndrome, TSS) は黄色ブドウ球菌感染症のなかでも最も重症化あるいは致死性の高い疾患である。1998 年には新生児の TSS, 新生児 TSS 様発疹症 (neonatal TSS-like exanthematous disease, NTED) を提唱した。NTED 患児の多くは臨床症状は軽度であり、自然治癒する。いずれの疾患でもスーパー抗原 TSST-1 (TSS toxin-1) による応答性 $V\beta 2^+$ T細胞の過剰活性化に続く過剰のサイトカインが疾患発症機序に一義的に関与している。科学研究費基盤 B により多くの研究がなされ、下記の成果を得た。1) スーパー抗原による T細胞活性化には T細胞の補助シグナル CD28 の関与が必要であることが明らかにされた。2) ベーチェット病患者から分離された口腔細菌からはスーパー抗原は検出されなかった。3) TSST-1 の T細胞活性化作用を抑制する注射用漢方薬を見出した。4) 黄色ブドウ球菌と C群レンサ球菌から新規のスーパー抗原 staphylococcal enterotoxin-like toxin P (SelP) と Streptococcus dysgalactiae mitogen G を発見した。5) 新生児疾患 NTED 起炎黄色ブドウ球菌の細菌学的解析を行った。6) 重症 NTED を報告した。患児は DIC と冠動脈拡張を呈し、応答性 $V\beta 2^+$ T細胞は成人型の増幅を示した。

研究組織

研究代表者：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)

研究分担者：八木 淳二 (東京女子医科大学医学部講師)

研究分担者：藤巻わかえ (東京女子医科大学医学部助手)

研究分担者：加藤 秀人 (東京女子医科大学医学部助手)

研究分担者：松田 義雄 (東京女子医科大学医学部教授)

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	6,800,000	0	6,800,000
平成 18 年度	5,600,000	0	5,600,000
総 計	12,400,000	0	12,400,000

研究発表

1 K. Fukada, M. Koyanagi, Y. Arimura, H. Ogiuchi, T. Uchiyama, and J. Yagi. CD28 is required for induction and maintenance of immunological memory in toxin-reactive CD4+ T cells in vivo. *Cell. Immunol.* 238: 103, 2005.

2 T. Miura, K. Ishihara, T. Kato, R. Kimizuka, H. Miyabe, T. Ando, T. Uchiyama, and K. Okuda. Detection of heat shock proteins but not superantigen by isolated oral bacteria from patients with Behcet's disease. *Oral Microbiology and Immunology.* 20: 167. 2005.

3 S. Nakagawa, K. Kushiya, I. Taneike, K. Imanishi, T. Uchiyama, and T. Yamamoto. Specific inhibitory action of anisodamine against a staphylococcal superantigenic toxin, toxic shock syndrome toxin (TSST)-1, leading to down-regulation of cytokine production and blocking of TSST-1 toxicity in mice. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 2005. 12: 399, 2005.

4 K. Omoe, K. Imanishi, D-L. Hu, H. Kato, Y. Fugane, Y. Abe, S. Hamaoka, Y. Watanabe, A. Nakane, T. Uchiyama, and K. Shinagawa. Characterization of novel staphylococcal enterotoxin-like toxin type P. *Infect. Immune.* 73: 5540. 2005.

5 C-P. Piao, T. Karasawa, K. Totsuka, T. Uchiyama, and K. Kikuchi. Prospective surveillance of community-onset and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from a university-affiliated hospital in Japan. *Microbiol. Immunol.* 49: 959, 2005.

6 C. Papageorgiou, S. Saarinen, R. Ramirez-Bartuis, H. Kato, T. Uchiyama, T.

Kirikae, and T. Miyoshi-Akiyama. Expression, purification and crystallization of *Streptococcus dysgalactiae*-derived mitogen. *Acta Cryst.* 62: 242, 2006.

7 T. Uchiyama, K Imanishi, T. Miyoshi-Akiyama, and H. Kato Staphylococcal superantigens and diseases caused by them. In the comprehensive sourcebook of bacterial protein toxins (3rd edition). Edited by J.E. Alouf and M.R. Popoff. Elsevier. 830, 2006.

8 M. Miki, T. Uchiyama, H. Kato, H. Nishida, and N. Takahashi. A severe case of neonatal TSS-like exanthematous disease with superantigen-induced high T cell response. *Pediatr. Inf. Dis. J.* 25: 950, 2006.

9 J. Zhao, T. Hayashi, S. Saarinen, A. C. Papageorgiou, H. Kato, K. Imanishi, T. Kirikae¹, R. Abe, T. Uchiyama, and T. Miyoshi-Akiyama. Cloning, expression and characterization of the superantigen streptococcal pyrogenic exotoxin-G from *Streptococcus dysgalactiae*. *Infect. Immun.* 印刷中