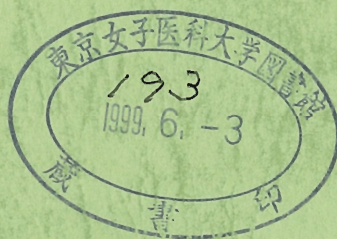

細菌性スーパー抗原による活性化T細胞の
細胞内シグナル伝達機構について

(課題番号 08670320)

平成8～10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11年3月



研究代表者 藤巻わかえ
(東京女子医科大学・医学部・講師)

緒言

細菌性スーパー抗原により活性化されるT細胞は、ある種の細菌性感染性疾患の病態において病態悪化の原因となっていると考えられる。ブドウ球菌による毒素性ショック症候群やエルシニア感染症の際、病態悪化の原因は細菌性スーパー抗原性外毒素の直接的な障害作用によるものではなく、細菌性スーパー抗原により活性化されたT細胞が産生するサイトカインによる生体の異常反応であることが解明されてきた。

本研究においては従来われわれが解明してきた細菌性スーパー抗原によるT細胞活性化の病態のより詳細な解明、およびこのT細胞活性化の際にT細胞内でのシグナル伝達がいかなる機構において生じているかを検討することを目的とした。これらの機構を明らかにすることは、単に細菌性スーパー抗原により引き起こされる疾患の理解、治療に役立つのみならず、免疫系の基本的システムの理解にも大きく寄与するものであると考えられるからである。従来T細胞内のシグナル伝達の研究は株化された細胞において行なわれているものが主であり、実際のヒト細胞を用いた今回のわれわれの検討は、より疾患の病態に迫るものであると考えている。

本報告書においては、本研究の期間にわれわれが明らかにしてきた細菌性スーパー抗原による疾患の臨床病態、マウスモデルにおけるT細胞活性化機構についての検討について報告した。またマウスモデルにおいてはスーパー抗原前投与により免疫寛容が誘導されることを見いだしており、この機序の解明、さらにT細胞活性化にかかわる種々の因子の検討についても報告した。

研究組織

研究代表者	藤巻わかえ	東京女子医科大学・医学部・講師
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
研究分担者	八木淳二	東京女子医科大学・医学部・講師

研究経費

平成8年度	800千円
平成9年度	700千円
平成10年度	700千円
計	2200千円

研究発表

以下に研究結果の総括と主たる発表論文をまとめた。

1. 研究結果の総括

1) マウスモデルでの検討

従来のおわれわれの研究および他グループの研究より、ブドウ球菌由来毒素性ショック症候群外毒素 (TSST-1)、エンテロトキシンA-E (SEs)、*Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM) にスーパー抗原活性があることが判明している。これらの投与で生じるマウスショックモデルによる実験におけるサイトカインの変動およびその変動を修飾する要素について検討した。細菌性スーパー抗原を生体に前投与したマウスに同抗原の再刺激を行うと、CD4⁺細胞はIL-2産生を次第に減じ免疫寛容状態となるが、生体へのIL-2補充により免疫寛容の誘導は抑制されることを見いだした。またマウスT細胞分化の過程におけるretinoic acidの関与に関しても新しい知見を得た。

2) スーパー抗原により惹起されるあたらしい病態の検討

さらにこれらの研究をもとに新生児におけるexanthematous disease発症に細菌性スーパー抗原が強く関与していることを見いだし報告した。

3) ヒトT細胞を用いた検討

ヒト成熟胸腺細胞、ヒト臍帯血、健康成人volunteer末梢血由来のT細胞を用いた検討で、前2者は末梢血由来のT細胞に比しスーパー抗原に対する免疫寛容が誘導されやすい

ことを見いだした。さらにこれらの免疫寛容がT細胞において誘導される機序について以下の検討をおこなった。

これら3者の細胞では、IL-2産生能におおきく差があり、とくにヒト成熟胸腺細胞では著明に低下していた。そこで、この3者の細胞で細胞内蛋白について検討を行なったところ、細菌性スーパー抗原刺激によるCD3- ζ chainのチロシンリン酸化の程度に差を認めた。CD3- ζ chainはT細胞内シグナル伝達において最も上流に存在するため、このCD3- ζ chainのリン酸化の差がT細胞の反応性の差の原因の一つと考えられた。現在このCD3- ζ chainのチロシンリン酸化にかかわるtyrosine kinaseの変動について検討中である。この機構を解明することにより、細菌性スーパー抗原による毒性発現機序、T細胞における免疫寛容誘導の機序の解明に大きく寄与するものと考えているが、最終的に論文報告を行なうまでにはいましばらくの研究が必要であると考えている。

2. 主たる論文および研究成果

以下別紙