

MHCクラスII分子に結合性を示す細菌外毒素による  
T細胞活性化の機序の解析

02807047

平成3年度科学研究費補助金（一般研究 C）研究成果報告書

平成4年3月

研究代表者 内山 竹彦

（東京女子医科大学医学部 教授）

## は し が き

科学研究費補助金一般研究 C 「MHCクラスII分子に結合活性を示す細菌外毒素によるT細胞活性化の機序の解明」 (課題番号 02807047) により我々は多くの研究成果を得ることができ、研究費授与に関係された各位に深く感謝したいと思います。今日、上記の細菌毒素は細菌性スーパー抗原として新しい概念で分類されており、T細胞活性化、MHCクラスII分子の存在意義等の研究に必須になりつつある。これらの基礎研究は外毒素による急性全身性異常反応の克服に必要なとの認識に立って現在の研究に努めている。日本の基礎医学研究のより一層の発展の一滴にでもなれればと希望します。

東京女子医科大学 微生物学・免疫学教室  
内山 竹彦

## 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 講師)  
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： 巖 小 傑 (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 経 費

平成2年度	1 1 0 0 千円
平成3年度	5 0 0 千円
計	1 6 0 0 千円

## 研究発表

### (1)学会誌

1. M. Araake, T. Uchiyama, K. Imanishi and X-J. Yan. Activation of human vascular endothelial cells by IFN- $\gamma$ : acquisition of HLA class II expression, TSST-1-binding activity and accessory activity in T cell activation by the toxin Int Arch Allergy Appl Immunol. 96:55-61, 1991.
2. T. Uchiyama, M. Araake, X-J. Yan, Y. Miyanaga and H. Igarashi. Involvement of HLA class II molecules in acquisition of staphylococcal enterotoxin A-binding activity and accessory cell activity in activation of human T cells by related toxin in vascular endothelial cells Clin. exp. Immunol. 87: 1992. 印刷中
3. T. Uchiyama, X-J. Yan, K. Imanishi, A. Kawachi, M. Araake, R. Tachihara, K. Shinagawa and O. Kanagawa. Activation of murine T cells by staphylococcal enterotoxin E: requirement of MHC class II molecules expressed on accessory cells and identification of V $\beta$  sequence of T cell receptors in T cells reactive to the toxin Cell Immunol. 133:446-455, 1991.
4. T. Uchiyama, K. Imanishi, M. Araake, X-J. Yan, S. Saito and H. Igarashi. Characterization of toxic shock syndrome toxin-1-binding structures expressed on human peripheral blood mononuclear cells. HLA class II molecules expressed on accessory cells bind the toxin and present its triggering signal to T-cells. The Staphylococci, Zbl. Bakt. Suppl. 21:291-294, 1991.
5. 今西健一, 内山竹彦. HLA-DR分子のブドウ球菌外毒素TSST-1の高アフィニティー結合にはDR $\alpha$ 1のドメインが強く関与している. 臨床免疫, 23:1183-1190, 1991.
6. 内山竹彦, 今西健一, 巖 小傑. MHCクラスII分子結合性外毒素によるT細胞活性化の機序 -Flow cytometerを用いた解析- 東京女子医科大学雑誌 61:19-25, 1991.
7. 内山竹彦, 今西健一. スーパー抗原特性を示すA群レンサ球菌発熱性外毒素群によるT細胞活性化と異常反応誘導の機序. Medical Immunology 21:461-472, 1991.
8. 内山竹彦, 巖 小傑. MHCクラスII分子結合性ブドウ球菌外毒素によるT細胞活性化と異常反応誘導の機序. メディヤサークル 36:273-284, 1991.

(3)口頭発表

1. 内山竹彦. MHCクラスII結合性を示す細菌外毒素によるT細胞活性化の機序の解析. 第1回日本生体防御学会. 1990年7月3日
2. 宮永幸実, 内山竹彦, 荒明美奈子, 巖 小傑, 今西健一, 五十嵐英夫. ブドウ球菌外毒素によるT細胞活性化 - 血管炎形成における外毒素と血管内皮細胞の役割. 第64回日本細菌学会総会. 1991年3月29日
3. 今西健一, 根岸澄子, 五十嵐英夫, 内山竹彦. A群レンサ球菌発熱性外毒素によるヒトT細胞の活性化機序の解析. 第64回日本細菌学会総会. 1991年3月29日
4. 内山竹彦. MHCクラスII分子結合活性をもつ細菌外毒素に起因する疾患の発症機序の解析. 第64回日本細菌学会総会. 1991年3月28日

## 研 究 成 果

我々は本研究費補助金により細菌性スーパー抗原によって惹起される急性全身性感染症トキシックショックシンドローム(toxic shock syndrome, TSS)に見られる血管炎のモデル実験の開発を試みた。我々が用いた細菌外毒素TSS toxin-1(TSST-1), staphylococcal enterotoxin A~E(SEA~SEE)はTSSの原因外毒素である。in vitroでヒト臍帯血管内皮細胞Human umbilical vascular endothelial cells (HUVEC)に $\gamma$ -インターフェロン( $\gamma$ -interferon,  $\gamma$ -IFN)を作用させると、HUVECはHLAクラスII分子を表現するようになる。HLAクラスII分子の表現量は $\gamma$ -IFNの濃度や作用時間と正の相関をもって増加する。HLAクラスII分子を表現したHUVECはTSST-1やSEA結合性を獲得する。その結合活性はHLAクラスII分子の表現量と正の相関を示す。さらにこのHLAクラスIIを表現したHUVECはヒト末梢血T細胞の外毒素(SEA~SEE, TSST-1)による活性化においてT細胞の増殖反応やIL-2産生において効果的なアクセサリ-活性を示す。これらの実験結果は、血管内皮細胞を舞台とした外毒素によるT細胞の活性化がTSSの異常反応の増悪因子として作用することを示している。

さらに我々はSEEによるマウスT細胞活性化作用、特にCD4<sup>+</sup>T細胞やCD8<sup>+</sup>T細胞の活性化について解析した。SEEは両T細胞サブセットのSEE一次刺激による細胞増殖反応やIL-2, IFN- $\gamma$ の産生を促進した。しかし活性化T細胞については、SEEによる第2次刺激によりCD4<sup>+</sup>T細胞は免疫記憶に似た増殖反応が、CD8<sup>+</sup>T細胞はanergy的無反応が誘導された。この所見はTSS患者で外毒素により活性化されたT細胞の運命を考えると時の手がかりになると思われる。