



Master's Lectures – 6

トキシックショック症候群や泉熱らの細菌感染症の発症機序の解析

常磐大学人間科学部 教授
東京女子医科大学 名誉教授

うち やま たけ ひこ
内山竹彦
Takehiko UCHIYAMA

私は米国留学期間を含めて約10年勤務した北里大学医学部を退職し、1年間の短かったが充実していた北里研究所病院での臨床医学体験をしたのち、1983年に東京女子医大において黄色ブドウ球菌感染症のトキシックショック症候群 (toxic shock syndrome, TSS) の原因たんぱく毒素 (TSS toxin 1, TSST-1) と食中毒原因毒素 staphylococcal enterotoxin A, B (SEA, SEB) の研究を開始しました。北里時代はマウス実験に終始し、その弊害も感じていたので (medical doctor ではなく mouse doctor になろうとしていた!)、女子医大時代には臨床症例から学び、動物実験は補助的なものとするように心がけました。これらの毒素は食中毒部門の人々以外にはあまり知られておらず、当時の私はのんびりと仕事ができると勝手に思っていました。ところが、私が北里大学在籍中の1980年代前半には「黄色ブドウ球菌はおもしろい」という考えが一部の研究者には生まれ始めていたようです。6年後の1989年にはこれらの毒素はT細胞研究では世界的に活躍していたJ.W. Kappler & P. Marrackらによってスーパー抗原 (superantigen) というすごい呼び名を冠されて世界の研究社会にデビューしてきて、幅広い関心を呼び起こしたのです¹⁾。わたしには降って湧いたと思えたこの潮流を「自分の研究対象が有名になった」と喜べるはずもなく、仕事を継続していくには自分の感性を信じ自らの研究を続けることだと覚悟し、迎え撃つ心の構築に努めました。私はこの1989年にはポーランドでの国際ブドウ球菌学会と西ベルリンでの国際免疫学会においてブドウ球菌毒素が主要組織適合複合体 (major histocompatibility complex, MHC: ヒトではHLAに相当) に結合してT細胞を

活性化するという研究成果を発表することができました。これらの学会の直後に「ベルリンの壁」が取っ払われ、社会主義国家の相次いだ崩壊が起こったのです。この崩壊直前にワルシャワや東ベルリンを訪問することが出来ました。ワルシャワではスペイン経由でやって来た日本人画家夫妻による両国民の表情の違いについての語りに耳を傾けたりしました。そういうわけで、私は今でも1989年前後の世界の動きを鮮明に覚えています。

平成12年(2000)に当時国立感染症研究所のウイルス第2部長をしておられた宮村達男先生(後に研究所所長)に推薦をいただき、私はスーパー抗原関連感染症の研究に対して第30回の小島三郎記念文化賞をいただきました。本稿ではそのいくつかの感染症について述べてみたいと思います。

I. スーパー抗原が多く分野の人々の興味を引き寄せた理由

スーパー抗原の提唱ののち約20年間免疫学や感染症の部門にぎわせたスーパー抗原について説明しましょう。通常のタンパク抗原はマクロファージなどの抗原呈示細胞によってペプチドレベルに細断され、MHクラスII分子に結合してT細胞に呈示されます。T細胞は抗原レセプター (T cell receptor, TCR) α 鎖 (抗体のL鎖に相当) の可変部V α 、J α エレメントと β 鎖 (抗体のH鎖に相当) 可変部V β 、D β 、J β エレメントのすべてを巻き込んで (すべてに拘束されて) ペプチドとクラスII複合体を認識し活性化されます。このオーソドックスなT細胞活性化の機序では活性化されるT細胞の数はせいぜい100ク

ローン種程度と推定されます。ところが、上記の3ブドウ球菌毒素の場合はT細胞の抗原認識は特定のTCR V β エレメントのみで、他の4つの可変部エレメントの縛りがないので、活性化されるクローン数は莫大な数になります(図1)。例えば、TSST-1はヒトの全T細胞の約10%程度に存在するV β 2+ T細胞クローン集団を一括して活性化するのはです。このように、免疫応答のオーソドックスな機序を踏襲しながらもかなり逸脱した様式で莫大な数のT細胞を活性化するので、TSST-1はまさにスーパー抗原なのです。

スーパー抗原の提唱の直後には、マウスに感染して乳がんを起こすレトロウイルスが産生するスーパー抗原によるTCRレパトリーの攪乱も明らかにされました(表1)。当時も今も、T細胞の活性化が発症に関与すると想定されていた疾患は関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎らいくつかの炎症性腸疾患、川崎病、1型糖尿病、自己免疫疾患らそうそうたる疾患の多彩な顔ぶれです。「これら難治性疾患にはスーパー抗原が関与するのではないか」とか、「新しい微生物スーパー抗原をハントしよう」などと多くの関心が集まったのです。

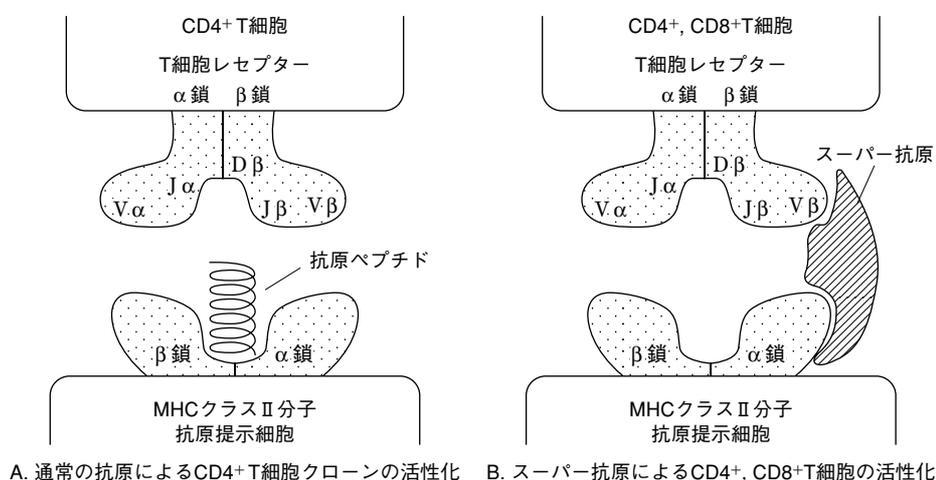


図1 スーパー抗原と通常のとんぱく抗原によるT細胞活性化機序の違い

(A) 通常のとんぱく抗原は抗原提示細胞に取り込まれペプチドに細分された後にMHCクラスII分子との複合体抗原としてTCRの全可変部を巻き込んで約100種のT細胞クローンを活性化させる。(B) スーパー抗原は抗原提示細胞上のMHCクラスII分子に細分されることなく直接結合して特定のTCR β 鎖V β エレメントを表現する莫大な数のT細胞クローンを一括して活性化させる。

表1 スーパー抗原の分類

細菌性スーパー抗原	
黄色ブドウ球菌	SEA-SEE, SEG-SET, TSST-1の計20種
A群連鎖球菌	SpeA, SpeC, SpeG-SpeL, SSA, SMEZ (約24亜種から成る)
D群連鎖球菌	SDM, SPEGG
<i>Y. ptbc</i>	YPM (a, b, cの3亜種から成る)
マイコプラズマ	MAM
ウイルス性スーパー抗原	
感染力のあるマウス乳がんレトロウイルス	MMTV 2, 6-9, 14, 15 (7種)
感染力のない内因性乳がんレトロウイルス遺伝子	<i>mtv</i> 1, 3, 5-11, 13, 15, 17 (12種)

SEA-SET, staphylococcal enterotoxin A-T; TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1; SpeA-SpeL, streptococcal pyrogenic exotoxin A-L; SMEZ, streptococcal superantigen Z; SDM, *Streptococcus dysgalactiae*-derived mitogen; SPEGG, streptococcal pyrogenic exotoxin G; MAM, *Mycoplasma*-associated mitogen; YPM, *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen; MMTV, mouse mammary tumor virus; *mtv*, mammary tumor virus

II. TSST-1 結合分子は MHC II 分子である こと—スーパー抗原理論を補完する所見

研究を開始してまもなく TSST-1 や SEA, SEB は試験管内で 1pg/ml という微量で莫大な数の T 細胞を活性化し、多くのサイトカイン産生を誘導することが判明しました²⁾。そして TSST-1 の T 細胞活性化機序を解明しようという研究のなかで、私たちはスーパー抗原の提唱があった 1989 年に、TSST-1 はマクロファージなどの抗原呈示細胞に表現される MHC クラス II 分子にプロセスされることなく「なまの形」で直接結合して T 細胞に活性化シグナルを提示するという研究成果を得ることができました³⁾ (図 1)。SEA と MHC クラス II 分子の結合も同年米国、オーストラリアやヨーロッパのいくつかの研究機関から報告されました⁴⁾。これらの所見は、毒素のスーパー抗原的 T 細胞活性化機序の説明を補完するものとして、スーパー抗原の提唱に劣らず重要な発見であったと私は思うのです。すなわち、TSST-1 らの毒素は抗原呈示細胞に取り込まれペプチドに細分されることなく MHC クラス II 分子に直接結合して T 細胞に呈示されることにより、T 細胞の抗原認識には特定の V β エLEMENT のみが重要となり、それ故に特定の V β エLEMENT を持つ膨大な数のクローン集団が活性化されるのです。研究室の八木淳二先生は抗原提示細胞の性質は反応の程度の影響を与えることや、モデル実験などを手がけました⁵⁾。重要な所見は同時期に一気に出て来るものだと感心したことを思い出します。

III. TSS の発症機序の解明

TSS は 1978 年に黄色ブドウ球菌による新しいタイプの全身性急性感染症として報告されました⁶⁾。皮膚発疹、イチゴ舌、多臓器不全らの特徴とし(表 2)、1980 年代前半に高死亡率の TSS の大発症が見られました。1981 年には TSS の原因毒素として TSST-1 が発見されました。私がこの毒素の研究を開始した後、わが国でもちらほらと TSS の発症例が報告されていました。東京都立衛生研究所(現東京都健康安全センター)の五十嵐英夫先生は TSST-1 の発見者のひとり M.S. Bergdoll 先生のお弟子で、TSST-1 を精製してその性質を解析しておられたので⁷⁾、早速共同研究を始めました。

毒素を封入した浸透圧ポンプをウサギ首背部に埋め込んで TSST-1 に 1 週間ほど連続暴露すればウサギはヒトの TSS と類似の多臓器不全で死亡することが報告されていました⁸⁾。この所見はまさに TSST-1 が TSS の原因毒素として働いていることを示しています。TSS 臨床例でみられるリンパ節の増大あるいは委縮らの所見、そして担がん患者に IL-2 から T 細胞由来のサイトカインを投与すると TSS 患者に見られる皮膚発赤や皮膚硬化が生じるという所見も考察にいて、私は TSS では大量に活性化された T 細胞から産生されたサイトカインが発症に関与するという仮説を提唱しました^{2,3)} (図 2)。今日のサイトカインストームという考え方ははしりでもあります。これまでの細菌毒素の研究では、毒素が持つ酵素作用により細胞や生体分子に障害を与えて毒作用が発現されるという考えが主流であり、筆者の

表 2 スーパー抗原が関与する疾患と臨床症状が類似しているいくつかの疾患の臨床所見

臨床所見	<i>Y. ptbc</i> 感染症	泉熱	猩紅熱	TSS	NTED	川崎病
発熱	3+	3+	3+	3+	2+	3+
皮膚発疹	3+	3+	3+	3+	3+	3+
皮膚落屑	2+	2+	2+	2+		2+
手足の硬性浮腫	2+	2+	2+	2+		2+
イチゴ舌	2+	2+	2+	2+		2+
リンパ節腫脹	2+	2+	2+	2+		2+
冠動脈病変	1+					2+
腎不全	1+					
多臓器不全				3+		

Y. ptbc, *Yersinia pseudotuberculosis*; NTED, neonatal TSS-like exanthematous disease

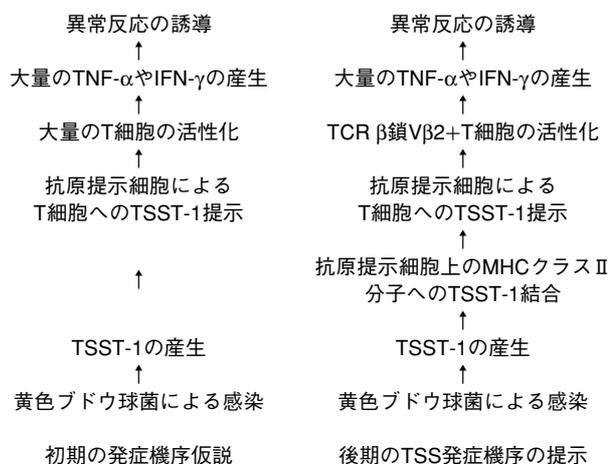


図2 TSSの発症機序

考えはわが国では猛烈な反論にも出会いました。しかし、1990年に米国でのPCRを用いてなされた解析によってTSS患者の末梢血にはTSST-1応答性Vβ2+ T細胞の増幅が見られるという所見が得られたこと⁹⁾ やその後の私たちの産婦人科学教室の松田教授とのフローサイトメーターを用いた共同研究の結果⁹⁾ は上記のTSS発症機序の仮説の正当性を強く支持しています。私たちの解析では、産褥熱やその他の黄色ブドウ球菌感染症で発症したTSS患者末梢血の解析でVβ2+ T細胞が異常増加します(全T細胞の70%がVβ2+細胞で占められる)。この検査方法はTSSの診断に大いに役立つと考えています。TSSの可能性が発想されると、3-4時間後には確定診断ができるのです。

IV. ヒト新生児のT細胞は未熟であること—バーネット学説の証明

研究においてはいろいろの発想をすることが大切です。ひとつの例として私の体験を紹介しましょう。この研究はマウスを実験に用いることの危険性も示しています。1993年ごろのことです。東京女子医科大学新生児科の高橋尚人先生は大学卒業後ただちに上京し、学生時代の友人新生児科の仁志田博司教授のもとで新生児学の修業をしていました。免疫学の研究をしたいと私の研究室を訪れたので、新生児専門なのでマウスではなくヒトの臍帯血T細胞について調べてみようという研究が始まりました。ところが、成

人末梢血T細胞も臍帯血T細胞も初回刺激ではサイトカイン産生でも増殖反応でもあまり違いが見えず、あとには多くの活性化Vβ2+大型T細胞が試験管内に残るだけで、これでは先に進みようがないという状況でした。発想を変えてみようという検討が始まりました。新生児が成人に比べ感染症に弱いのは、T細胞が未熟だからではないかというアバウトな問題提起がありました。ならば、臍帯血T細胞ではTSST-1刺激後に数多く残存しているVβ2+ T細胞はTSST-1再刺激には不応答(免疫寛容)になっているかも知れない。解析結果は予想したように、成人T細胞のTSST-1再刺激では増強した反応が得られるのに、臍帯血T細胞ではサイトカイン産生が大きく減少していたのです¹⁰⁾。幼弱T細胞は免疫寛容になりやすいという考えは現代免疫学の先駆者F.M. Burnet先生の「クローン選択説」の理論の重要な仮説なのです¹¹⁾。のちに研究室の今西健一先生や藤巻わかえ先生らのヒト胸腺中の成熟T細胞は臍帯血T細胞より一層未熟であるという研究¹²⁾を含めて、私たちの研究はバーネット先生の学説の一部を証明したものと思っています。乳幼児ではこの未熟なT細胞を成熟に導く機序があることが想定されます。感染症の発症が頻発する児童ではT細胞の未熟性がまだ続いている可能性があります。私は今も機会があればこの研究を続けていきたいのですが。あとでわかったことですが、マウスでは誕生前後でも成熟個体においても胸腺中の成熟細胞と末梢血T細胞は成熟度には大きな変化は見えないのです。ヒトのサンプルを用いた解析が困難なのでマウスでやろうという考えは安易であり、大きな見逃しにつながる人が多いと私は思っています。高橋先生はこの仕事の直後、カナダへの留学のために2年間日本を留守にしました。

V. 新生児にみられるTSSの解明

TSSの新生児版TSSの解明は東京女子医科大学でなされ、わたしの教室もある役割を果たしたので、そのことを紹介しましょう。先に紹介した高橋先生は1980年代後半に全般的に軽い経過をたどる発熱、CRPの上昇、全身の発疹を示す新生児疾患を見出

し、新生児発疹症として報告していました¹³⁾。高橋先生が臍帯血の研究を終えて、カナダへ旅立ったころです。未熟児では死亡例も見られました。当時はわが国では、新生児病棟では驚くべきこととはみなされないほど高いメチシリン耐性黄色ブドウ球菌保菌状態が蔓延していたようです。高橋先生はカナダから帰国後すぐ研究室を訪れ、彼が見つけた新生児疾患についてTSSの可能性を検討したいと話をもち込んできました。もし、この新生児発疹症が新生児版のTSSならば、患児の末梢血ではTSST-1応答性Vβ2+ T細胞の上昇が見られるに違いないという発想です。大部分の症例の臨床症状は成人の場合と異なり軽症のうちに経過します(表2)が、試みる価値は十分にありました。然るべき人物が戦場に復帰してきたということでしょう。高橋先生は以前の臍帯血の研究でVβ2+ T細胞の解析はお手のものでした。高橋先生は早速、今西健一先生の支援のもとで夜中でもかまわずに患児の末梢血わずか0.5mlを抗Vβ2抗体で染色し、解析を始めました(表3)。高橋先生が私の女子医大退任記念文集に寄せた文章に「今西先生が患児の末梢血T細胞の30%を占めるVβ2+ T細胞に驚きの声を上げていたのを今も覚えている」という記述があります。「当たり」の手掛かりを得て一気に呵成、症例を集め、Vβ2+ T細胞レセプターの遺伝子解析を含めて詰めの解析もしっかりと終えて、この疾患は新生児TSS様発疹症 neonatal TSS-like exanthematous disease : NTED) という重

厚な病名をつけられて世界デビューを果たしました¹⁴⁾。今日では幸いなことに新生児病棟の衛生面の改善と新生児医療者の意識の高まりからNTEDの発生は減少しているようです¹⁴⁾。NTED患児の多くは臨床症状が軽微に経過するのは、先に述べた新生児の末梢血は未熟性が残っているためにT細胞の応答性が成人と比べて低いからと私は推定していますが、松江日赤病院との共同研究で見られたNTED患児では、TSST-1応答性Vβ2+ T細胞の応答性は軽症例に比べてかなりの増大を示していました¹⁵⁾。その後、高橋先生は自治医大に移動し、昨年東京大学病院の拡大された新生児病棟の責任者として赴任していきました。

VI. スーパー抗原性細菌毒素の広がりを探る

スーパー抗原の提唱がなされた1989年以降、活発なスーパー抗原のハンティングが開始され、当時数種であったスーパー抗原性細菌毒素は今日では30種以上に増加しました(表1)。私の研究チームも細菌感染症の発症機序の解明という範疇で新しいスーパー抗原の開拓を始めました。

VII. レンサ球菌

A レンサ球菌由来の発赤毒 (streptococcal pyro-

表3 NTED 患児におけるTSST-1応答性Vβ2+ T細胞の増幅

患児	生後日数	T細胞中の各Vβ2+細胞 (%)		Vβ2+ T細胞中のCD45+T細胞 ^{a)}
		Vβ2+	Vβ3+	
急性期				
P1	5	24.5	6.6	21.4
P2	4	27.2	4.4	35.3
P3	5	27.3	5	220
P4	4	20.8	5.8	21
P4	6	25.9	6.1	70.8
回復期				
P1	19	9.1		28.5
P2	19	10.2	6	42.8
対照 (4人)	5	9.9	7.3	0.4

a) CD45+ T細胞、活性化された細胞

4名の発疹性疾患の患児について急性期と慢性期にTSST-1応答性Vβ2+ T細胞、非応答性Vβ3+ T細胞、Vβ2+ T細胞中のCD45+ T細胞の%を解析した。CD4はT細胞が活性化されると細胞表面に表現されるようになる。対照は発疹性ではない患児である。文献14中のTakahashi et al (1998)より。

genic exotoxin A, SpeA) は猩紅熱の原因外毒素と考えられていました。猩紅熱は TSS と一部臨床症状が重なる (皮膚発疹や落屑) ので (表 2)、SpeA もスーパー抗原活性をもつことが考えられました。今西健一先生を先頭に五十嵐英夫先生と共同研究として解析が始まりました。間もなく、SpeA は MHC クラス分子に結合し、マウスの Vβ8.2+ T 細胞を選択的に活性化することが分かり、黄色ブドウ球菌以外の毒素もスーパー抗原活性をもつことが初めて示されました (表 1)¹⁶⁾。数年後には教室の秋山徹先生 (現国立国際医療センター研究部) の骨折りにより D 群連鎖球菌もいくつかのスーパー抗原性毒素を産生することが判明しました¹⁷⁾。しかし、私たちと猩紅熱研究に熱心な小児科の先生との共同研究では患児の末梢血には SpeA 応答性 T 細胞の増幅は見られなかったため、これまでの猩紅熱の発症機序の考え方には疑問も持ち上がりました。SpeA 以外の毒素が発症に関与しているのでしょうか。それとも、猩紅熱には T 細胞の活性化という機序は含まれないのでしょうか。

Ⅷ. グラム陰性桿菌 *Yersinia pseudotuberculosis* (偽結核菌) といくつかの謎

1) グラム陰性桿菌からのスーパー抗原

新しいスーパー抗原探索のなかで国立岡山病院小児科の佐藤幸一郎先生による *Y. ptbc* 感染症の研究

に行きつきました。「*Yersinia* の生態学研究会」という研究会が日水製薬の支援で続けられてもいました。特に *Y. ptbc* 感染症は小児に集団感染が見られることで小児科医の関心を集めていたようです (表 4)。今から約 30 年も前の文献です¹⁸⁾。当時も私は現役の研究員だったのですが、mouse doctor 寸前だったのでこの感染症の存在には気が付いていませんでした。全身の発疹、イチゴ舌が見られるという臨床所見 (表 2) を見たときに、この疾患にはスーパー抗原が関与しているかも知れないと直感しました。早速 1986 年に千葉県で発生した *Y. ptbc* 集団感染症事例 (表 4) で分離された菌の解析を始め、培養上清に強い T 細胞活性化作用が認められたのです。活性の精製はほとんど難儀したのですが、秋山徹先生の努力により解析は成功しました。この毒素はヒトの HLA クラス II 分子に結合し Vβ3, 9, 13 で選択的に T 細胞を活性化するという結果を得て、*Y. ptbc*-derived mitogen (YPM) と命名しました¹⁹⁾ (表 1)。*Y. ptbc* 感染症の発症には TSS と類似した発症機序があったのです (表 2)。2 年後には秋山先生はその遺伝子構造を明らかにしました¹⁹⁾。この一連の研究には国立小児医療センターの研究部とのガブリ四つの熾烈な競争がありました。TSST-1 の MHC クラス II への結合の解析では他の国のことなので競争は意識していなかったのですが、日本のなかでの解析競争には気をもみました。幸いなことに小児医療センターも解析に成功しました²⁰⁾。その後小児医療センターの阿部淳先生は熊本県で見られた *Y. ptbc* 感染

表 4 わが国における *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の集団発生事例

No.	発生年	月	発生場所	患者数	菌型
1	1977	4	広島県 中学校	57	5b
2	1977	10	岐阜県 保育園	84	1b
3	1981	2	岡山県 小学校	535	5a
4	1982	1	岡山県 山間部住民	268	4b と 2c
5	1982	2	岡山県 市街地住民	61	5b
6	1984	7	三重県 中学校	39	5a
7	1984	11	和歌山県 小学校、保育園	63	3
8	1984	11	岡山県 山間部住民	11	4b
9	1985	4	島根県 小学校、幼稚園	8	4b
10	1985	4	新潟県 小学校	60	4b
11	1986	3	千葉県 小学校	518	4b
12	1987	5	広島県 山間部住民	5	3
13	1988	5	長野県 山間部住民	34	3
14	1991	6	青森県 小、中学校	732	5a

事例 1、2、3、14 でははじめ泉熱として診断され、後に *Yersinia pseudotuberculosis* が分離された。

症では患児に YPM 応答性 Vβ3 + T 細胞の活性化と増幅がみられるという検査結果を報告しています²¹⁾。この論文は感染症の発症機序には活性化された T 細胞由来のサイトカインが関与するという考えを支持しています。現在までグラム陰性桿菌からのスーパー抗原は YPM 以外には見つかっていません。

2) 泉熱と *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症は同じ疾患であること

昭和 2 年 (1929) に当時の金沢医科大学 (現国立金沢大学) の小児科教授泉仙助先生は金沢市周辺に発生した猩紅熱と類似の小児の感染症様疾患を「猩紅熱様発疹性熱性病」として報告していました²²⁾。この感染症はわが国でかなりの広がりを見せ、昭和 20 - 30 年代 (1950 年前後) までに 90 件以上の集団発生事例が報告され、昭和 25 年 (1950 年) には泉熱と命名されました。しかし、この疾患は原因が不明のまま次第にその発生が減少し、「幻の疾患」になろうとしていました。私は学生時代に泉熱を原因不明の疾患として講義で聞いたことを記憶しています。その代わりに、*Y. ptbc* 感染症が台頭してきたのです (表 4)。重要なこととして、先に紹介した佐藤幸一郎先生らは泉熱として診断された集団感染症の患者に *Y. ptbc* 感染が見られることを明らかにして以来、泉熱の起炎菌の姿が次第に見えてきました。この二つの疾患は同一と私も考えています。この感染症は欧米にはほとんど見られず、朝鮮半島、ロシアの極東地方で報告されています。女子医大実験動物センターの上芝秀博先生の研究では、YPM 産生の有無は菌の血清型によって異なり、アジア地域では YPM 産生菌型が多く分布し、欧米ではほとんど検出されないことによるようです²³⁾。

3) *Y. ptbc* 感染症と川崎病の近くて遠い関係

川崎病は川崎富作先生が小児の感染症様疾患を「皮膚粘膜リンパ節症候群」として報告されたことに始まります²⁴⁾。表 2 に示すよう、川崎病は *Y. ptbc* 感染症 (泉熱) と極めて類似しています。この類似性を指摘したのは岡山病院の佐藤先生なのです。初め川崎病と診断され、後に *Y. ptbc* が分離された症例が多数「*Yersinia* の生態学研究会」で報告されてい

ます²⁵⁾。しかし、これまで東京都区や大阪市などの大都市で発症した川崎病患児からは *Y. ptbc* は分離されていません。一部特定の TCR レパートリーを持つ T 細胞が増幅するという報告もあったのですが、追試験では確認されていません。川崎先生がある日私の研究室を訪問され、「川崎病をスーパー抗原の線で何とか解決してほしい」旨の発言をされたことがあります。川崎先生のご提案に答えたいとの思いは強かったのですが、現在まで川崎病の発症機序は謎として残っています。

IX. あらたな黄色ブドウ球菌食中毒起炎毒素の探索

岩手大学獣医学科の食品安全学研究室では、品川邦汎教授の頃から黄色ブドウ球菌食中毒起炎毒素の研究が盛んでした。1990 年には SEE もスーパー抗原活性をもつことを私たちは共同研究で明らかにしています。品川先生の後継者重茂克彦教授は食中毒起炎外毒素の研究に殊に熱心でした。自分たちが見つけた毒素蛋白 (SER, SES, SET) (表 1) や他の研究者が見つけた毒素蛋白を精製し、それらがサルに嘔吐活性を誘導することを解析し、食中毒の原因を探索していました。私たちもこれらの毒素のスーパー抗原活性の解析に協力してきました²⁶⁾。重茂先生は毒素の嘔吐作用の解析について核心に迫る成績をなしつつあったのです。しかし、先生は 2012 年に 50 歳前という若さのなか疾患のために急逝されました。人生はこれからが長く重要であるというのに、まことに残念で言葉もありません。葬儀に参列したときに仰ぎ見た岩手山は壮大で重茂先生の大きな体軀を連想させました。

X. 多くの難治性疾患でのスーパー抗原探索の結末

スーパー抗原という少し謎めいた感のある毒素は難治性疾患の起炎因子の最大候補として多くの解析がなされ、Cell, Nature, Science, Lancet, Immunity, J. Exp. Med., Proc. Natl. Acad. らインパクトファクターがめっぼう高い学術誌に報告されました。しか

しどの研究もあとが續かずに消えていったのです。AIDS ウイルス、EB ウイルス、サイトメガロウイルス、いくつかの細菌種らが新規のスーパー抗原活性を持つという研究も消えていきました。1990年代後半にインドでの国際免疫学会では糖尿病とスーパー抗原の関連性を発表した研究者の特別講演が用意されていました。しかしその人物は会場に現れなかった。学会閉幕後しばらくして糖尿病学会専門誌にスーパー抗原の関与を否定する論文が相次いで掲載されました。最近私が一部を担当した米国からのスーパー抗原特集の出版物にもスーパー抗原が自己免疫の発症に関与するという根拠の薄い論文が数多く掲載されています。科学者にもかなり勇気のある人々がいて、後に消えるとわかっていても一時的にも有名雑誌に発表したいという誘惑に負けてしまうのでしょうか。自分でいうのは気が引けるのですが、今日までスーパー抗原が疾患の発症機序につながる確かな研究は、TSS, NTED, それに *Y. ptbc* 感染症(泉熱)だけのようです。猩紅熱は保留。川崎病の発症機序は残念ながら不明のまま。スーパー抗原をもつレトロウイルスにつながる感染はヒトでは見出されていません。スーパー抗原と疾患とのつながりが大きく発展していないことは残念ですが、私は焦点を拡散させずに自前の研究を追及していったことはよかったと思っています。今日、起業家に求められているベンチャー精神は研究者にも必須であると思うのですが、この精神はスーパー抗原分野において短いあいだに見られた狂乱といえる精神構造から生まれるものではないでしょう。

文 献

- 1) White J, et al. *Cell* **56** : 27, 1989. ; Kappler et al. 1989. *Science* **244** : 811, 1989.
- 2) Uchiyama T. et al. *Microbiol. Immunol.* **30** : 469, 1986. ; Uchiyama T. et al. *Clin. Exp. Immunol.* **68** : 638, 1987. ; Uchiyama T. et al. *Clin. Exp. Immunol.* **75** : 239, 1989.
- 3) Uchiyama T. et al. *J. Immunol.* **143** : 3175, 1989. ; Uchiyama T. et al. *Eur. J. Immunol.* **19** : 1803, 1989.
- 4) Herrmann T. et al. *Eur. J. Immunol.* **19** : 2171, 1989. ; Mollick JA, et al. *Science* **244** : 817, 1989. ; Scholl P. et al. *Proc.Natl. Acad. Sci. USA.* **86** : 4210, 1989.
- 5) Yagi J. et al. *J. Immunol.* **152** : 3833, 1994. ; Yagi J. et al. *J. Immunol.* **152** : 1154, 1994.
- 6) Todd J. et al. *Lancet* **2** : 1116, 1978.
- 7) Igarashi H. et al. *Infect. Immun.* **44** : 175, 1984.
- 8) Parsonnet J. et al. *Infect. Immun.* **55** : 1070, 1987.
- 9) Choi Y. et al. *J. Exp. Med.* **172** : 981, 1990. ; Matsuda Y. et al. *Emerg. Infect. Dis.* **9** : 387, 2003. ; Matsuda Y. et al. *Microbiol. Immunol.* **52** : 513, 2008.
- 10) N. Takahashi, et al. *J. Immunol.* **155** : 5213, 1995.
- 11) Burnet FM. Cambridge University Press, United Kingdom, 1959.
- 12) Imanishi K. et al. *J. Immunol.* **160** : 112, 1998. ; Fujimaki W. et al. *J. Biol. Chem.* **276** : 17455, 2001.
- 13) Takahashi N. et al. *Acta Neonat. Jpn.* **31** : 371, 1995.
- 14) Takahashi N. et al. *Lancet* **351** : 1614, 1998. ; Takahashi N. et al. *J. Clin. Invest.* **106** : 1409, 2000. ; Takahashi et al. *J. Infect.* **59** : 194, 2009.
- 15) Miki M. et al. *Ped. Infect. Dis. J.* **25** : 950, 2006.
- 16) Imanishi K. et al. *J. Immunol.* **145** : 3170, 1990.
- 17) Miyoshi-Akiyama Y. et al. *Mol. Microbiol.* **47** : 1589, 2003. Zhao J. et al. *Infect. Immun.* **75** : 1721, 2007.
- 18) K. Sato et al. *Pediatr. Infect. Dis.* **2** : 123, 1983.
- 19) T. Miyoshi et al. *Infect. Immun.* **61** : 3922, 1993. ; T. Uchiyama et al. *J. Immunol.* **151** : 4407, 1993. ; T. Miyoshi et al. *J. Immunol.* **154** : 5228, 1995.
- 20) Abe J. et al. *J. Immunol.* **151** : 4183, 1993. ; Ito Y. et al. *J. Immunol.* **154** : 5896, 1995.
- 21) Abe J. et al. *J. Clin. Invest.* **99** : 1823, 1997.
- 22) 泉仙助、他 *児科雑誌* **347** : 667, 1929. ; 泉仙助、他 *児科雑誌* **348** : 862, 1929.
- 23) Ueshiba H. et al. *Zent. Bl. Bakteriell.* **288** : 277, 1998.
- 24) 川崎富作 *アレルギー* **16** : 178-222, 1967.
- 25) *メデイヤサークル* **30** : 361, 1985.
- 26) Omoe K. et al. *Infect Immun.* **72** : 3664, 2004. ; Omoe K. et al. *Infect. Immune.* **73** : 5540, 2005. ; Ono HK. et al. *Infect Immun.* **76** : 4999, 2008. ; K. Omoe et al. *J Biol. Chem.* **285** : 0427, 2010.