スーパー抗原性細菌毒素の研究

—細菌, 免疫, 細菌毒素, 臨床感染症等, 多研究分野の統合的研究—

内 山 竹 彦

東京女子医科大学医学部 微生物学・免疫学教室, 実験動物室中央施設
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

[受理: 2002年10月31日]

私は, 細菌, 免疫, 細菌毒素, 臨床感染症等, 多くの研究分野の共同研究者とともに, 1980年代半ばから, 病原性細菌が産生するスーパー抗原活性を持つ細菌毒素について解析を続け, 下記の事柄を明らかにしてきた。1) 黄色ブドウ球菌が産生するトキシック症候群 (toxic shock syndrome, TSS) 毒素 (TSS toxin-1, TSST-1) は強いT細胞活性化因子であり, 主要組織適合 (MHC) クラスII分子に結合してT細胞を活性化する。2) TSSの発症機序にTSST-1のT細胞活性化が関与する。3) 新生児TSS様発疹症 (NTED) がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による新興感染症として出現した。4) 新生児T細胞のTSST-1応答性は, 成人T細胞と比較して極めて未熟性を示す。5) A群レンサ球菌毒素SpeA (streptococcal pyrogenic exotoxin A) はスーパー抗原活性を持つ。6) *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の原因毒素として, スーパー抗原活性をもつ毒素Y. *pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM) を産生する。

はじめに

今日, 生命科学の研究はますます盛んになってきており, 研究の進展速度も極めて早い。限られた視界からのみ眺めていては, 本来は奥が深いはずの研究対象もやがては行き詰まりがやってくる。それ故に, 複合的思考と手法の導入が大切であろう。今回平成14年の日本細菌学会総会において私がいただいた浅川賞の研究テーマの「スーパー抗原性細菌毒素の研究」についてもこの考え

があてはまるようである。わたしの研究室では, 細菌学, 免疫学, 細菌毒素学, 基礎・臨床感染症学など多分野との有機的な共同作業として解析を続けてきた。複合的視点で眺めたとき, スーパー抗原はこれからも新しい知見を導いてくれる興味ある研究対象である。以下, 直接の受賞対象論文10編を中心に, 影響を受けた他の研究者の研究をも巻き込みながら, 私がスーパー抗原の世界で歩んできた道筋を紹介してみたい。皆様のこの分野についての理解につながれば存外の喜びである。

1. スーパー抗原とは

1) スーパー抗原の性質

いくつかの黄色ブドウ球菌が作る毒素, 例えば, トキシックショック症候群毒素-1 (toxic shock syndrome toxin-1, TSST-1) は動物に投与すると致

Takehiko UCHIYAMA
Research on Superantigenic Toxins Integrating Bacteriology, Immunology, Bacterial Toxins, and Clinical Infections Diseases.
Department of Microbiology and Immunology, Institute of Laboratory Animals, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

表 1. スーパー抗原の免疫生物学的特徴

1. 強力な T 細胞の活性化作用を示す微生物由来の蛋白性産物である。
2. 生体の結合構造は MHC クラス II 分子である。
3. T 細胞はアクセサリ細胞上の MHC クラス II 分子とスーパー抗原の結合複合体を認識して活性化される。
4. T 細胞はスーパー抗原の認識装置として通常の免疫抗原に対するレセプター (TCR) を使用する。
5. T 細胞によるスーパー抗原の認識には TCR β 鎖の可変部 V β エLEMENT が関与し, 特定のスーパー抗原刺激に対して特定の V β エLEMENT を表現する莫大な種類の T 細胞クローン種が通常の免疫応答でみられるクローン性の拘束を超えて一括して活性化される。
6. 細菌性スーパー抗原は動物に T 細胞依存性に毒作用を示す。

死性や発熱性, 皮膚発赤性を示すものの, *in vitro* の系で各種細胞に何ら細胞毒性を示すこともなく, 作用機序が不明のまま長い時間が経過していた。1980 年代の後半になってこれらの毒素が T 細胞に強い活性化作用を持つことが明かにされた。1989 年には上記一連の毒素は主要組織適合 (major histocompatibility complex, MHC) クラス II 分子に直接結合すること, そしてついてスーパー抗原という新しい概念の T 細胞活性化作用をもつことが明らかになった (29, 42–44, 51, 57, 70, 78) (表 1 と表 2)。表 2 にこれまで明かにされた細菌性スーパー抗原, 応答性ヒト T 細胞の可変部 V β レパートリーを示した。これらのスーパー抗原は分子量は 16 から 28 キロダルトンの水溶性単純蛋白質である。

T 細胞の抗原レセプター (T cell receptor: TCR, α 鎖と β 鎖の複合体) の抗原認識可変部の遺伝子は, α 鎖遺伝子は基本的には at random な V α と J α 遺伝子セグメント間の組換えから, β 鎖遺伝子は at random な V β , D β それに J β 遺伝子セグメント間の組換えから生成し, 膨大な数と種類の多様な T 細胞クローンの遺伝子にそれぞれ組み込まれる。通常の外来蛋白抗原による CD4⁺T 細胞の活性化では, 抗原はマクロファージらの抗原提示細胞に取り込まれ, ペプチドに細断されて MHC クラス II 分子の抗原結合小溝に結合して抗原提示細胞の表面に呈示される。抗原特異的 T 細胞クローンは TCR の全抗原認識可変部を関与させて, 抗原ペプチド・MHC クラス II 分子複合体を認識して活性化される (図 1)。抗原提示細胞に内在する抗原の場合 (例えばウイルス) は MHC クラス I 分子に結合して CD8⁺T 細胞を活性化する。末梢リンパ組織に存在する全 T 細胞クローンの種類を CD4⁺T 細胞,

CD8⁺T 細胞ともに, 10⁹ 程度と仮定したときに, 1 種類の抗原ペプチド・MHC クラス II 分子複合体によって 10² 種類レベルのクローンが活性化されると想定されている。

一方, スーパー抗原の場合は, マクロファージに取り込まれずに MHC クラス II 分子の抗原結合小溝外側部に結合し, TCR β 鎖の外側部によって認識され, 特定のスーパー抗原は特定の V β エLEMENT を表現する CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞を一括して活性化する (図 1)。V β エLEMENT は約 30 種類ほどなので, 単純計算すると, 末梢リンパ組織の全クローン (10⁹ 種類) は個々の TCR V β エLEMENT に関しては 30 グループ (3.3%) に分類される。実際には, TSST-1 を例にとると, TSST-1 応答性 V β 2⁺T 細胞はヒト末梢血に約 10% ほど存在する (V β 2⁺T 細胞は計算よりもかなり多)。このように, スーパー抗原は, T 細胞を活性化するとき, MHC クラス II 分子に結合して, TCR を活性化シグナルの受容体として用いながら通常のクローン性の範囲を超えて莫大は数で活性化するのでスーパー抗原という名が与えられた。

2) スーパー抗原の種類

スーパー抗原は細菌性スーパー抗原とウイルス性スーパー抗原に分類される。細菌性スーパー抗原は, 黄色ブドウ球菌や A 群レンサ球菌が主要な産生菌である。さらに, *Yersinia pseudotuberculosis* と *Mycoplasma arthritidis* がスーパー抗原を産生する。ウイルス性スーパー抗原は, マウスに乳ガンを起こす外来性のレトロウイルス (mouse mammary tumor virus, MMTV) とそれらの関連ウイルスの内在性 DNA 遺伝子 (mammary tumor virus, *mtv*) がコードする蛋白が知られている。スーパー抗原はウイルスの long terminal repeat にある open

表 2. スーパー抗原の分類と応答性 T 細胞の TCR V β 表現

		ヒトの応答性 T 細胞の TCR β 鎖可変部 V β エレメント
細菌性スーパー抗原	黄色ブドウ球菌 TSST-1	V β 2, V β 4
	SEA	V β 1, V β 5, V β 6, V β 7, V β 9, V β 18
	SEB	V β 3, V β 12, V β 13, V β 14, V β 15, V β 17, V β 18
	SEC1	V β 3, V β 6, V β 12, V β 15
	SEC2	V β 12, V β 13, V β 14, V β 15, V β 17, V β 20
	SEC3	V β 3, V β 5, V β 12, V β 13
	SED	V β 5, V β 12
	SEE	V β 5, V β 6, V β 8, V β 18
	SEG	V β 3, V β 12, V β 13, V β 14
	SEH	
	SEI	V β 1, V β 5, V β 6, V β 9, V β 23
	SEJ	
	SEK	V β 9
	SEL	V β 7, V β 5, V β 22
	SEM	V β 6, V β 8, V β 18, V β 21
A 群レンサ球菌	SpeA	V β 2, V β 12, V β 14, V β 15
	SpeC	V β 1, V β 2, V β 5, V β 10
	SpeG	V β 2, V β 4, V β 6, V β 12
	SpeH	V β 2, V β 7, V β 9, V β 23
	SpeI	
	SpeJ	V β 2, V β 3, V β 12, V β 14, V β 17
	SpeK	
	SpeL	V β 1, V β 23
	SSA	V β 2, V β 4, V β 7, V β 8
	SMEZ	V β 4, V β 8
	SMEZ-2	V β 4, V β 8
	SMEZ (3, 4, 7 ~ 9, 11, 13 ~ 17, 24)	V β 8
	SMEZ (5, 10, 12, 18, 20 ~ 23)	
C 群レンサ球菌	SDM	V β 1, V β 23
マイコプラズマ	MAM	
エルシニア菌	YPM	V β 3, V β 9, V β 13
ウイルス性スーパー抗原		
感染力のあるマウス乳癌レトロウイルス		
	MMTV 2, 6, 7, 8, 9, 14, 15	
感染力のない内因性マウス乳癌レトロウイルスのプロウイルス DNA 遺伝子		
	<i>mtv</i> 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 17	

TSS, toxic shock syndrome; NTED, neonatal TSS-like exanthematous disease; SEA ~ SEM, staphylococcal enterotoxin A ~ M; SpeA ~ SpeL, streptococcal pyrogenic exotoxin A ~ L; SSA, streptococcal superantigen; SMEZ, streptococcal mitogenic exotoxin Z; SDM, streptococcus dysgalaciae-derived mitogen; MAM, Mycoplasma-associated mitogen; YPM, *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen; MMTV, mouse mammary tumor virus; *mtv*, mammary tumor virus.

reading frame にコードされている。ウイルス性スーパー抗原はウイルスがマウスに侵入後に応答性 T 細胞を活性化することにより、ウイルスが増殖する状況が生じる。内在性スーパー抗原は、外来性レトロウイルス由来のスーパー抗原に応答性

の T 細胞を消滅させることにより、感染性レトロウイルスの感染を阻止すると思われる。ヒトの内在性スーパー抗原については現在最もホットな議論がつづいている。

図1. T細胞による通常のタンパク抗原とスーパー抗原の認識
 (A) 通常の外来性タンパク抗原は抗原提示細胞に取り込まれ、アミノ酸10～15個前後のペプチドに細断されてMHCクラスII分子小溝に結合する。CD4⁺ T細胞はT細胞レセプターの全可変部(α鎖Vα, Jαエレメント, β鎖Vβ, Dβ, Jβエレメント)を巻き込んでMHCクラスII分子-ペプチド複合体を認識する。
 (B) スーパー抗原は直接MHCクラスII分子の抗原結合小溝外側部に結合して、CD4⁺ T細胞とCD8⁺ T細胞は原則としてT細胞レセプターβ鎖可変部Vβエレメントのみを巻き込んで、MHCクラスII分子-スーパー抗原複合体を認識する。

表3. TSST-1の刺激によるマウスT細胞からのIL-2産生にはアクセサリー細胞の存在が必要である

T cells ^{a)}	TSST-1 (100 ng/ml)	Adherent macrophages ^{b)}	Macrophage lyste ^{c)}	IL-2 (units/ml)
+	+	+	—	190.0
+	+	—	+	1.2
+	+	—	—	0.6
+	—	+	—	<0.1

a) T cells(2.5×10⁶/plate)を72時間培養した。

b) 付着性マクロファージはT細胞除去脾細胞より得た。

c) マクロファージ抽出液は1/30に希釈された。

(業績48)

2. TSSの原因外毒素のT細胞活性化作用とTSSの発症機序の提唱

1978年に米国で新規の黄色ブドウ球菌感染症、TSSが報告され(77)、そのうち、死亡率の高いTSSの大発生があった(42)。1981年にはTSSの原因毒素としてTSST-1が米国で発見された(66、

75)。われわれの研究チームは都立衛生研究所五十嵐博士と彼らが精製したTSST-1(69)を用いて共同研究を開始した1984年から1986年にかけては、TSST-1はペロ毒素やジフテリア毒素のような直接的細胞障害性はまったく示さなものの、TSST-1を投与されたウサギは実験状況により発熱やヒトのTSSと類似の異常反応を顕すこと

図2. 免疫反応が生体障害的に作用するTSSの発症機序

が明らかになってきた(18)。これらの研究と前後して解析をおこなったところ、TSST-1は微量で(1 pg/ml前後で)マウスやヒトT細胞の活性化を誘導するという実験結果が得られた(表3)(48-50)。TSSの原因となりえる腸管毒素(staphylococcal enterotoxin A-E)もTSST-1と同様にヒトT細胞を活性化することも明かとなった。TSS患者の死亡事例の病理解剖所見では、多臓器における無菌性の炎症像、リンパ節でのリンパ球増多、あるいは減少、赤血球食食の亢進がみられた。IL-2を大量投与された担癌患者ではTSS患者と共通した副作用(組織の硬性浮腫や皮膚発疹等)が見られる。これらを考慮にいれ、わたしはTSSでは、TSST-1により活性化されたT細胞によって産生されたサイ

トカインが障害性に作用するというTSSの発症機序を1986年以降提唱している(図2と表4)(48-51, 54, 57)。事実、TSSの急性期にはTSST-1応答性T細胞の顕著な増幅が観察される(67, Y. Matsuda *et al.* Emeg. Inf. Dis.印刷中)。

3. TSST-1や関連細菌毒素の生体のMHCクラスII分子への結合性の発見

一般の免疫抗原によるT細胞の活性化ではT細胞と抗原提示細胞が必要である。われわれには、TSST-1によるT細胞の活性化にもこの考えが適用されるのかどうかに興味の中心であった。まずリンパ組織中の、TSST-1結合構造の解析を五十嵐博士と共同で開始し(47, 53, 54), TSST-1は直接抗

表 4. スーパー抗原活性を示す細菌外毒素による疾患の発生機序に T 細胞の過剰活性化が関与していると考え
る根拠

患者	実験動物	原因外毒素の生物活性
1. TSS 患者のリンパ組織にはリンパ球増多あるいは減少、食細胞の機能亢進像がみられる。 2. TSS 患者では多臓器に無菌性のリンパ球浸潤性炎症像がみられる。 3. TSS の臨床症状には、胆癌患者に大量の IL-2 を投与したときにみられる副作用との共通性がある。 4. TSS 患者や、NTED 患者の末梢血では TSST-1 応答性 $V\beta 2^+$ T 細胞の増加がみられる。	1. 外毒素の連続投与(浸透圧ポンプを利用)はウサギに対して致死性であり、ヒトの TSS と類似した病理組織像を作る。 2. 外毒素と D-ガラクトースアミンの併用投与は T 細胞依存性にマウスに致死性を示す。 3. マウスに投与すれば 2~3 時間内に大量の IL-2 や TNF の産生がみられる。 4. 抗 TNF 抗体の投与は外毒素によるマウスの致死作用に抵抗性を与える。	1. すべて強力な T 細胞活性化作用を示し、種々のリンフォカインの産生を誘導する。 2. 生体の外毒素結合構造は MHC クラス II 分子である。 3. <i>In vitro</i> のシステムで直接の細胞毒作用(細胞溶解や機能障害など)は全くみられない。

原呈細胞表面の MHC クラス II 分子に結合し、T 細胞の活性化を誘導することを明らかにした：1) ^{125}I 標識 TSST-1 はヒトやマウスの MHC クラス II 陽性 B 細胞と強く結合し、その結合は 100 倍量の未標識 TSST-1 によって 90% 以上阻止される。2) ヒトやマウス MHC クラス II 遺伝子導入繊維芽 L 細胞には強い TSST-1 結合性が見られる(図 3)。4) TSST-1 はヒトやマウスの抽出 MHC クラス II 分子に結合する。5) ヒトやマウス T 細胞の TSST-1

による活性化は MHC クラス II 陽性細胞の存在下でのみ誘導される(表 5)。6) この T 細胞活性化はグルタルアルデヒド固定 MHC クラス II 陽性細胞でも見られる。ヒトの MHC クラス II 分子と TSST-1 との結合では DR と DQ 分子は強く、DP 分子は弱いようだ。TSST-1 と DR との解離定数 K_d はおよそ 10^{-8}M 程であり、抗原抗体結合反応よりかなり弱い(53)。

1989 年には私たちの研究の発表と同時に、いく

図 3. TSST-1 の DR 分子への結合

- (A) DR4⁺ L 細胞 (●) と対照 L 細胞 (▲) をいろいろの濃度の無標識 TSST-1 と培養後、 ^{125}I -TSST-1 (300 ng/ml) と 2 時間培養した。
(B) DR4⁺ L 細胞 (●) と対照 L 細胞 (▲) を無標識 TSST-1 (30 $\mu\text{g/ml}$) 存在下あるいは非存在下に 5 分から 180 分培養し、標識 TSST-1 (300 ng/ml) を加えて 2 時間培養した。
(C) DR2⁺ L 細胞 (■), DR4⁺ L 細胞 (●), 対照 L 細胞 (▲) を 100 倍量の無標識 TSST-1 と培養後、いろいろの濃度の標識 TSST-1 と 2 時間培養した。(B) と (C) でのデータは特異的 TSST-1 結合として算出した。(業績 47)

表 5. TSST-1 によるマウス T 細胞の活性化にはアクセサリ細胞上に MHC クラス II 分子の表現が必要である

T cells form	TSST-1 (ng/ml)	AC ^{a)}			
		None	Control L cells	I-A ^{k+} L cells	I-A ^{b+} L cells
T cell proliferation ^{b)} (cpm×10 ⁻²)					
C3H/HeN mice	0	3±0.5	63±6	51±2	
	10	6±1	72±14	317±25	
F ₁ mice ^{c)}	0	16±5	39±3	78±5	171±10
	10	20±2	71±2	498±59	1097±209
IL-2 production ^{d)} (Units/ml)					
C3H/HeN mice	0	<0.1	1.2	0.6	
	10	<0.1	2.1	19.8	
C57BL/6 mice	0	<0.1	2.0		2.0
	10	<0.1	1.7		17.8

a) 抗原提示細胞

b) T 細胞を AC 存在下に TSST-1 で 72 時間刺激し細胞分裂を測定した。

c) (C3H/HeN×C57BL/6) F₁

d) T 細胞を AC 存在下に 72 時間刺激し、培養上清の IL-2 活性を測定した。

(業績 54)

表 6. SPE-A によるマウス T 細胞の Vβ8.2 選択的な活性化

Vβ	Frequency of T cells bearing Vβ elements (%) among:		
	SPE A-induced T cell blasts ^{a)}		Normal lymph node T cells
	Experiment 1	Experiment 2	
3	0.2	0.0	4.4±1.8
5	0.0	0.8	9.0±0.2
6	0.3	1.9	7.6±1.0
8.1	0.1	0.0	5.9±1.0
8.2	80.2	81.7	9.0±0.4
8.3	0.1	0.2	3.9±0.8
9	0.0	0.0	2.3±0.6
11	0.4	0.8	6.7±0.9
Others	18.7	14.6	51.2

SPE-A-誘導 T 細胞芽球は、C57BL/6 マウスリンパ節 T 細胞を SPE-A で 3 日間刺激し、さらに IL-2 存在下 2 日間増幅して得た。抗 Vβ 抗体染色 T 細胞芽球をフローサイトメーターを用いて測定した。(業績 12)

つかの研究チームが TSST-1 や SEA についてほぼ同じ内容の研究を報告した(68, 73)。それ故に、この年はスーパー抗原の概念が提唱され、MHC クラス II への結合が明らかにされた年として、「スーパー抗原元年」ということができる。TSST-1 の発症機序の考え方がより鮮明になってきた。

4. 連鎖球菌発熱毒素がスーパー抗原活性を持つこと

レンサ球菌発熱毒素 A(streptococcal pyrogenic exotoxin A, SpeA) は猩紅熱の原因毒素として知ら

れている。われわれは、SpeA のスーパー抗原の可能性を追求すべく、五十嵐博士と共同実験を開始した。この毒素によるマウス T 細胞の活性化には MHC クラス II 陽性の抗原提示細胞の存在が必要であること、毒素によって活性化された T 細胞の大部分は抗原受容体 β 鎖可変部に Vβ8.2 エLEMENT をもつことを 1990 年に見いだした(11, 12)(表 6)。この研究はその後の多くのレンサ球菌性スーパー抗原の発見の先鞭となった。猩紅熱は SpeA やその他のレンサ球菌由来のスーパー抗原性毒素によって惹起されると私は考えている。最近、われ

表 7. わが国における全身性 *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 2b
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 *Y. pseudotuberculosis* が分離された。

われは, 新規のスーパー抗原性毒素として, G 群レンサ球菌から SDM(*Streptococcus dysgalactiae*-derived mitogen) を見いだした (30)。

5. *Yersinia pseudotuberculosis* からのスーパー抗原の発見

Yersinia pseudotuberculosis 感染症は, 猩紅熱や川崎病と臨床症状が極めて類似した急性全身性感染症である。わが国では集団感染の事例がこれまで多く報告されてきた (表 7)。私の研究室では臨床症状が猩紅熱と類似することから, 起炎菌はスーパー抗原を産生すると考え, 1986 年の千葉県酒々井町の集団感染症 (72) での分離菌株について解析を開始した。1993 年にはスーパー抗原 (*Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, YPM) の精製に成功し (28), YPM がヒト $V\beta 3$, $V\beta 9$, $V\beta 13$ 陽性 T 細胞を活性化するスーパー抗原であることを明らかにした (52)。YPM はマウス T 細胞では $V\beta 7^+$ T 細胞と $V\beta 8^+$ T 細胞を活性化する (27)。1995 年には YPM 遺伝子の解析に成功し, YPM の全アミノ酸配列が明らかになった (図 4)。YPM は分子量が最も小さいスーパー抗原である (アミノ酸残基数 131 個, 分子量 16, 679) (26)。

Yersinia pseudotuberculosis は多くの血清型があり, 欧米では YPM 非産生の 1a 型が多く, この菌による食中毒が多く見られ, わが国とおそらく東南アジア, ロシアの極東地方では YPM 産生菌が

多く分布しているようである (58)。本感染症では急性期に $V\beta 3^+$ T 細胞の増幅が観察されるので, 発症機序には YPM による T 細胞の過剰活性化が関与しているようだ。本感染症の川崎病への関わりは興味あるが, 別紙に譲りたい (42–44)。また, マウスを用いた解析で, YPM はマウス胸腺に存在する特殊な T 細胞画分を活性化することが明らかになった (59)。YPM の研究では国立小児医療センター (現, 成育医療センター) の研究班 (65, 71) と私たちの間に激しい競争があった。見事に両研究班とも, YPM の精製, 生物活性, DNA 解析に成功し, 同じ科学雑誌において報告することができた。

6. 新生児 TSS 様発疹症の出現

1) 新生児 TSS 様発疹症の提唱

1990 年代前半に東京女子医科大学母子センターの高橋らは生後 3 日前後の新生児に発熱, 発疹, 中程度の血小板減少と血清 C-reactive protein (CRP) の上昇を示す新しい疾患を報告した (76)。その後, この疾患はほぼすべて TSST-1 産生のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の保菌者であることが明らかになり (35), この疾患は新生児における TSS である可能性が浮かび上がった。もしこの考えが正しいならば, 患児の急性期には TSST-1 応答性 $V\beta 2^+$ T 細胞の選択的な増幅と活性化が見られるに違いない。高橋博士らとの共同研究に

図4. YPMをコードする遺伝子のDNA配列とYPMアミノ酸配列

より、期待どおりに、患児の急性期には末梢血 $V\beta 2^+$ T細胞が選択的に増加し、回復期には減少が見られた(表8)(41)。 $V\beta 2^+$ T細胞は急性期でも回復期でも、T細胞活性化マーカーとして利用されるCD45の発現が著しく増加していた。TCR遺伝子の解析では、増幅している $V\beta 2^+$ T細胞は多クローン性であった。われわれは、この新生児疾患は成人のTSSの診断基準では診断できないので、新生児TSS様発疹症(neonatal TSS-like exanthematous disease, NTED)という名前を提唱した(41)。

2) NTED 患児や無症候性 MRSA 保菌児における TSST-1- 応答性 T 細胞の動き

その後のNTED患児の解析では、NTED急性期には $V\beta 2^+$ T細胞は正常値の2-3倍まで増加し、一週間後には正常値近くまで減少し、さらに1-2ヶ月

月後には正常値の20%前後まで減少すること(図5)、そして、急性期に増加している $V\beta 2^+$ T細胞は*in vitro*での刺激に対してアナジーになっていることが明らかにされた(40)。施設によっては数多くみられる無症候性MRSA保菌児の約30%において、 $V\beta 2^+$ T細胞はTSST-1によって中程度に活性化をうけているようである(40)。

3) NTED の発症を防ぐための方策

NTEDの発症を防ぐには分娩室や病棟のMRSA汚染を一掃することが大切であることは言うまでもないが、現時点ではそれは、容易ではないことが多い。われわれの解析では、NTED患児や無症候性MRSA保菌新生児のなかで $V\beta 2^+$ T細胞が活性化をうけている新生児ではIgG型抗TSST-1抗体価は常に低値であり、 $V\beta 2^+$ T細胞が活性化を受

図5. NTED 患児のスーパー抗原応答性 Vβ2⁺ T 細胞の運命

表 8. 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	末梢血 T 細胞数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	T 細胞中の各 Vβ ⁺ 細胞 (%)		Vβ2 ⁺ T 細胞中の CD45 ⁺ T 細胞 (%)
			Vβ2 ⁺	Vβ3 ⁺	
急性期					
P1	5	6.1	24.5	6.6	21.4
P2	4	2.3	27.2	4.0	35.3
P3	5	13.1	27.3	5.0	22.0
P4	4	4.5	20.8	5.8	21.0
P4	6	10.7	25.9	6.1	70.8
回復期					
P1	19	5.8	9.1	—	28.5
P2	19	5.2	10.2	6.0	42.8
対照 (4 人)	5	3.4	10.0	7.3	0.4

患児 P1, P2, P3 は正常分娩児, 患児 P4 は未熟児。

(業績 41)

図6. NTED発生の全国調査

図7. 応答性T細胞の長期間持続的増幅

C57BL/6 マウスに (A)SEA 10 μ g を腹腔注射, (B)SEA 10 μ g を封入した浸透圧ポンプをマウス首背部に移入し, 経時的にSEA 応答性T細胞を測定した。

○, V β 3⁺ CD4⁺ T細胞。□, V β 11⁺ CD4⁺ T細胞。●, V β 3⁺ CD8⁺ T細胞。■, V β 11⁺ CD8⁺ T細胞。

(業績5より改変)

けていない児では抗TSST-1抗体価が常に高値を示した(40)。この所見は, 母体からの抗TSST-1抗体(新生児のIgG抗体は母胎由来)は中和抗体としてNTEDの発症を防止していることを示している。母親をTSST-1ワクチンで免疫することにより, あるいはヒト化抗TSST-1抗体を新生児に投与することによりNTEDの発症が阻止されられると思われる。

1995年から1999年の聞き取り調査から(図6), 今日NTEDはわが国では次第に増加しているよう

ある。

7. 生体におけるスーパー抗原応答性T細胞の動態—新しい知見

マウスにスーパー抗原を注射すると, 応答性T細胞は注射後2-3日間は(毒素は数時間検出レベルで存在するのみ)増加を示し, その後に急速な減少が見られる。この減少は応答性T細胞のアポトーシスによる細胞死に起因することから, スーパー抗原によるT細胞の活性化は“activation-

表 9. TSST-1-誘導ヒト胸腺, 臍帯血, 末梢血 CD4⁺ T 細胞芽球の TSST-1 再刺激に続く IL-2 産生反応

Ext.	TSST-1-Induced ^{a)} CD4 ⁺ T cell blasts	IL-2 production (U/ml)							
		Dose response ^{b)} :TSST-1 (ng/ml)				Kinetics ^{c)} :stimulation period (h)			
		0	1	10	100	4	8	12	20
2	APB	<0.1	12.6	71.2	297.8		71.2		121.7
	Thymic	<0.1	<0.1	3.8	6.4		3.8		
3	APB	<0.1	13.0	105.1	596.2	109.1	105.1		96.4
	Thymic	<0.1	<0.1	6.5	16.7	2.1	6.5		2.8
4	APB	<0.1	4.3	28.0	70.0		28.0		
	CB 1	<0.1	<0.1	12.4	36.0		12.4		
	CB 2	<0.1	<0.1	8.9	44.0		8.9		
	Thymic	<0.1	<0.1	3.0	4.0		3.0		
5	APB	<0.1	51.5	98.7	179.6		98.7		
	CB 1	<0.1	<0.1	6.8	18.7		6.8		
	CB 2	<0.1	5.4	20.2	18.4		20.2		
	Thymic	<0.1	<0.1	<0.1	2.9		<0.1		

a) TSST-1誘導CD4⁺ T細胞芽球はヒト胸腺, 臍帯血(CB), 健康成人末梢血(APB)からのCD4⁺ T細胞をTSST-1で刺激し, 芽球化細胞をIL-2存在下に4日間増幅して得られた。
b, c) TSST-1誘導CD4⁺ T細胞芽球をDR⁺ L細胞存在下に8時間TSST-1で刺激(b), あるいは10 ng/mlのTSST-1で4〜20時間刺激(c)し, 培養上清中のIL-2活性を測定した。(業績14)

図 8. Lck 活性の調節機序のモデル : CD45 との相互作用とラフトへの移行
モデル 1 は Lck がラフトへ集積する前に CD45RO と反応することを想定し, モデル 2 では Lck がラフトへ移行後に CD45 と反応することを想定する。胸腺 CD4⁺ T 細胞と新生児 CD4⁺ T 細胞の TSST-1 による刺激では, CD45 による Lck の抑制性部位 Tyr-505 での脱リン酸が進行せずに, 脱リン酸化された Lck がラフトへ移行しないことにより, 活性化が起こらないと思われる。(業績 9)

induced cell death”の格好のモデルと考えられている。この反応パターンはNTED 患児におけるV β 2⁺ T細胞の動きに類似しているが(図4)(40), 成人のTSS患者におけるV β 2⁺ T細胞の動き(長期間増幅が持続する)とは合致しない(67, Y. Matsuda *et al.* *Emerg. Inf. Dis.* 印刷中)。われわれは、実際の細菌感染においてはスーパー抗原は長期間生体内に存在すると考え、浸透圧ポンプにスーパー抗原SEAを封入し、マウスの首背部に埋め込み、観察したところ、SEA応答性V β 3⁺ T細胞はヒトTSSにおけるV β 2⁺ T細胞のように長期間増幅を続けることが示された(5)(図7)。この研究ではその他にも興味ある所見が見られ、現在解析がつづけられている。

8. TSSとNTEDの臨床症状の違いの理由 —T細胞の成熟度の違い

成熟個体でのTSSでは臨床症状はほとんどの場合重症であり、新生児のNTEDでは、未熟児を除いてほとんどの場合は軽症のうちに経過する(42, 57)。この臨床症状の経過の違いは、1) T細胞の応答性の違い、2) サイトカインに対する感受性の違い、3) 毒素の生体における動態の違い等が考えられる。このなかで、われわれは1)の可能性が最も大であると考えている。新生児は感染症に対する抵抗性は年長児に比較して弱いことは一般的に認められているが、その機序には新生児のT細胞に未熟性があることがわれわれの解析で明かされた。例えば、臍帯血(新生児の末梢血)や胸腺中のCD4⁺ T細胞と健康成人の末梢血CD4⁺ T細胞を*in vitro*にてTSST-1で刺激し、CD4⁺ 芽球化T細胞を作成し、TSST-1での再刺激やIL-2での刺激をおこなうと、成人末梢血芽球化CD4⁺ T細胞は高いIL-2産生と増殖反応を示すが、臍帯血や胸腺由来の芽球化CD4⁺ T細胞はいずれにおいても弱い反応を示す(表9)(9, 12, 39)。いずれの芽球化T細胞もTSST-1応答性V β 2⁺ T細胞は同レベルに数多く存在しているので、TSST-1誘導臍帯血や胸腺芽球化CD4⁺ T細胞はTSST-1に対してアナジー(細胞は存在するが不応答の状態)であることを示している。この所見は、臍帯血や胸腺中のT細胞はかなりのレベルでまだ未熟性を保っていることを示している。臍帯血T細胞のスーパー抗原に対

する応答性の未熟性はチロシンキナーゼLckとチロシンホスファターゼCD45の会合不全が生じて、CD45によるLck分子の505位の磷酸化されたチロシン残基(この部位のチロシン磷酸化はLckを機能停止の状態にする)の脱リン酸化が生じないためと現在われわれは考えている(9)(図8)。

謝 辞

浅川賞受賞は日本細菌学会会員である私にとり、最上の名誉あることと考えています。私がこの分野の研究を開始したのは1983年前後で、先達もあまりいなかったようでした。教室や共同研究の仲間に支えられながら、試行錯誤で独自の道を進んできたことを誇りに思っています。これからも、さらに研究を進め、細菌学の進歩に貢献できればと思います。最後に、研究を支えていただいた、私の前任の恩師である東京女子医科大学の故吉岡守正先生、多くの研究仲間に感謝の意を捧げたいと思います。

文 献

スーパー抗原研究に関連する論文

浅川賞の直接の受賞対象論文は業績番号9, 12, 14, 26, 40, 41, 48, 52, 54, 59の10編である。

- 1) Akatsuka, H., Imanishi, K., Inada, K., Yamashita, H., Yoshida, M., Uchiyama, T. (1994): Production of tumor necrosis factors by human T cells stimulated by a superantigen, toxic shock syndrome toxin-1. *Clin. Exp. Immunol.* **96**, 422–426.
- 2) Akatsuka, H., Okubo, M., Ishida, H., Chiba, K., Imanishi, K., Uchiyama, T., Yamamoto, K., Kasukawa, R., Nishimaki, T. (1997): Synovial mononuclear cells consist with T cells which produce high levels of tumor necrosis factor. *Microbiol. Immunol.* **41**, 367–370.
- 3) Araake, M., Uchiyama, T., Imanishi, K., Yan, X.J. (1991): Activation of human vascular endothelial cells by IFN- γ : 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.
- 4) Arimura, Y., Kato, H., Dianzani, U., Okamoto, T., Kamekura, S., Buonfiglio, D., Miyoshi-Akiyama, T., Uchiyama, T., Yagi, J. (2002): A co-stimulatory molecule on activated T cells, H4/ICOS, delivers specific signals in Th cells and regulates their

- responses. *Int. Immunol.* **14**, 555–566.
- 5) Chen, L., Imanishi, K., Koyanagi, M., Fukada, K., Yagi, J., Kato, H., Miyoshi-Akiyama, T., Miwa, K., Zhang, R., Uchiyama, T. (2002): 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.
 - 6) Chen, L., Yagi, J., Imanishi, K., Uchiyama, T. (2000): Susceptibility to in vitro induction of four murine T-cell fractions reactive with staphylococcal enterotoxin A superantigen. *J. Tokyo Wom. Med. Univ.* **70**, 693–701.
 - 7) 張 華, 藤巻わかえ, 今西健一, 内山竹彦 (2001): ヒト末梢血の CD4⁺ T 細胞と CD8⁺ T 細胞における細菌性スーパー抗原に対する反応性の相違. *東女医大雑誌* **71**, 387–397.
 - 8) Fujikawa, H., Takayama, H., Uchiyama, T., Igarashi, H. (1989): Bindings of toxic shock syndrome toxin-1 and staphylococcal enterotoxins A, B, and C to rabbit spleen cells. *Microbiol. Immunol.* **33**, 381–390.
 - 9) Fujimaki, W., Iwashima, M., Yagi, J., Zhang, H., Yagi, H., Seo, K., Imai, Y., Imanishi, K., Uchiyama, T. (2001): Functional uncoupling of T-cell receptor engagement and Lck activation in anergic human thymic CD4⁺ T cells. *J. Biol. Chem.* **276**, 17455–17460.
 - 10) Imanishi, K., Akatsuka, H., Inada, K., Uchiyama, T. (1995): IFN- γ -stimulated human vascular endothelial cells function as accessory cells for superantigen-induced TNF production in human T cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **106**, 163–165.
 - 11) Imanishi, K., Igarashi, H., Uchiyama, T. (1992): Relative abilities of distinct isotypes of human major histocompatibility complex class II molecules to bind streptococcal pyrogenic exotoxin types A and B. *Infect. Immun.* **60**, 5025–5029.
 - 12) Imanishi, K., Igarashi, H., Uchiyama, T. (1990): Activation of murine T cells by streptococcal pyrogenic exotoxin type A. Requirement for MHC class II molecules on accessory cells and identification of V β elements in T cell receptor of toxin-reactive T cells. *J. Immunol.* **145**, 3170–3176.
 - 13) Imanishi, K., Inada, K., Akatsuka, H., Gu, Y., Igarashi, H., Uchiyama, T. (1995): Tumor necrosis factor production by human T-cells stimulated with bacterial superantigens. *Int. J. Immunopharmac.* **17**, 841–848.
 - 14) Imanishi, K., Seo, K., Kato, H., Miyoshi-Akiyama, T., Zhang, R.H., Takanashi, Y., Imai, Y., Uchiyama, T. (1998): Post-thymic maturation of migrating thymic single positive T cells: thymic CD1a⁺ CD4⁺ T cells are more susceptible to anergy induction by toxic shock syndrome toxin-1 than cord blood CD4⁺ T cells. *J. Immunol.* **160**, 112–119.
 - 15) Imanishi, K., Seo, K., Kato, H., Miyoshi-Akiyama, T., Zhang, R., Takanashi, Y., Imai, Y., Uchiyama, T. (1998): Intrathymic and postthymic maturation of human CD4⁺ single-positive T cells. 10th International Congress of Immunology. 147–150.
 - 16) Kato, H., Fujimaki, W., Narimatsu, H., Yagi, J., Imanishi, K., Uchiyama, T. (1994): Study of TCR V β usage in superantigen-reactive human T cells by the RT-PCR method. *J. Tokyo Wom. Med. Coll.* **64**, 985–993.
 - 17) Kato, H., Takahashi, N., Arimura, Y., Imanishi, K., Nishida, H., Uchiyama, T. (2002): Superantigen-reactive V β 2⁺ 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.
 - 18) 河内 章, 上芝秀博, 石川和男, 三和敬史, 井田伸夫, 原 康, 多川政弘, 金井孝夫, 内山竹彦 (1999): ブドウ球菌スーパー抗原 TSST-1 の長時間暴露によるウサギ毒素性ショック症候群の誘導とその病態の解析. *東京女子医大誌* **69**, 571–578.
 - 19) Kuroda, K., Yagi, J., Imanishi, K., Yan, X.J., Li, X.Y., Fujimaki, W., Kato, H., Miyoshi-Akiyama, T., Kumazawa, Y., Abe, H., Uchiyama, T. (1996): Implantation of IL-2-containing osmotic pump prolongs the survival of superantigen-reactive T cells expanded in mice injected with bacterial superantigens. *J. Immunol.* **157**, 1422–1431.
 - 20) Lahesmaa, R., Soderberg, C., Bliska, J., Allsup, A., Luukkainen, R., Steinman, L., Uchiyama, T., Peltz, G. (1995): Pathogen antigen- and superantigen-reactive synovial fluid T cells in reactive arthritis. *J. Infect. Dis.* **172**, 1290–1297.
 - 21) 李 曉宇, 巖 小傑, 今西健一, 内山竹彦 (1995): 樹立したマウス T 細胞ハイブリドーマのブドウ球菌外毒素 staphylococcal enterotoxin E に対する反応性. *東女医大雑誌* **65**, 1056–1067.
 - 22) Matsushita, K., Fujimaki, W., Kato, H., Uchiyama, T., Igarashi, H., Ohkuni, H., Nagaoka, S., Kawagoe, M., Kotani, S., Takada, H. (1995): Immunopathological activities of extracellular products of *Streptococcus mitis*, particularly a superantigenic fraction. *Infect. Immun.* **63**, 785–793.
 - 23) Matsushita, K., Sugiyama, A., Uchiyama, T., Igarashi, H., Ohkuni, H., Nagaoka, S., Kotani, S., Takada, H. (1996): Induction of lymphocytes cytotoxic to oral epithelial cells by *Streptococcus mitis* superantigen. *J. Dent. Res.* **75**, 927–934.

- 24) Miki, M., Kato, H., Takahashi, N., Nishida, H., Uchiyama, T.: A case of neonatal TSS-like exanthematous disease with severe clinical process and superantigen-induced high T cell response. 投稿中.
- 25) Miwa, K., Fukuyama, M., Ida, N., Igarashi, H., Uchiyama, T.: Preparation of superantigen-adsorbing device and its superantigen removal efficacy *in vitro* and *in vivo*. Intern. J. Infect. Dis. 印刷中.
- 26) Miyoshi-Akiyama, T., Abe, A., Kato, H., Kawahara, K., Narimatsu, H., Uchiyama, T. (1995): DNA sequencing of the gene encoding a bacterial superantigen, *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM), and characterization of the gene product, cloned YPM. J. Immunol. **154**, 5228–5234.
- 27) Miyoshi-Akiyama, T., Fujimaki, W., Yan, X-J., Yagi, J., Imanishi, K., Kato, H., Tomonari, K., Uchiyama, T. (1997): Identification of murine T cells reactive with bacterial superantigen, *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM) and of factors involved in YPM-induced toxicity in mice. Microbiol. Immunol. **41**, 345–352.
- 28) Miyoshi-Akiyama, T., Uchiyama, T. (1993): Purification and partial characterization of a product from *Yersinia pseudotuberculosis* with the ability to activate human T cells. Infect. Immun. **61**, 3922–3927.
- 29) 三好(秋山)徹, 内山竹彦(2001): 細菌性スーパー抗原の構造と免疫システムに対する作用機序, 生物間の攻撃と防御の蛋白質(内山竹彦, 中嶋, 名取俊二, 正木春彦編). 蛋白質 核酸 酵素 **46**, 567–574.
- 30) Miyoshi-Akiyama, T., Zhao, J., Kato, H., Kikuchi, K., Uchiyama, T.: A novel bacterial superantigen, *Streptococcus dysgalactiae*-derived mitogen (SDM). Characterization of its biological activity and tertiary structure. Molecul Microbiol. 投稿中.
- 31) Nishikawa, M., Yagi, J., Yan, X.J., Oshimi, Y., Miyazaki, S., Uchiyama, T. (1996): Difference in human and murine T cell responsiveness to staphylococcal enterotoxins is determined by activities of MHC class II-positive cells. J. Tokyo Wom. Med. Coll. **66**, 20–31.
- 32) Ohkuni, H., Todome, Y., Igarashi, H., Takada, H., Tamura, M., Kawabata, Y., Uchiyama, T., Ezaki, T., Harada, K., Takeda, T., Kohsaka, T., Kotani, S. (1993): Possible etiologic role in Kawasaki disease of viridans group Streptococci producing erythrogenic toxin: report on the project study of the research committee on Kawasaki disease, Japan Heart Foundation. Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki disease. p.60–76, Takahashi, M., Taubert, K. (ed), In American Heart Association, Dallas.
- 33) Saito, S., Imanishi, K., Araake, M., Yan, X.J., Igarashi, H., Uchiyama, T. (1991): Relative ability of distinct isotypes of human major histocompatibility complex class II molecules in binding staphylococcal enterotoxin A. Microbiol. Immunol. **35**, 661–673.
- 34) Saito, H., Miyata, M., Ito, M., Katakura, K., Shishido, H., Orikasa, H., Munakata, O., Saka, M., Nishimaki, T., Uchiyama, T., Kasukawa, R. (1999): Rhabdomyolysis and aggravation of a arthritis in a rheumatoid arthritis patient as a result of sepsis due to *Staphylococcus aureus* infection of a rheumatoid nodule; a catastrophic outcome. Fukushima J. Med. Sci. **45**, 125–133.
- 35) Sakata, Y., Hamada, T., Kabe, K., Nishida, H., Miwa, K., Endou, M., Igarashi, H., Uchiyama, T. (1997): Exanthema of the newborn related to toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1). Jpn. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Hematol. **7**, 146–150.
- 36) Sawaguchi, T., Franco, P., Groswasser, J., Takahashi, M., Tezuka, Y., Ebata, R., Miki, S., Okubo, E., Hoshino, M., Kato, H., Uchiyama, T., Sawaguchi, A., Kahn, A. (2000): Factors related to the autonomic nervous system in sudden death of adults and infants — with special reference to the circulatory system. Acta Crim. Japon. **66**, 56–68.
- 37) Shiseki, M., Miwa, K., Nemoto, Y., Kato, H., Suzuki, J., Sekiya, K., Murai, T., Kikuchi, T., Yamashita, N., Totsuka, K., Ooe, K., Shimizu, Y., Uchiyama, T. (1999): Comparison of pathogenic factors expressed by group A *Streptococci* isolated from patients with streptococcal toxic shock syndrome and scarlet fever. Microb. Pathog. **27**, 243–252.
- 38) Takada, H., Kawabata, Y., Tamura, M., Matsushita, K., Igarashi, H., Ohkuni, H., Todome, Y., Uchiyama, T., Kotani, S. (1993): Cytokine induction by extracellular products of oral viridans group streptococci. Infect Immun. **61**, 5252–5260.
- 39) Takahashi, N., Imanishi, K., Nishida, H., Uchiyama, T. (1995): Evidence for immunologic immaturity of cord blood T cells. Cord blood T cells are susceptible to tolerance induction to *in vitro* stimulation with a superantigen. J. Immunol. **155**, 5213–5219.
- 40) Takahashi, N., Kato, H., Imanishi, K., Miwa, K., Yamanami, S., Nishida, H., Uchama, T. (2000): Immunopathophysiological aspects of an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. J. Clin. Invest. **106**, 1409–1415.
- 41) Takahashi, N., Nishida, H., Kato, H., Imanishi, K., Sakata, Y., Uchiyama, T. (1998): Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin-1 in the early neonatal period. Lancet. **351**, 1614–1619.
- 42) 内山竹彦(2000): スーパー抗原と感染症. 現代医学

の基礎 **11** 感染と生体防御 (竹田美文, 渡辺武編), 47-61.

- 43) 内山竹彦 (2002): スーパー抗原. 細菌学 119-128 (竹田美文, 林英生編), 朝倉書店.
- 44) 内山竹彦 (2002): スーパー抗原—Crohn 病とインスリン依存性糖尿病の発症機序にスーパー抗原は関与するか. 医学のあゆみ **200**, 1184.
- 45) Uchiyama, T. (1995): A novel superantigenic exotoxin from *Yersinia pseudotuberculosis* and its position in the classification of the entire bacterial toxins. Contrib. Microbiol. Immunol. **13**, 191-194.
- 46) Uchiyama, T., Imanishi, K., Araake, M., Yan, X.J., Saito, S., Igarashi, H. (1991): 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.
- 47) Uchiyama, T., Imanishi, K., Saito, S., Araake, M., Yan, X.J., Fujikawa, H., Igarashi, H., Kato, H., Obata, F., Kashiwagi, N., Inoko, H. (1989): Activation of human T cells by toxic shock syndrome toxin-1: the toxin-binding structures expressed on human lymphoid cells acting as accessory cells are HLA class II molecules. Eur. J. Immunol. **19**, 1803-1809.
- 48) Uchiyama, T., Kamagata, Y., Wakai, M., Yoshioka, M., Fujikawa, H., Igarashi, H. (1986): Study of the biological activities of toxic shock syndrome toxin-1. I. Proliferative response and interleukin 2 production by T cells stimulated with the toxin. Microbiol. Immunol. **30**, 469-483.
- 49) Uchiyama, T., Kamagata, Y., Yan, X.J., Kawachi, A., Fujikawa, H., Igarashi, H., Okubo, M. (1989): Relative strength of the mitogenic and interleukin-2-production-inducing activities of staphylococcal exotoxins presumed to be causative exotoxins of toxic shock syndrome: toxic shock syndrome toxin-1 and enterotoxins A, B, and C to murine and human T cells. Clin. Exp. Immunol. **75**, 239-244.
- 50) Uchiyama, T., Kamagata, Y., Yan, X.J., Kohnno, M., Yoshioka, M., Fujikawa, H., Igarashi, H., Okubo, M., Kawano, F., Saito-Taki, T., Nakano, M. (1987): Study of the biological activities of toxic shock syndrome toxin-1: II. Induction of the proliferative response and the interleukin 2 production by T cells from human peripheral blood mononuclear cells stimulated with the toxin. Clin. exp. Immunol. **68**, 638-647.
- 51) Uchiyama, T., Kato, H. (1999): The pathogenesis of Kawasaki disease and superantigens. Jpn. J. Infect. Dis. **52**, 141-145.
- 52) Uchiyama, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kato, H., Fujimaki, W., Imanishi, K., Yan, X.J. (1993): Superantigenic properties of a novel mitogenic substance produced by *Yersinia pseudotuberculosis* isolated from patients manifesting acute and systemic symptoms. J. Immunol. **151**, 4407-4413.
- 53) Uchiyama, T., Saito, S., Inoko, H., Yan, X.J., Imanishi, K., Araake, M., Igarashi, H. (1990): Relative activities of distinct isotypes of murine and human major histocomplex class II molecules in binding toxic shock syndrome toxin-1 and determination of CD antigens expressed on T cells generated upon stimulation by the toxin. Infect. Immun. **58**, 3877-3882.
- 54) Uchiyama, T., Tadakuma, T., Imanishi, K., Araake, M., Saito, S., Yan, X.J., Fujikawa, H., Igarashi, H., Yamaura, N. (1989): Activation of murine T cells by toxic shock syndrome toxin-1. The toxin-binding structures expressed on murine accessory cells are MHC class II molecules. J. Immunol. **143**, 3175-3182.
- 55) Uchiyama, T., Takahashi, N., Kato, H., Imanishi, K., Sakata, Y., Nishida, H. (1998): Emergence of a new superantigen-induced infectious disease; neonatal TSS-like exanthematous disease (NTED). 10th International Congress of Immunology. 1165-1168.
- 56) Uchiyama, T., Yan, X.J., Imanishi, K., Kawachi, A., Araake, M., Tachihara, R., Shinagawa, K., Kanagawa, O. (1991): Activation of murine T cells by staphylococcal enterotoxin E: requirement of MHC class II molecules expressed on accessory cells and identification of V β sequence of T cell receptors in T cells reactive to the toxin. Cell. Immunol. **133**, 446-455.
- 57) Uchiyama, T., Yan, X.J., Imanishi, K., Yagi, J. (1994): Bacterial superantigens- mechanism of T cell activation by the superantigens and their role in the pathogenesis of infectious disease. Microbiol. Immunol. **38**, 245-256.
- 58) Ueshiba, H., Kato, H., Miyoshi-Akiyama, T., Tsubokura, M., Nagano, T., Kaneko, S., Uchiyama, T. (1998): Analysis of the superantigen-producing ability of *Yersinia pseudotuberculosis* strains of various serotypes isolated from patients with systemic or gastroenteric infections, wildlife animals and natural environments. Zent. bl. Bakteriologie. **288**, 277-291.
- 59) Yagi, J., Dianzani, U., Kato, H., Okamoto, T., Katsurada, T., Buonfiglio, D., Miyoshi-Akiyama, T., Uchiyama, T. (1999): Identification of a new type of invariant V α 14⁺ T cells and responsiveness to a superantigen, *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen. J. Immunol. **163**, 3083-3091.

- 60) Yagi, J., Nakata, M., Uchiyama, T., Nishikawa, M., Mizushima, Y., Nishioka, K., Ito, K., Yagita, H., Okumura, K., Janeway, C.A., Jr, Yamamoto, K. (1994): Superantigen-like properties of an antibody bispecific for MHC class II molecules and the V β domain of the T cell antigen receptor. *J. Immunol.* **152**, 3833–3841.
 - 61) Yagi, J., Uchida, T., Kuroda, K., Uchiyama, T. (1997): Influence of retinoic acid on the differentiation pathway of T cells in the thymus. *Cell. Immunol.* **181**, 153–162.
 - 62) Yagi, J., Uchiyama, T., Janeway, C.A., Jr. (1994): Stimulator cell type influences the response of T cells to staphylococcal enterotoxins. *J. Immunol.* **152**, 1154–1162.
 - 63) Yan, X.J., Li, X.Y., Imanishi, K., Kumazawa, Y., Uchiyama, T. (1993): Study of activation of murine T cells with bacterial superantigens. In vitro induction of enhanced responses in CD4⁺ T cells and of anergy in CD8⁺ T cells. *J. Immunol.* **150**, 3873–3881.
 - 64) Zhang, R., Chen, L., Tsuda, M., Koyanagi, M., Imanishi, K., Yagi, J., Uchiyama, T. (1999): Different behaviors of distinct murine T cell populations reactive with a bacterial superantigen, staphylococcal enterotoxin A upon in vivo stimulation. *J. Tokyo Wom. Med. Univ.* **69**, 659–668.
- 影響を受けた他の研究グループの論文
- 65) Abe, J., Takeda, T., Watanabe, Y., Nakao, H., Kobayashi, N., Leung, D.Y.M., Kohsaka, T. (1993): Evidence for superantigen production by *Yersinia pseudotuberculosis*. *J. Immunol.* **151**, 4183–4188.
 - 66) Bergdoll, M.S., Crass, B.A., Reiser, R.F., Robbins, R.N., Davis, J.P. (1981): A new staphylococcal enterotoxin F associated with toxic shock syndrome isolates. *Lancet* **i**, 1017–1021.
 - 67) Choi, Y., Lafferty, J.A., Clements, J.R., Todd, J.K., Gelfand, E.W., Kappler, J., Marrack, P., Kotzin, B.L. (1990): Selective expansion of T cell expressing V β 2 in toxic shock syndrome. *J. Exp. Med.* **172**, 981–984.
 - 68) Fraser, J.D. (1989): High affinity binding of staphylococcal enterotoxins A and B to HLA-DR. *Nature* **339**, 221–223.
 - 69) Igarashi, H., Fujikawa, H., Usami, H., Kawabata, S., Morita, T. (1984): Purification and characterization of *Staphylococcus aureus* FRI 1169 and 587 toxic shock syndrome toxin-1. *Infect. Immun.* **44**, 175–181.
 - 70) Marrack, P., Kappler, J. (1990): The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* **248**, 705–711.
 - 71) Ito, Y., Abe, J., Koshino, K., Takeda, T., Kohsaka, T. (1995): Sequence analysis of the gene for a novel superantigen produced by *Yersinia Pseudotuberculosis* and expression of the recombinant protein. *J. Immunol.* **154**, 5896–5906.
 - 72) 三瓶憲一, 内村真佐子, 小岩井健司, 高木謙二, 矢崎廣久, 七山悠子, 太田原美作雄. (1987): 小学校における *Yersinia pseudotuberculosis* 感染症の集団発生例. *感染症学雑誌* **61**, 763–770.
 - 73) Mollick, J.A., Cook, R.G., Rich, R.R. (1989): Class II HMC molecules are specific receptors for staphylococcal enterotoxin A. *Science* **244**, 817–820.
 - 74) Sato, K., Ouchi, K., Taki, M. (1983): *Yersinia pseudotuberculosis* infection in children, resembling Izumi fever and Kawasaki syndrome. *Pediatr. Infect. Dis.* **2**, 123–126.
 - 75) Schlievert, P.M., Shands, K.N., Dan, B.B., Schmid, G.P., Nishimura, R.D. (1981): Identification and characterization of an exotoxin from *Staphylococcus aureus* associated with toxic-shock syndrome. *J. Infect. Dis.* **143**, 509–516.
 - 76) Takahashi, N., Nishida, H., Ino, M., Sakata, Y., Sakuma, I., Takeda, Y. (1995): A new exanthematous disease in newborn infants. *Acta. Neonat. Jpn.* **31**, 371–377.
 - 77) Todd, J., Fishaut, M., Kapral, F., Welch, T. (1978): Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet* **ii**, 1116–1118.
 - 78) White, J., Herman, A., Pullen, A.M., Kubo, R., Kappler, J.W., Marrack, P. (1989): The V β -specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell* **56**, 27–35.