

黄色ブドウ球菌の免疫かく乱タンパク質群による免疫の活性化と

免疫・アレルギー性疾患の発症・増悪への関与

伊藤佐生智

名古屋市立大学大学院薬学研究科 衛生化学分野

【研究の背景】

黄色ブドウ球菌はアトピー性皮膚炎患部で高頻度に検出されるなど本菌の定着と免疫・アレルギー性疾患との関連が指摘されている。黄色ブドウ球菌はスーパー抗原、ヘモリジンやロイコシジン、プロテイン A のような古くから知られる毒素に加え、補体やケモカイン受容体、接着分子など多様な免疫関連受容体を標的とする多彩な分泌タンパク質を分泌していることが明らかになりつつある。これらの黄色ブドウ球菌毒素・分泌タンパク質は宿主の本菌に対する免疫応答を妨害することで免疫回避・定着に関わっていると考えられるが、その一方でこれらの毒素・免疫かく乱タンパク質が免疫細胞を異常に活性化することでアトピー性皮膚炎のような免疫・アレルギー性疾患の発症・増悪に関わっている可能性がある。

【目 的】

本研究は黄色ブドウ球菌の毒素・分泌タンパク質を介した宿主免疫に対する新たな活性化・調節作用を見出すことで、黄色ブドウ球菌による免疫・アレルギー疾患発症・増悪のメカニズムを明らかにすることを目的とする。今回は特に細菌に対する獲得免疫応答で重要な、抗原提示によって引き起こされる樹状細胞の活性化、ヘルパーT細胞の活性化・分化やサイトカイン産生に着目して解析を行った。

【方 法】

各種黄色ブドウ球菌毒素(スーパー抗原、エンテロトキシン Staphylococcal superantigen-like protein (SSL) など)の遺伝子を単離し、N 末端 6×His タグ融合タンパク質として大腸菌に発現させることで、組換え毒素を調製した。マウス脾臓より調製した脾細胞に対し、組換え黄色ブドウ球菌タンパク質単独、もしくは TCR と MHC を架橋するスーパー抗原(エンテロトキシン B、SEB)を同時処理した際の、細胞増殖および上清に産生されたサイトカイン(IFN γ 、IL-4)を ELISA によって定量した。またフローサイトメトリーにより免疫細胞の表面分子の発現変化を調べることで、免疫細胞の活性化状態についても評価した。

【結 果】

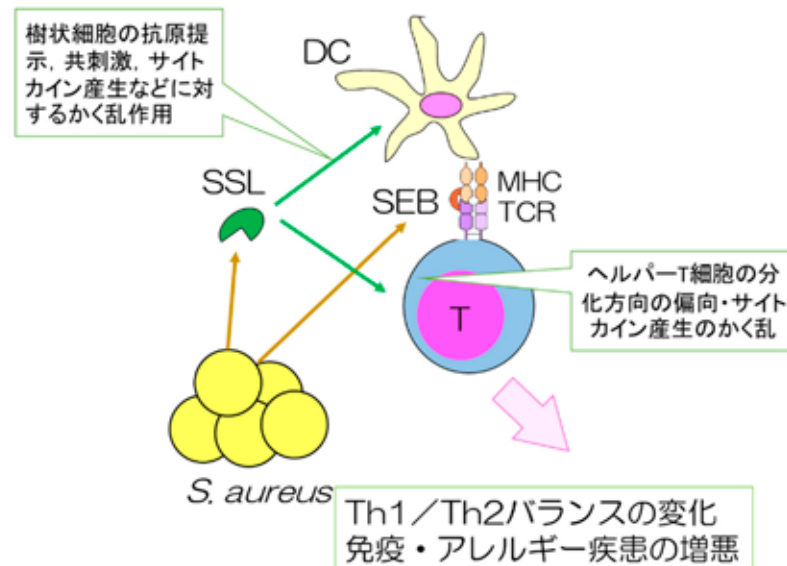
私たちの研究室で調製した各種黄色ブドウ球菌毒素・分泌タンパク質より T 細胞、樹状細胞の細胞機能に対し影響を及ぼす毒素を探索したところ、黄色ブドウ球菌毒素 SSL が抗原提示によって引き起こされる免疫応答に対して影響を及ぼすことを見出した。SSL はスーパー抗原と類似の構造をとりながらスーパー抗原活性を示さない黄色ブドウ球菌毒素であり、その機能については未知の点が多い。私たちは以前に SSL が種々の免疫関連分子(IgG、MMP-9、TLR2、血液凝固因子、テネイシンC)を標的としてその機能を妨害し、免疫かく乱作用を示すことを明らかにしている¹⁻⁴⁾。組換え SSL タンパク質は単独では脾細胞に対する直接の刺激活性を示さなかった。スーパー抗原活性を持つ SEB によって脾細胞を処理することで、IFN γ や IL-4 などのサイトカイン産生が誘導された。SSL 存在下で脾細胞を SEB 刺激することで、CD25、CD68 などの T 細胞活性化マーカーの発現、IL-4 の産生には影響を与えることなく、IFN γ の産生のみに対する抑制効果が認められた。特定の免疫細胞を磁気ビーズにより除去した脾細胞を用いて、SSL の影響を受ける免疫細胞種を検討した結果、樹状細胞と CD4 陽性

T 細胞が SSL の標的細胞である可能性が示された。

【考 察】

これらの結果より、SSL はヘルパーT 細胞あるいは抗原提示細胞に作用し、抗原刺激の際の T 細胞の分化方向に影響を与えることで TH1/Th2 バランスを乱し、黄色ブドウ球菌感染に対する宿主の正常な免疫応答をかく乱していると考えられる。

毒素を介した黄色ブドウ球菌による免疫アレルギー疾患の発症・増悪



【臨床的意義・臨床への貢献度】

SSL は好転提示によって惹起される免疫反応の方向を Th2 に傾けている可能性が示された。本研究のこの成果は、細菌毒素 SSL を介した黄色ブドウ球菌の免疫・アレルギー疾患の発症・増悪のメカニズムの解明に寄与すると考えられる。このメカニズムの詳細を明らかにすることで黄色ブドウ球菌毒素の免疫かく乱作用を標的とした免疫・アレルギー疾患の予防・治療法の確立に寄与すると考えられる。

【参考・引用文献】

- 1) Yokoyama R, Itoh S, Kamoshida G, Takii T, Fujii S, Tsuji T, Onozaki K.
Infect Immun. 80(8), 2816-2825, 2012.
- 2) Itoh S, Hamada E, Kamoshida G, Takeshita K, Oku T, Tsuji T.
Infect Immun. 78(7), 3298-3305, 2010.
- 3) Itoh S, Hamada E, Kamoshida G, Yokoyama R, Takii T, Onozaki K, Tsuji T.
Mol Immunol. 47(4), 932-938, 2010.
- 4) Itoh S, Yokoyama R, Kamoshida G, Fujiwara T, Okada H, Takii T, Tsuji T, Fujii S, Hashizume H, Onozaki K.
J Biol Chem. 288(30), 21569-21580. 2013