

審査の結果の要旨

氏名

狩野博嗣

本研究は細菌性スーパー抗原毒素による急性致死作用の機序を明らかにするため、エルシニア菌由来スーパー抗原 *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen (YPM) を BALB/c マウスおよび C.B-17/lcr.^{scid/scid} マウスに静注することにより、トキシックショックを誘導する実験モデルを作成して解析を試み、下記の結果を得ている。

1. YPM の病原的意義をより明らかにするために点突然変異を導入した 2 種の mutant YPM (L7Q, D88G) を作製した。L7Q は、ヒト PBMC に対する細胞増殖刺激活性が、wild-type の 75% 以上、D88G は、25% 未満の mutant である。BALB/c マウスは、wYPM, L7Q, D88G および PBS 投与により、それぞれ 6/7 (86%), 5/7 (71%), 1/7 (14%), 0/7 (0%) 例が死亡した。中和活性を有する anti-YPM mAb YSA8E3 を用いた時には、死亡は 0/6 例となった。C.B-17/lcr.^{scid/scid} マウスは 6 例全例死亡に到らなかったが、BALB/c マウスの脾臓 T 細胞を移入した C.B-17/lcr.^{scid/scid} マウスは、4 例全例死亡した。
2. wYPM を BALB/c マウスに静注した際には IFN- γ や TNF- α の産生亢進がみられた。中和活性を有する anti-YPM mAb YSA8E3 を用いた時には、IFN- γ や TNF- α の産生は低下した。wYPM を C.B-17/lcr.^{scid/scid} マウスに投与しても IFN- γ や TNF- α の産生亢進はみられなかったが、BALB/c マウスの脾臓 T 細胞を移入した C.B-17/lcr.^{scid/scid} マウスに投与した場合には IFN- γ や TNF- α の産生亢進がみられた。
3. T 細胞抗原レセプターの可変領域(V β)に YPM に反応する V β 8 遺伝子ファミリーを持つ T 細胞が、YPM 静注後ごく早期から末梢血中より著明に減少するという現象(very early deletion)がみられ、しかもこの T 細胞は、主として肝臓に移行し、炎症性サイトカインを産生し、組織障害をもたらしたものと思われた。この所見は、YPM 静注 12 時間後に致死せしめて検索した肝臓の病理組織学的所見と合致すると考えられる。Very early deletion の程度は wYPM, YSA12B8 + wYPM, L7Q, YSA8E3 + wYPM, D88G の順に顕著で、この現象が致死作用と強い関連をもつということが示された。
4. 今回、中和活性を有する anti-YPM mAb YSA8E3 を、YPM を投与す

る 2 時間前、同時、2 時間後と 3 回用いることにより、YPM によるトキシックショックを回避することができたが、トキシン投与後のみに中和抗体を用いても効果があれば、より臨床応用が容易になると思われる。

5. 今回は、トキシックショックを誘導するモデルということで、YPM を静注する系を作製したが、エルシニア菌は食中毒の原因菌にもなり得るので、YPM を経口投与する系での検討も興味深いと思われる。

以上、本論文は、YPM も黄色ブドウ球菌や溶連菌が産生する他の発熱性スーパー抗原毒素群と同様にトキシックショックを誘導することを示した。その機序の解析において、スーパー抗原静注ごく早期に反応性の T 細胞が、末梢血から肝臓に移行したことを示す論文は今までみられず、また移行を阻止することでトキシックショックに対する治療応用も期待できることより、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。