

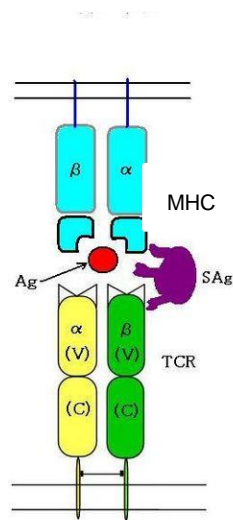
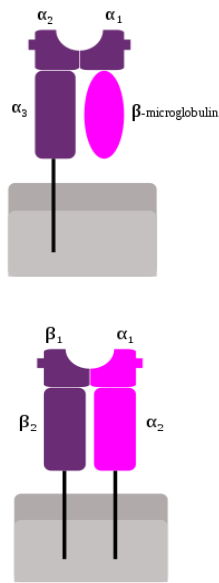
スーパー抗原 TSST-1 (Toxic shock syndrome toxin-1) とサイトカインストーム

<https://l-hospitalier.github.io>

2018. 3

【免疫と MHC】 骨髄性リンパ球 B-cell の液性免疫抗体は、抗原の認識を直接免疫細胞表面の B-cell receptor (BCR) で行い、形質細胞から免疫グロブリン (Ig) として分泌される。 胸腺性リンパ球 T-cell では抗原となる細菌や蛋白の病原性分子配列 (pathogen associated molecular pattern & sequence, PAMPS^{*1}) が蛋白内部に隠れているものでもペプチドまで分解して MHC に不可逆的に結合、複合体として TCR に提示し免疫反応を開始する。 TCR をコードする遺伝子はこの抗原との接触で再構成が行われる (利根川進 1987)。 MHC^{*2} 分子は細胞表面に存在する細胞膜貫通型糖タンパク分子でクラス I と II があり MHC-I は細胞内の内因性抗原を結合し、MHC-II はエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれて処理された外来性抗原を結合、細胞表面に提示する。 この 2 経路は絶対的なものではなく、外来抗原も MHC-I による抗原提示経路にも入りうる (cross-priming または cross-presentation)。 ウイルスのように細胞内で増殖する病原体や体内がん細胞内のがん抗原に対しては MHC-I が、細菌など細胞外病原体、毒素や結核菌のようにマクロファージ等の抗原提示細胞に感染する病原体に対しては MHC-II を介して免疫反応をおこす。 右図は上から MHC-I、II と MHC が赤い抗原 (Ag) のエピトープ (抗原決定基) を認識して TCR に提示している図。

スーパー抗原 sAg はエピトープと無関係に MHC と TCR を結合、免疫反応を開始させて非特異的に T-cell を活性化し、大量のサイトカインを放出させる。【黄色ブドウ球菌 Staphylococcus aureus】ヒト体表に常在するグラム陽性通性嫌気性菌で多くのブ菌の中で最も毒性が高い。 ウサギの血漿を凝固させるコアグラゼとスタフィロキナーゼを持つ。 フィブリンを凝集させて繁殖に必要な栄養培地とし、繁殖後はこれを分解して広い範囲に拡散する。 毒性物質としてグラム陰性菌の内毒素が結合するリピッド A に対しブドウ菌では細胞壁にプロテイン A を持つ。 プロテイン A は免疫グロブリンの Fc 領域に結合して免疫を抑制し、黄色ブ菌の発育を助ける。 外毒素として【エンテロトキシンと TSST-1 (毒素性ショック症候群毒素-1)】や表皮脱落毒素をもつ。 これら毒素にはスーパー抗原として作用するものがある。 通常、反応する T 細胞は全体の 0.001~0.0001%だが、スーパー抗原は max 20%もの T 細胞を活性化する。 不特定多数の T 細胞が活性化されると、特定抗原に反応する適応免疫の構成は根底から崩壊する。 多くの T 細胞から多量のサイトカイン^{*3}が放出される。 サイトカインで特に重要は TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α、腫瘍壊死因子、17kDa の 3 量体)。 TNF-α は炎症に重要で通常は局所的に分泌され病原体の排除を行う (関節リウマチの原因でもある)。 しかし TNF-α が大量に分泌され全身に広がるとあらゆる細胞を傷害しショックや多臓器不全など致命的となる (サイトカインストーム)。 TSST-1 の TSS では DIC、ショック、多臓器不全等あり昇圧剤、輸血、血漿交換、透析。 新生児には MRSA による新生児 TSS 様発疹症 (Neonatal TSS-like Exanthematous Disease、NTED) があり血小板減少をきたす。



^{*1} チャールズ・ジェーンウエイ ^{*2} ヒト MHC は 6 番染色体、360 万塩基対の巨大遺伝子領域。 ^{*3} サイトカイン (cytokine)、免疫システムから分泌されるタンパク質で、標的細胞は非特定。 免疫、炎症、細胞増殖、細胞死に関係。 ホルモンと似るが、低分子ペプチドが多い。 サイトカインとホルモンの区別は困難でエリスロポエチンやレプティンなど相方に分類される。 リンパ球由来サイトカインを、リンフォカインといふことがある。