

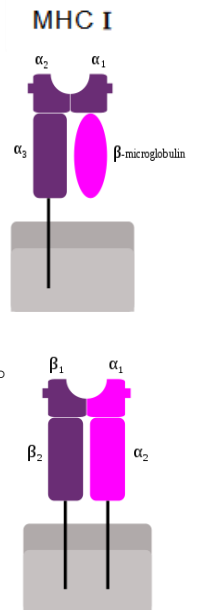
黄色ブドウ球菌のスーパー抗原 TSST-1

(Toxic shock syndrome toxin-1) とサイトカイン・ストーム

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

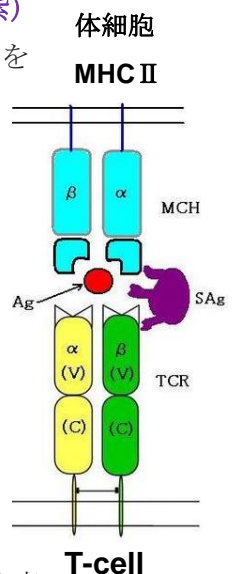
2018. 2

【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 patterns, PAMPs^{*1}**) が蛋白内部に隠れている場合でもペプチドまで分解して **MHC (major histocompatibility complex、主要組織適合遺伝子複合体)** と不可逆的に結合、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される (利根川進 1987)。 **MHC 分子^{*2}** は細胞表面に存在する細胞膜貫通型糖蛋白分子でクラス 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み、処理された外来性抗原を結合、体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** による抗原提示がある (**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** を、細菌など細胞外病原体、外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起こす。 図は上から **MHC-I**、II との構造と下は **MHC-II** 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。 **スーパー抗原 SA_g** (紫) はエピトープと無関係に **MHC** と **TCR** を結合し免疫反応を開始、非特異的に T-cell を活性化し大量のサイトカイン^{*3}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ブドウ球菌の中でも毒性が高い。 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。 これらでフィブリンを凝集させ繁殖に必要な栄養培地とし繁殖後は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 に対しブドウ球菌では細胞壁に **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、黄色ブドウ球菌の発育を助ける。 外毒素としては **【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 **表皮剥落毒素** をもつ。 これらの毒素には **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最大 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機構は根底から崩壊する。 多くの T 細胞から放出される多量のサイトカインで重要なのは **TNF-α (Tumor Necrosis Factor-α、腫瘍壊死因子 α、17kDa の 3 量体)**。 **TNF-α** は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起こし致命的 (**サイトカイン・ストーム**)。 **【治療】** TSST-1 による TSS では **DIC**、ショック、多臓器不全に対処、昇圧剤、輸血、血漿交換、透析など。 抗生剤はペニシリンやクリンダマイシン^{*4}。 **MRSA** には新生児 TSS 様発疹症 (**Neonatal TSS-like Exanthematous Disease, NTED**) があり血小板減少をきたす。



MHC I

MHC II



^{*1} Charles A Janeway 「免疫生物学」 ^{*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、細胞死に関係し、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チン (肥満信号) などは相方に分類。 リンパ球由来サイトカインをリンフォカインともいう。 ^{*4} 毒素合成阻害作用あり。