

核酸輸送阻害剤nitrobenzylthioinosineはShiga toxinの細胞内逆行性輸送を阻害することによりその毒性を抑制する

○清河信敬¹、中尾浩史²、藤本純一郎¹

¹小児医療セ・病理、²同・感染症

大腸菌産生Shiga toxin(Stx)はBサブユニットを介して細胞膜上の糖脂質Gb3と結合して細胞内にとりこまれたのち、逆行性に輸送される。その大部分はlysosome(LY)に到達して分解されるが、一部はendosomeからtrans-Golgi network(TGN)を経由して endoplasmicreticulum(ER)に到達して細胞質内へ移行し、AサブユニットのRNA切断酵素活性により蛋白合成を阻害する結果その細胞毒性を示すとされている。しかし、以上の知見は主として癌に由来する細胞株を用いた検討により得られたものであって、正常細胞においてもStxが同様の経路で輸送されるのか否かは明らかではない。実際、正常単球ではStxの細胞内輸送経路が異なる可能性が報告されている。われわれは、核酸輸送阻害剤nitrobenzylthioinosine(NBTI)が血管内皮細胞や腎皮質の尿細管上皮細胞(HRCEC)由来の初期培養細胞に対するStxの細胞毒性を抑制する効果を有することを見いだしたが、この際毒素の細胞への結合は阻害されないことから、その効果がStxの細胞内輸送に対する何らかの作用によるものと考え、HRCECにおけるStxの細胞内輸送経路を解析するとともにこれにNBTIがこれに及ぼす影響について検討した。共焦点レーザー顕微鏡による検討の結果、HRCECでは従来報告とは異なり、Stx1はearly endosome(EE)→late endosome→TGN→ERの順に効率よく輸送され、LYには到達しない事が明らかとなった。また、免疫沈降による解析の結果、ごく一部のStx1はEEからrecycling endosome(RE)を経由して細胞外へ排出されていることが明らかになった。これに対して、NBTIは細胞内ATP濃度を低下させるとともに、Stx1の細胞内輸送をEE→LE間で阻止し、さらにRE経由での細胞外への排出を著しく促進することによってその細胞毒性を阻害することが示唆された。以上の結果は、細胞種によりStx1の細胞内輸送経路が異なる可能性、および細胞内輸送の阻害により標的細胞をStxの毒性から保護することにより、HUS等の合併症の発症をふせぐことも可能であることを示す。