

ウエルシュ菌 α 毒素のヒツジ赤血球認識脂質と溶血関連シグナル伝達機構の解明○小田真隆¹、越智定幸²、日置英彰³、久保美和³、児玉三明³、櫻井純¹¹徳島文理大・薬・微生物、²藤田保大・医・微生物、³徳島文理大・薬・物理化学

ウエルシュ菌 α 毒素は、スフィンゴミエリナーゼ活性等の酵素活性、そして、赤血球を破壊する溶血活性を有している。我々は、スフィンゴミエリン(SM)を多量に含有するヒツジ赤血球の本毒素による溶血と血球膜SM分解亢進との関連性を報告してきた。今回、本毒素によるヒツジ赤血球溶血と血球膜SM代謝系の関係をさらに明らかにするため、細胞膜SMの分解産物であるセラミドのアナログで、内因性セラミドの作用を模倣すると報告されているN-アセチルスフィンゴシン(C_2 セラミド)の毒素の溶血活性に対する影響と本毒素による赤血球内シグナル伝達に関わるGタンパク質の関与について検討した。

C_2 セラミド処理した赤血球に対する α 毒素の溶血活性を検討したところ、 C_2 セラミドは、その用量に依存して毒素による溶血、さらに、赤血球スフィンゴシン生成の亢進を阻害することが明らかとなった。この結果から、 C_2 セラミドによる溶血阻害は、少なくとも毒素によるスフィンゴシン生成の阻害であると推察される。一方、この時、毒素は、スフィンゴシンとはTLC上異なる赤血球由来の未同定物質の生成を亢進させ、また、この物質の生成亢進が C_2 セラミドの用量に依存して阻害されること、さらに、この物質の生成の阻害は、毒素の溶血活性の阻害と一致することが見いだされた。そこで、毒素処理赤血球から未同定物質を単離し、未同定物質が分子量648のネルボニルセラミドであると同定した。以上、 C_2 セラミドが毒素によるヒツジ赤血球のネルボニルセラミド生成を阻害することにより溶血を阻害することから、毒素によるヒツジ赤血球の溶血は、毒素による赤血球膜ネルボニルSMの分解亢進が最初のステップであると推察される。さらに、今回、 α 毒素による赤血球シグナル伝達系の活性化に対するGTP結合タンパク質(Gタンパク質)の関与を検討した。その結果、毒素によるヒツジ赤血球溶血に深く関与すると報告したスフィンゴシン1-リン酸生成の亢進に、三量体Gタンパク質、そして、rhoが相加的、あるいは、相乗的に作用していることが明らかとなった。従って、 α 毒素によるヒツジ赤血球スフィンゴシンキナーゼの活性化に、Gタンパク質が密接に関連していると推察される。