

ベロトキシンを無毒化する物質について

○田頭素行^{1,2}、八尋錦之助²、岩丸祥史²、三宅真実²、盛永直子²、Joel Moss³、野田公俊²
¹アサヒビール・未来研、²千葉大・院・医・病原分子制御、³NIH・NHLBI

ベロトキシン(志賀毒素、Stx)は、ベロトキシン産生性大腸菌(VTEC)が産生する主要な病原因子であり、出血性大腸炎、溶血性尿毒症症候群などの原因となる。VTECの感染に対しては、抗生物質の投与が一般に行われているが、O157:H7などは抗生物質の投与に対し、しばしば多量のStxを放出して患者の容態を悪化させることが臨床上の大きな問題となっている。また、抗生物質の安易な多用はより強力な耐性菌の出現の原因ともされる。我々はこれらの問題の解決法として、病原菌を殺すのではなく病原菌の産生する毒素を無毒化する物質の探索を一貫して行ってきた。今回は、Stxを無毒化する物質について報告する。ベロトキシンを無毒化する物質を探索するため、Stx-1のRNA-N-グリコシダーゼ活性を指標として様々な天然物をスクリーニングした結果、ホップ粕の抽出物に、同活性を強力に阻害する物質(HBT)が存在することを見出した。構造解析の結果、この物質は高度に重合したカテキン類で、緑茶などに含まれる一般的なポリフェノールであるエピガロカテキンガレートとは異なる特徴的な物質であることが判明した。速度論的解析の結果、HBTは直接Stx-1のAサブユニットに作用し、リボゾーマルRNAとの結合を阻害している事が示唆された。HBTはStx-1のベロ細胞に対する細胞毒性も濃度依存的に阻害し、さらにウサギ腸管における液体貯留毒性をも阻害した。またHBTはマウスに経口投与しても毒性は見られず、ストレプトマイシンなど抗生物質による殺菌効果に対しても影響を与えなかった。これらの結果からHBTは天然から得られた安全な物質であるだけでなく、単独でStxの毒性を無毒化することが期待できるほか、抗生物質との組み合わせ投与によりVTEC感染症に有効であると示唆された。現在、臨床応用へ向けたさらなる解析を継続中であり、それらも紹介したい。