

H. pylori VacAの細胞特異性および作用機序に関する研究

○中山真彰¹、八尋錦之助²、西義人¹、山崎栄樹^{1,3}、和田昭裕^{1,3}、平山壽哉¹
¹長崎大・熱研・病原因子、²千葉大・院・医・病原分子制御、³PRESTO, JST

<目的>

*H. pylori*が産生する空胞化毒素(VacA)は標的細胞に空胞を形成し、死滅させる。VacAはmid-regionの違いからm1VacAとm2VacAに大別される。我々は、これまでVacAが胃粘膜上皮のRPTP β を介して、胃炎、胃癌の病変形成を引き起こすことを示してきた。さらにVacAはRPTP β のみならずRPTP α を介して空胞を生じさせることができることを明らかにした。一方、m1VacAとm2VacAとは受容体に違いがあるのではないかという報告があることから、この2種のVacA受容体の認識と作用の詳細を調べた。

<方法>

1)m1VacAは既報に従い、またm2VacAの精製は、*H. pylori* OK210株を用いてハイドロキシアパタイトカラムとゲルろ過カラムにて精製した。

2)m1VacAとm2VacAのAZ-521, G401, HeLa, RK13細胞に対する空胞化活性をNeutral red uptakeにより測定した。また毒素と細胞およびRPTP α 、RPTP β への結合は、FACSscanと免疫沈降法でそれぞれ調べた。

3)sucrose密度勾配超遠心分離法により、AZ-521及びG401細胞から1% Triton X-100に対する不溶性画分(lipid raft)を調製し、VacA毒素と2種のRPTPの細胞膜上での経時的な動きと集積を調べた。

<結果>

m2VacAの空胞化活性はm1VacAと同様に酸、アルカリ処理により活性化した。しかし、HeLa細胞は、m1VacAに対して感受性を示すが、m2VacAに対しては感受性は極めて低かった。これはHeLa細胞のRPTP α が他の感受性細胞のRPTP α と異なっていることが起因していると示唆された。2種のVacAは共にlipid raftに存在するRPTPを介して空胞形成を起こすことが推察された。