

なぜStx2を産生する腸管出血性大腸菌の方が病原性が強いのか -Stx1とStx2の違いについて-

○清水健、濱端崇、竹田美文、林英生
筑波大・基礎医学系・感染生物学

＜腸管出血性大腸菌は志賀様毒素を産生する。志賀様毒素には、免疫学的に異なった1型(Stx1)と2型(Stx2)が存在し、アミノ酸配列において60%程度の相同性が存在する。腸管出血性大腸菌にはStx1を産生する株、Stx2を産生する株、両方を産生する株が存在するが、疫学的な調査からStx2を産生する株の方が産生しない株よりも病原性が高いことが示されている。我々はこのことの要因を明らかにすることを目的としてStx1とStx2の違いを以下の項目について検討した。＞

1) 分泌様式について

Stx1とStx2の分泌様式は異なっていた。腸管出血性大腸菌が産生するStx2は8割以上が培養上清中に存在していたが、Stx1では9割以上が菌体内にとどまっており、ペリプラズムにもほとんど存在していなかった。このことから、Stx1とStx2の分泌様式の違いは内膜通過の違いにあると考えられた。そこで我々はシグナルペプチド配列に注目し、シグナルペプチド配列部分だけを置換した変異毒素遺伝子を作製し、分泌様式を検討した。その結果、Stx1遺伝子をStx2のシグナルペプチドに置換したもので、分泌の向上を確認した。しかしながらそれは十分なものではなく、他の因子もこの分泌の違いに関与している可能性が示唆された。

2) 受容体分子および結合様式について

Stx1およびStx2の受容体は共に糖脂質Gb3と報告されている。このことを確認するために、TLC-overlay解析および共焦点レーザー顕微鏡を用いた免疫組織化学的な解析を行った。その結果、Stx1とStx2のCaco-2細胞への結合分布は同一でないことが明らかとなった。また、Stx1はGb3と結合するが、Gb3以外の分子とも結合しており、それとは対照的にStx2はGb3とは結合せず、Gb3以外の分子と結合していた。次に、各々の毒素の結合様式を検討するために、架橋実験を行った。その結果、Stx1は特異的に細胞表面の27 kDaの分子とStx2は27 kDaと40 kDaの分子と近接して結合していることが明らかになった。これらの結果はStx1とStx2の受容体分子および結合様式が異なっていることを示しており、そのことが各々の毒素の組織に対する特異性や感受性の違いに関与している可能性がある。

以上の結果から分泌様式や受容体への結合様式の違いなど、複数の要因がStx2を産生する腸管出血性大腸菌により強い病原性を与えていることが考えられた。