

ペロ毒素中和活性を示すGb3関連化合物についての検討

○森裕志、杉山剛志
岐阜薬大・微生物

【目的】ペロ毒素(Stx)は、腸管出血性大腸菌の産生する主要な病原因子である。Stxは細胞表面に発現するGb3あるいはGb2を受容体として標的細胞に結合し、毒性を発現する。そこで本研究ではStx中和剤の開発を目的とし、種々のGb3関連糖鎖結合化合物のIn vitroにおけるStx中和活性を検討した。ついで、マウスのO157経口感染致死モデルを用いin vivoにおける致死抑制活性を検討した。

【方法】被検化合物は名大、静大および野口研で合成されたものを用いた。Stx-1および2はそれぞれの産生株からGb3-afinity columnを用いて精製した。In vitroにおけるStx中和活性はHeLa細胞をtarget cellとして測定した。マウスのO157経口感染致死モデルはShimizu et al.の方法(Microb Pathog 35,1-9,2003)に準じて作成し、被検化合物の致死抑制効果を検討した。すなわち、streptomycin(SM)自由飲水投与下のマウスに、SMに自然耐性を誘導した菌株を経口接種し、接種から18、21および24時間後にMitomycin Cを腹腔内投与し、その後の致死を観察した。

【結果および考察】In vitroにおけるStx細胞傷害活性に対してGb3およびGb2-結合ポリアクリルアミドポリマー(polymer)はStx-1および2の両者に強い中和活性を示し、活性はStx-2に対するよりもStx-1に対して強かった。Gb3-polymerについて糖鎖密度と中和活性の関係を検討した結果、Stx-2に対しては密度が高いほど強い中和活性がみられたが、Stx-1に対しては密度との強い関連はみられなかった。一方、Gb3およびGb2単体はレクチン(BS-I)との結合はみられたが、Stx-1および2との結合はみられず、Stx-1および2のいずれにも中和活性を示さなかった。したがって、レクチンとStxでは結合様式が異なるものと思われた。O157の経口感染によってマウスは10日以内に死亡し、死亡にはStx-1に比してStx-2の関与が大きいものと思われた。また、Gb3-polymerの静脈内投与によって死亡はみられなくなり、Gb3-polymerはStx中和剤として臨床的に応用できる可能性が示唆された。

会員外共同研究者 岐阜薬大:Neri Paola, 稲見明敏, 宮下嘉治, 横山慎一郎, 名大・工:大嶽知之, 西田芳弘, 小林一清, 野口研:三浦 剛, 静大・農:村田健臣, 碓氷泰市, 岐大・農:鬼頭克也, 北川 均