

ブドウ球菌エンテロトキシンAは腸管上皮細胞内Ca²⁺シグナルを修飾する

○永浜政博、林 慎也、糸林由加里、大窪典子、小林敬子、櫻井 純
徳島文理大・薬・微生物

C型ウエルシュ菌β毒素は、本菌による壊疽性腸炎の原因毒素である。最近、我々は、ヒト急性前骨髄性白血病細胞由来HL-60細胞に本毒素を作用させると、毒素は細胞膜ラフトで機能的オリゴマーを形成して種々のイオンの流出入と水分の流入による膨化を引き起こすと報告した。今回、β毒素の作用発現機構を明らかにするため、毒素による致死活性の発現機構を解析した。

β毒素がHL-60細胞に対し膜障害作用を示すことから、他のリンパ球系細胞としてヒト組織球性リンパ腫細胞のU937、急性単球性白血病細胞のTHP-1、T細胞様の性質を示すMOLT-4、B細胞様の性質を示すBALL-1について検討した。感受性の違いは認められるが、いずれの細胞も本毒素により膨化をひきおこし、また、毒素感受性に依存して細胞膜ラフトにβ毒素オリゴマーのバンドが認められた。一方、非リンパ球系細胞であるVero、CHO、MDCK、CHO-K1、COS-7、P-185、PC12、HeLa、I-407などの培養細胞はいかなる細胞毒性もマウスにおいて認められず、オリゴマーの形成も認められなかった。従って、β毒素は、免疫系の細胞に作用すると推察される。次に、本毒素による培養細胞からのサイトカイン遊離作用を検討するため、本毒素をHL-60細胞に作用させると、TNFαやIL-1_βの遊離は、約1時間後から認められ、4時間後にピークとなった。

これらの結果から、β毒素は、リンパ球系細胞に作用してサイトカインの遊離を示すことが判明した。そこで、in vivoにおけるβ毒素の作用を検討するため、マウスにヘルパーT細胞に作用してサイトカインの遊離を抑制するタクロリムス(2.5 mg/kg)を2日間i.p.投与後、β毒素を投与して致死活性を調べると、未処理群と比較して、本毒素による致死時間が有意に遅延された。次に、β毒素投与後のマウス血中のTNFα量を測定すると、TNFαは、毒素投与後約1時間でピークとなり、さらに、この遊離は、タクロリムスの前投与で有意に阻害された。すなわち、本毒素は、免疫系細胞に作用し、TNFαなどのサイトカインの遊離を促進し、致死を誘導すると推察される。以上からβ毒素は、免疫系細胞膜上のラフトに結合後、7量体のオリゴマーを形成し、種々の炎症性サイトカインの遊離を促進させ、致死活性を惹起することが明らかとなった。