

第 78 回関西実験動物研究会 細菌感染症の病原因子と分子病態

細菌性病原因子と生体成分の相互作用 百日咳菌壊死毒の分子作用機構
堀口安彦(大阪大学微生物病研究所・細菌毒素学分野)

細菌性病原因子は様々な宿主成分と相互作用することによって感染症の病態成立に関与している。そこには生理的な状態では見られない異常な宿主細胞の姿が見られるが、それらは病原因子による宿主細胞機能の阻害や増幅の結果にはかならない。私どもの研究室では数種類の病原因子を題材にこのような動物細胞機能の変化を解析している。最近、百日咳菌壊死毒素(DNT)が動物細胞にある低分子量 GTP 結合タンパク質 Rho ファミリーを標的分子とし、これを活性化することを明らかにした。DNT の作用の本質はトランスグルタミナーゼ活性で、Rho ファミリータンパク質を脱アミド化、あるいはポリアミン化する。その結果 Rho 自身の持つ GTPase 活性が阻害され、あるいは特定のエフェクタータンパクと GTP 非依存的に相互作用するようになり、分子スイッチとしての Rho は構成的に活性型となる。この機構によって DNT は毒性を発揮し、感染宿主に種々の病態を惹起する。DNT の特異受容体は未同定であるが、DNT の細胞侵入には細胞由来の Furin ファミリープロテアーゼの作用が必須であり、本プロテアーゼでプロセッシングを受けた DNT が受容体非依存的に細胞膜を通過することがわかった。

ウエルシュ菌エンテロトキシン(CPE)は食中毒の原因毒素として知られている。CPE の標的細胞特異性が高いことに着目して、私どもは CPE 受容体の同定を試み、その遺伝子のクローニングに成功した。のちに、この遺伝子がコードする 209 アミノ酸からなる 4 回膜貫通型タンパクは、細胞間接着構造のひとつであるタイトジャンクション(TJ)の構成タンパクであることが月田らによって明らかにされ、クローディンと命名された。CPE はクローディンの第 2 番細胞外ループと結合した。クローディン結合領域からなる CPE の C 末端側断片を上皮細胞モデルに作用させると、細胞間電気抵抗値が減少するとともに TJ の構造が消失することがわかった。この結果は、クローディンが TJ の構造と機能に重要な役割を果たしていることを示す最初の証拠となった。

本講演では DNT や CPE 以外の細菌性病原因子と生体成分との相互作用や、その結果として認められる生命現象についての解析の成果も紹介したい。