

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

ボツリヌス菌毒素に関する最近の研究動向

小崎俊司 (大阪府立大院・農学生命科学研究科・獣医感染症学研究室)

自然界には他の生体に対して有害な毒素を産生する動植物や微生物が多数存在する。これまで医学的な見地から、これらの毒素によって引き起こされる種々の疾病機構や、予防、治療に関する研究が進められてきた。しかし近年、生化学、免疫学、分子生物学的手法を駆使して、これら毒素の構造、作用機構について分子レベルでの解明が進んでいる。また、同時に高度に精製された毒素の持つ特異な作用は、細胞、臓器における種々の生命現象を対象にする研究者にとって非常に興味ある試薬として注目されている。

ボツリヌス菌毒素は、偏性嫌気性有芽胞菌である *Clostridium botulinum* によって産生される単純タンパク毒素である。毒素は自然界で存在する最も毒性の高い物質の一つであり、化学物質であるシアン化カリウムの約 10^7 も高い。ボツリヌス菌は産生する毒素の抗原性の違いにより A～G の 7 型に分類されている。しかしながら、型別間でみられる菌の生化学的性状は異なり、これらの諸性状を基に I～IV 群に分けられている。I 群菌にはタンパク分解性 A、B、F 型菌、II 群菌にはタンパク非分解性 B、E、F 型菌、III 群菌には C、D 型菌、IV 群菌には G 型菌のみが含まれる。さらに、乳児ボツリヌス症の起原因菌として *C. butyricum* と *C. baratii* の存在が報告され、これらはそれぞれ E 型、F 型毒素と類似した毒素を産生することが明らかになっている。

毒素は神経毒素と無毒成分との複合体の形で産生される。無毒成分はボツリヌス毒素が経口毒として働く際に重要な因子となる。毒素は通常小腸上部で吸収され、リンパ管、血管内で神経毒素と無毒成分に解離し、神経毒素は全ての型に共通して、神経末梢部 (シナプス前部) に作用し神経伝達物質の放出を阻害することで弛緩性麻痺を引き起こす。神経毒素の作用機構については長年不明であったが、毒素遺伝子の解析と神経伝達物質遊離機構の解明が進むにつれてここ数年間の間に急速に明らかになってきた。神経毒素の毒作用の本態は、神経毒素分子の軽鎖 (分子量約 5 万) の持つ金属依存性タンパク分解活性であり、言い換えれば神経系タンパクを基質とする特異性の高いタンパク分解酵素と言える。さらに神経毒素の有する臓器特異性は重鎖 (分子量約 10 万) の C 末端領域に存在する受容体認識部位の機能に由来している。神経毒素には分子内にそれぞれ機能の異なる部位が存在し、これらが生体側の神経活動を巧みに利用しながら毒性発現に関与していると考えられている。

本講演では最近のボツリヌス毒素研究を紹介し、この毒素に対する理解を深めていただければ幸いである。