

同志社大学

2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016年 2月 15日提出

所 属	職 名	氏 名
生命医科学部	教授	西川喜代孝
研 究 題 目	Shiga toxin 2による腸管出血性大腸菌感染症重篤化の分子機構の解明	
研 究 成 果 の 概 要	<p>腸管出血性大腸菌はShiga toxin 2(Stx2)を主要な病原因子として産生するが、その毒性は他のStxファミリーであるStx1に比べ極めて高く、マウスのLD50値で比較すると500-600倍の差がある。その一方で、これらStxは細胞レベルでは同等の毒性を示す。しかしながら、なぜStx2のみが生体内で強毒性を発現するのか、その分子機構については全く明らかにされていない。最近我々は、標的細胞内でのStx2の小胞輸送にはStx1にはない特徴的な経路が存在していること、その結果Stx2のみが活性型Stx2となって効率よく細胞外に放出されること、さらにマウスにStx2を静脈投与すると活性型Stx2が血中に検出できること、を見出した。本研究では、このStx2に特徴的な小胞輸送の分子機構を明らかにし、さらにこの現象が生体内でのStx2の強毒性発現にどのように関与しているかを解明することにより、新たな治療戦略を確立することを目的とする。我々はすでに、Stx1とStx2とでは、両者の受容体認識に利用されるグロボ3糖結合部位が異なっていることを見出している。この相違がStx2に特徴的な経路に直接関与しているか否か、すなわちB-サブユニットが本経路を規定しているのか、またA-subunitの関与はあるのか、等について検討する。このためStx1ならびにStx2のA-, B-サブユニットそれぞれを入れ替えたハイブリッドStxを作製し、それぞれの細胞内小胞輸送経路を詳細に検討した。これまでに、細胞外に放出されたStx2がexosome様の構造体を構成している可能性があること、さらにvero細胞に対する毒性に関しては野生型Stx2と同等の活性を保持していること、を見出している。そこで、本構造体をとった場合の生体内での毒性評価をマウスを用いて詳細に検討した。さらに本構造体に関する生化学的解析を推進する目的で、LC-MSを用いた共存タンパク質に関する網羅的情報の取得を目指した研究を推進している。</p>	