



## 今日の敵は明日の友？ －細菌毒素の応用－

田端 厚之

我々の生活環境にはさまざまな細菌が存在しており、我々に有益な細菌もあれば、対照的に不利益な細菌もある。前者の例としては、プロバイオティクスとして注目を集めている細菌（*Lactobacillus* 属細菌など）や食品工業に関連した細菌（*Bacillus* 属細菌など）が挙げられる。一方後者の例としては、腸管出血性大腸菌 O157:H7（主要な病原因子であるタンパク質毒素のペロ毒素を分泌）や、エンテロトキシン A などの多くのタンパク質毒素を生産する黄色ブドウ球菌などが有名である。実際には、ニュースで取り上げられて話題となるのは後者の病原細菌が大多数なので、「細菌」と聞けばマイナスのイメージを持つ人が多いのではないだろうか。多くの病原細菌は毒素などの病原因子を分泌して感染症を起こすので当然ではあるが、本稿では我々の「敵」である細菌のタンパク質毒素に関する基礎研究に基づいて、タンパク質毒素を我々の「友（身方）」とするための方法、特にグラム陽性細菌から分泌されるコレステロール依存性細胞溶解毒素（CDCs）の応用の可能性について紹介する。

CDCs は、その名が示すように、標的細胞の細胞膜中のコレステロールを認識して結合し、細胞膜に孔（＝穴）を形成して細胞傷害を示す毒素群であり、これまでに *Streptococcus* 属、*Clostridium* 属、*Listeria* 属などのグラム陽性細菌において報告されている。CDCs は 4 つのドメインから構成される類似の立体構造から成り、これら 4 つのドメインは、細胞膜貫通領域であるドメイン 3 を含んだドメイン 1 から 3 で構成される「膜孔形成部」と、毒素と標的細胞膜との結合に与る「標的細胞結合部」のドメイン 4 の二つに分割される（図 1）。これまでの知見から、CDCs の膜孔形成は以下のように起こると考えられている<sup>1)</sup>。まずドメイン 4 の立体構造先端に位置する 11 残基の保存ペプチド配列により CDC モノマーがコレステロールを介して細胞膜に結合する。続いて膜上で 40-50 分子が自己会合して環状のオリゴマー（pre-pore）構造を形成する。その後ドメイン 3 内の  $\alpha$  ヘリックス構造が構造変化して膜貫通型  $\beta$  シート構造に変わり、分子が環状構造の内側に折れ曲がるように構造変化して膜貫通  $\beta$  シート構造を膜に貫入させ、環状構造の内部に膜孔が形成される。

ところで、口腔常在性レンサ球菌の一つで深部膿瘍感染症に深く関係する *Streptococcus intermedius* が分泌する毒素として報告された intermedilysin (ILY) は<sup>2)</sup>、それまでの CDCs の定義では規定できない新たな毒素であっ

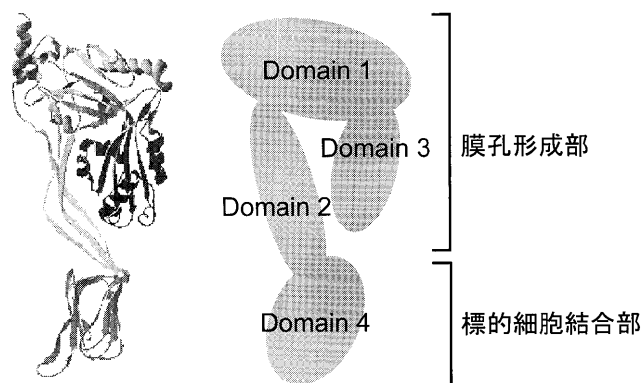


図 1. ILY の立体構造モデルと模式図、および機能ドメイン

た。ILY はアミノ酸配列や高次構造では一般的な CDCs と相同性を示すものの、細胞膜タンパク質を介してヒト細胞に特異的に結合し作用する点が一般的な CDCs とは大きく異なっている<sup>3)</sup>。こう述べても、ILY は我々人間の健康を脅かす危険な単なるタンパク質毒素であると受け取られるであろう。

しかし ILY はタンパク工学的に手を加えることにより、我々にとって有益な分子となる可能性を兼ね備えていることが、その構造および機能の研究から明らかになってきた。先に述べたように、ILY の構造も「膜孔形成部」と「標的細胞結合部」に分けることができ、分割された各部分はそれぞれ単独では毒素活性を示さないことが確認された。したがって、これらの各部分を分割することで、各々が持つ機能を分割して応用することが可能となる。たとえばドメイン 4 の「標的細胞結合部」の場合、その N 末端側に特定の細胞に親和性を示す分子（たとえば抗体など）を連結すればその分子をさまざまなヒト細胞に効率よく特異的に固定するためのアダプター分子としての応用が期待でき、実際にガンの免疫療法への応用を目指した活性化リンパ球などの細胞医薬品デリバリーシステムの研究が進められている<sup>3,4)</sup>。

ここに紹介した ILY などの膜孔形成毒素だけでなく、多くの細菌タンパク質毒素はその機能をうまく応用すれば我々にとって有用であり、「今日の敵は明日の友」となる可能性を秘めた有望な天然資源であると期待される。

- 1) Tweten, R. K.: *Infect. Immun.*, **73**, 6199 (2005).
- 2) Nagamune, H. *et al.*: *Infect. Immun.*, **64**, 3093 (1996).
- 3) Ohkura, K. *et al.*: *Anticancer Res.*, **24**, 3343 (2004).
- 4) Nagamune, H. *et al.*: *Anticancer Res.*, **24**, 3367 (2004).

著者紹介 徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門（助教） E-mail: atabata@bio.tokushima-u.ac.jp