



# O-157病原体の毒性発現メカニズムを追求し 新たな創薬モデルにつなげる

高橋 美帆 生命医科学部 医生命システム学科 助教

## 毒素の働きを阻害する重合体ポリマーを開発

O-157という食中毒菌をご存知でしょうか？ 腸管出血性大腸菌の一種で、O-157が出すペロ毒素(シガトキシン(Stx))が血中に入って脳や腎臓に運ばれると、脳の血管内皮細胞が破壊されたり、急性腎不全やHUS(溶血性尿毒症候群)など危険な症状を引き起こします。今から15年ほど前、大阪府堺市でO-157のアウトブレイク(大流行)が発生して一躍注目を集めました。現在でも毎年3千~4千人が感染しているといわれています。

「O-157による食中毒の創薬研究に取り組んでいます」と話すのは、医生命システム学科の高橋美帆助教。Stxというのは、さまざまな症状を引き起こす毒素本体である「Aサブユニット」と、Aサブユニットを細胞内に輸送する役割をもつ「Bサブユニット」から構成されています。私たちの細胞表面にはGb3という糖脂質が存在していますが、BサブユニットはこのGb3の糖鎖部分に狙いを定めて結合し、細胞内に侵入します。またBサブユニットが一度に複数のGb3に結合すると、1つのGb3に結合する場合に比べて約百万倍も強固な結合になるそうです(クラスター効果)。

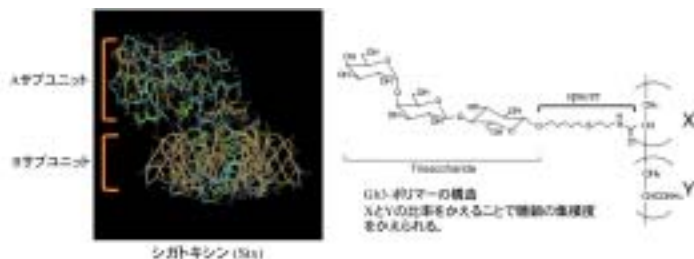
それならば、「たくさんGb3を集積させたものは、Stxと強く結合してその細胞内への侵入を抑制するにちがいない」。多くの研究者がこの考えをもとに創薬開発を競い合うなか、高橋さんらの研究グループは、アクリルアミドポリマーにスペーサーを介してGb3の糖鎖部分を集積させた「Gb3ポリマー」を開発。Gb3ポリマーは、生体内にあるStxを吸着して、その毒性を顕著に阻害することがわかり、高橋さんらは世界初となる経口投与型のStx治療薬開発に成功しました。「Gb3の糖鎖を集積させるだけではStxの毒性を抑えるには不十分だったので。糖鎖と骨格をつなぐスペーサーの長さの重要性に気がついたことが決め手となり、治療薬開発につながりました」とその成果を語ります。

## 多様な変異体の結合を抑制する アミノ酸モデルを模索

実は、Stxには赤痢菌が産生する志賀毒素と同じStx1と、個体レベルで毒性が非常に強いStx2があり、Stx1にはもう1種類、Stx2には5種類のバリエーション(変異体)が存在するといえます。各バリエーションに特異的に結合する阻害剤を作りそれらを組み合わせて用いれば、より効率良い治療ができるのではないかと…。高橋さんは現在、同志社大学の西川喜代孝生命医科学部医生命システム学科教授が確立した「多価型ペプチドライブラリー法」という手法に注目し、各Stxに特異的な阻害剤の開発研究を行っています。

ペプチドライブラリーとは、20種類の天然アミノ酸を任意に組み合わせたペプチドの混合物のこと。多価型ペプチドライブラリーはこの任意アミノ酸配列を1分子中に4個持ち、より大きなクラスター効果が発揮できるように設計されています。西川研究室ではすでにこの手法によりStx2に対する阻害剤を開発しているそうです。「各Stxバリエーションに強く、特異的に結合する阻害剤をつくるために、アミノ酸をどのように配列すればいいか。多価型ペプチドライブラリー法をもとにして、最適なアミノ酸の組み合わせを迅速に選抜できるような方法を模索しています」。新たなStxバリエーションが見つかった場合にもすぐに阻害剤がつけられるような方法を確立したいと高橋さんは言います。すでにいくつかの有効なStx結合モチーフも見つかっているようで、これからの臨床応用に向けて曙光が差しているようです。

「この阻害剤は原料がアミノ酸なので安価に合成できます。将来的には製薬会社等と協力し、産学官の連携で私たちの研究シーズを世の中に役立てていきたいですね」。その笑顔の向こうには、O-157などで苦しむ患者さんを救いたいという思いがふれています。



教員の横顔 ————— Miho Takahashi

研究テーマは、Stx細胞内小胞輸送に関する研究など。2003年から5年間、国立国際医療センター研究所臨床薬理研究部で研究を行う。現在は、同志社大学において、Stxの毒性発現機構を解明して、経口投与タイプの治療剤の開発などに取り組んでいる。関西での暮らしは今回が初めて。免許取得以来、乗っていなかった自動車の運転を始めたそうで、「このあたりは自然が多く、四季の移ろいが感じられて楽しい」と笑顔を見せる。