

23PO-am294

ウエルシュ菌 α 毒素による Toll 様受容体を介した宿主免疫の攪乱

○竹原 正也¹, 小林 敬子¹, 永浜 政博¹ (¹徳島文理大学薬学部微生物学教室)

【目的】細菌感染に対し、宿主は Toll 様受容体 (TLR)により侵入した細菌を検知し、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)の産生を介して好中球の産生を亢進して対抗する。これまでに、我々は、グラム陽性菌の A 型ウエルシュ菌は、産生する α 毒素が好中球の産生を抑制し、宿主免疫機構を回避して感染が成立することを報告した。今回、我々は、G-CSF を介した好中球の産生促進機構に対する α 毒素の影響について検討した。

【方法】対数増殖期の A 型ウエルシュ菌をマウスの大腿筋に投与した感染モデルマウスを作成した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)を精製した α 毒素やペプチドグリカン (PGN)で処理し、G-CSF の産生や、様々な細胞内シグナルの変動を測定した。リポポリサッカライド (LPS)を C57BL/6 マウスの腹腔内に投与した敗血症モデルマウスに α 毒素を投与し、マウスの生死を観察し、さらに、血中の種々の炎症性サイトカインの濃度を測定した。

【結果と考察】ウエルシュ菌感染マウスの大腿筋や血中では、 α 毒素依存的に G-CSF 濃度が顕著に増加した。HUVEC を用いた検討では、PGN による G-CSF 産生を α 毒素が顕著に亢進した。一方、G-CSF による好中球の増殖促進作用を、 α 毒素が濃度依存的に抑制することが判明した。以上の結果より、ウエルシュ菌感染時に、 α 毒素が好中球に作用し、G-CSF に対する応答性を低下させて好中球の増殖や分化を抑制することが判明した。また、 α 毒素は LPS による TLR4 の活性化を増強することが明らかとなり、本毒素は、敗血症に伴う全身性の炎症を亢進すると考えられる。このように、 α 毒素は TLR が関与する経路を強く活性化し、宿主の免疫応答を攪乱することが示された。