

[編集後記]

細菌毒素について、最近の研究進展と感想をまとめてみたい。細菌毒素は標的組織に対してきわめて微量で強力な毒作用を発揮する。一般にこれは細菌毒素が標的細胞膜上の受容体に選択的に結合し、生命現象を司る key となる細胞内の標的分子に特異的に作用するためと考えられている。これまでに明らかにされた細菌毒素の標的分子を機能別に分類すると、多数のものが GTP 結合蛋白質であることがわかってきた (表)。

GTP 結合蛋白質は多数の蛋白質から構成される、いわゆるスーパーファミリーを形成している。これらの蛋白質は1分子の GTP あるいは GDP と結合して、それぞれ活性型、不活性型として生体内で重要な役割を演じている。GTP と結合した活性型の GTP 結合蛋白質はそれぞれに特異的なエフェクターを認識し、相互作用を起こしてシグナルを下流に伝達した後、内在性の GTPase 活性によって GTP を水解して不活性型に戻る。この機能によって GTP 結合蛋白質は種々の細胞内シグナル伝達系でシグナル伝達の「on」「off」を司る分子スイッチとしての役割を果たしている。これらの GTP 結合蛋白質は、その機能と構造から蛋白質生合成に関与するペプチド伸長因子、三量体 GTP 結合蛋白質、低分子量 GTP 結合蛋白質の三つに分類される。この GTP 結合蛋白質が細菌毒素によって ADP リボシル化されると正常な機能を果たせなくなる。GTP 結合蛋白質を

標的とする多くの細菌毒素は ADP リボシル化を起こすことから「ADP リボシル化毒素」と呼ばれている。

10数年前に百日咳毒素やコレラ毒素の標的分子が三量体 GTP 結合蛋白質であることが解明されると、百日咳毒素とコレラ毒素は GTP 結合蛋白質に特異的なプローブとして細胞内シグナル伝達研究において広く利用され、この分野の研究の発展に大きく貢献した。さらにボツリヌス菌が産生する C3 酵素 (当時は C3 毒素と呼ばれていた) が低分子量 GTP 結合蛋白質の Rho に作用することがわかり、これも有用なプローブとして利用されるにいたり、Rho の機能に関する研究が著しく進展した。こうして GTP 結合蛋白質の機能が理解されるにつれて、逆にこれらの蛋白質がさらに多くの細菌毒素の標的分子であることが明らかとなり、その数は年々増加している。

サルモネラや赤痢菌は上皮細胞に侵入する際に、それぞれ Cdc42 や Rho といった低分子量 GTP 結合蛋白質が関与するシグナル伝達系の活性化が必要であることが明らかとなってきた。最近では *Helicobacter pylori* の空胞化毒素 (VacA) の細胞質内空胞形成作用に低分子量 GTP 結合蛋白質の Rab7 が関与していることも示唆されている。さらに *Helicobacter pylori* は ADP リボシル化毒素を産生することも我々が明らかにしている。細菌の毒素が宿主内において効率よく毒性を発揮

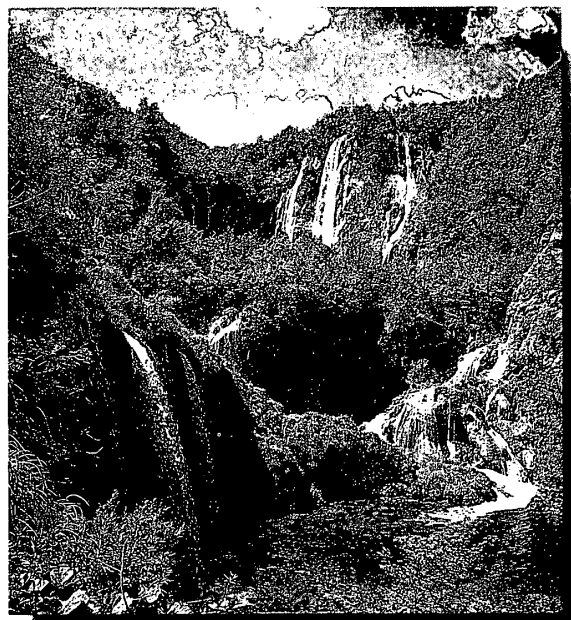
表 GTP 結合蛋白質を標的とする細菌毒素

毒素 (酵素) 名	標的分子	基質	修飾様式と修飾部位
	ペプチド伸長因子		ADP リボシル化
ジフテリア毒素	EF-2	NAD	ジフタマイド(715)
緑膿菌外毒素 A	EF-2	NAD	ジフタマイド(715)
	三量体 GTP 結合蛋白質		ADP リボシル化
コレラ毒素	Gsa, Gta, (Gia, Goa)	NAD	Arg(201)
大腸菌易熱性毒素	Gsa	NAD	Arg(201)
百日咳毒素	Gia, Goa, Gta	NAD	Cys(C 末端より 4 位)
	低分子量 GTP 結合蛋白質		ADP リボシル化
ボツリヌス C3 酵素	RhoA, B, C	NAD	Asn(41)
ブドウ球菌 EDIN	RhoA, B, C	NAD	Asn(41)
セレウス菌酵素	RhoA, B, C	NAD	Asn(41)
<i>C. limosum</i> 酵素	RhoA, B, C	NAD	Asn(41)

するため、本来宿主が持つ情報伝達系路を利用する事はきわめて合理的で自然なことであろう。こうした意味から考えると、細胞内情報伝達系で重要な役割を演ずる GTP 結合蛋白質が多数の細菌毒素の標的分子であっても不思議ではない。しかし、ではなぜ GTP 結合蛋白質と同じように情報

伝達系で重要な役割を担うプロテインキナーゼやフォスファターゼではなく GTP 結合蛋白質なのか？という素朴な疑問に対しては、今のところ我々は答えを持ち合わせていない。

(編集委員 野田公俊)



アレルギーの源流に迫る。

IgE抗体産生抑制作用をもつ、
全く新しいアレルギー性疾患治療薬

【効能・効果】

気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

通常、成人にはトシル酸スプラタストとして1回100mgを1日3回毎食後に経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】 抜粋

1. 一般の注意

- (1) 本剤は気管支拡張剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等と異なり、既に起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- (2) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は十分な管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤の使用によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は原疾患再発のおそれがあるので注意すること。
- (5) 本剤の使用により効果が認められない場合には漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

※その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご参照ください。



Ⓢ アレルギー性疾患治療剤 薬価基準収載

アイピーディ カプセル
50・100

IPD capsule 50・100 一般名:トシル酸スプラタスト

製造販売元
資料請求先



大鵬薬品工業株式会社
〒101 東京都千代田区神田錦町1-27