

論文内容の要旨

報告番号		氏名	東 伸 岳
<p>Enhanced expression of ATP-binding cassette transporter A1 in non-rafts decreases the sensitivity of vascular endothelial cells to Shiga toxin</p> <p>(非ラフト部分のATP結合カセット輸送体A1の発現増強は、血管内皮細胞の志賀毒素に対する感受性を減少させる)</p>			

腸管出血性大腸菌感染症は、出血性大腸炎のみならず、溶血性尿毒症症候群 (HUS) や脳症などの合併症を伴うことがある。腸管出血性大腸菌のもっとも重要な病原因子の一つ、志賀毒素 (Shiga toxin, Stx) は、細胞膜脂質ラフト (raft) に存在する糖脂質グロボトリオシルセラミド (Gb3) に結合後、endocytosis により細胞内に取り込まれ分解された後、活性化 A-subunit が 60S リボソーム中の 28SRNA に結合し、N-glycosidase 活性により adenine を遊離させることで蛋白合成を阻害し、標的細胞にアポトーシスを誘導する。

raft からコレステロールを除去すると、Stx の Gb3 結合能に変化はないが、Stx の細胞内取り込みが減少すること、さらに、細胞内コレステロールとリン脂質の細胞外輸送媒体である ATP 結合カセット輸送体 (ABCA1) の発現が、ホスホジエステラーゼ 4 型 (PDE4) 阻害剤により促進されること等が、最近報告されている。そこで、本研究では、PDE4 阻害剤 (rolipram) を用いて、TNF- α 活性化ヒト臍帯血管内皮細胞 (HUVEC) における ABCA1 発現と Stx 感受性の関連解析を試み、以下の結果を得た。

- 1) rolipram は 5 μ g/ml 以上の濃度で、HUVEC の Stx2 に対する感受性を有意に低下させ、同時に細胞内 cAMP 増加に伴い ABCA1 の発現増強を誘導した。
- 2) rolipram 処理による ABCA1 発現増強は、細胞膜 non-raft における ApoA-I 依存性コレステロール放出を増加させた。処理細胞では、細胞膜の Gb3 発現レベルや Gb3 への Stx2 結合量に変化はなく、Gb3 の一部が raft から non-raft へ移行することが認められた。
- 3) rolipram 処理による ABCA1 発現亢進と Gb3 の non-raft への移行増加に伴い、HUVEC の Stx に対する感受性低下 (細胞生存率増加) が有意に亢進した。
- 4) ABCA1 siRNA transfection による ABCA1 発現抑制は、rolipram 処理による HUVEC 細胞膜における Gb3 の non-raft への以降を阻止し、同時に rolipram の Stx2 に対する HUVEC 保護効果を有意に低下させた。

以上の結果から、志賀毒素 (Stx) 標的細胞における ABCA1 発現レベルが、毒素に対する細胞の感受性を規定する因子の一つであると考えられた。