

課題番号: **LS082**
助成額: 166百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成23年2月10日
～平成26年3月31日

ボツリヌス毒素複合体の体内侵入機構の解明と経粘膜ワクチンデリバリーとしての応用

藤永 由佳子 大阪大学微生物病研究所 特任教授
Yukako Fujinaga



専門分野

細菌学、細胞生物学
分子生物学

キーワード

病原性/感染防御・ワクチン/
ボツリヌス毒素/上皮バリア

WEBページ

http://www.biken.osaka-u.ac.jp/act/act_fujinaga.php

研究背景

ボツリヌス毒素が引き起こすボツリヌス食中毒症は、死亡率が高く、我が国では『辛子レンコン』事件などがあり、途上国では頻発している。またバイオテロ兵器となりうることから、欧米においてはその対策研究が進行中である。一方、本症の発症を左右する最初のステップである毒素の消化管からの体内侵入経路は不明である。

研究目的

本毒素は粘膜バリアを巧妙に突破する特別な『仕組み』を持つことが、我々により初めて明らかになってきた。本研究では、(1) 本毒素が消化管粘膜から体内へ侵入する『仕組み』の詳細を明らかにする。(2) さらにこの『仕組み』を利用して、様々な感染症に対する有効で安全かつ簡便なワクチンを開発する道を開く。

実績

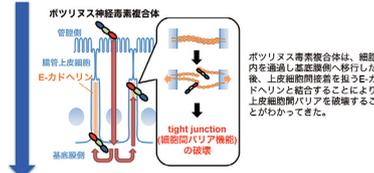
代表論文: J. Biol. Chem., 288 (49), 35617-35625, (2013)
受賞: 第60回毒素シンポジウム 奨励賞 (特任助教の松村拓大が受賞、2013年7月17～19日)
新聞: 京都新聞「ボツリヌス菌毒素の一部 立体構造解明」(2013年11月13日)
日刊工業新聞「ボツリヌス菌発生関与たんぱく質 3D構造解明 ワクチン開発に道 京都工芸繊維大・阪大」(2013年11月14日)

研究成果

ボツリヌス毒素複合体の体内侵入ルートの解明

ボツリヌス毒素複合体は、腸管の特定の細胞から体内に侵入することを明らかにした。今まで不明であった本毒素の体内侵入ルートを解明できた。

ボツリヌス毒素の体内侵入機構の全貌解明を目指す



期待される効果や応用分野

- ボツリヌス症発症機構を解明し、予防や治療に貢献する。
- 病原体から体を守る上皮バリアの仕組みの理解に繋がる。
- 粘膜ワクチンへの応用。

図1 ボツリヌス毒素複合体は腸管の特定の細胞から、まずトランスサイトシスで侵入し、その後細胞間バリアを破壊することにより細胞間隙からも侵入する。

ボツリヌス無毒成分のX線結晶構造の解明

不明であったボツリヌス無毒成分の立体構造を解明した。本成分と腸管細胞との多段階の相互作用により、上皮バリアを通過する分子機構を理解する土台が確立した。

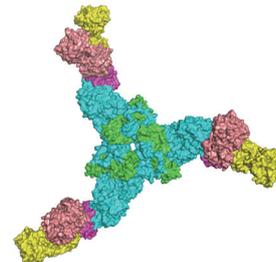


図2 ボツリヌス無毒成分(HA)のX線結晶構造 HAはHA1(6分子)、HA2(3分子)、HA3(3分子)の3つのサブユニットからなる、巨大な複合体である。HA2-HA3部分が特異的にE-cadherinに結合し、細胞間バリアを破壊する。

新規粘膜ワクチンデリバリーへの応用

ボツリヌス無毒成分の粘膜ワクチンデリバリーへの応用展開を検討中である。本成分が安全で有効な粘膜ワクチンのデリバリーとなることが示された。

2020年の 応用展開

ボツリヌスの大規模中毒が発生した場合、現在の治療法では十分に対処することは難しい。本研究は、大規模中毒に備えた毒素の体内侵入を阻止する治療法開発に繋がり、

安心安全な国民生活に貢献できる。また本研究を様々な感染症に対する安全で有効な新規粘膜ワクチン開発に役立てることで、国民の健康増進に貢献できる。