



2018年3月21放送

「ボツリヌス毒素の解析からボツリヌス症の病態に迫る」

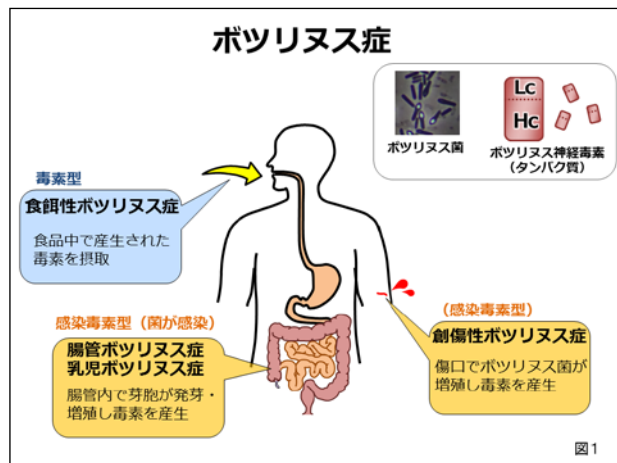
金沢大学 医学系細菌学教授 藤永 由佳子

はじめに

細菌毒素であるボツリヌス神経毒素は、生物毒の中でもっとも毒性が強いものとして知られており、ボツリヌス症を引き起こします。今回は、本毒素によるボツリヌス症の病態形成機構について、最新の知見を含めて紹介します。

ボツリヌス症とは (図1)

ボツリヌス症は、ボツリヌス菌 (*C. botulinum*) および類縁菌が産生するボツリヌス神経毒素により発症する神経、筋の麻痺性疾患であり、病型により5つに分類されています。これらすべての病型は、ボツリヌス神経毒素が粘膜表面 (消化管、肺) あるいは創傷から血流中へ侵入することによって発症します。ボツリヌス症は四類感染症であり、全数把握対象疾患として取り扱うことが感染症法で定められています。



1) 食餌性ボツリヌス症 (ボツリヌス食中毒) : Foodborne botulism

食餌性ボツリヌス症は、低酸素状態の食品中などでボツリヌス菌が増殖し、産生された毒素を経口的に摂取することにより発症する毒素型食中毒です。本病型の場合、経口摂取された毒素は、主に小腸上部から吸収され、血流中に侵入します。血流中に入った毒素は、末梢運動神経および自律神経に作用して、神経伝達物質の放出を抑制

し、神経麻痺を引き起します。初期症状としては、眼症状（複視、弱視、眼瞼下垂、瞳孔散大、対光反射の遅延・消失など）が現れ、その後、主な臨床症状として脱力感、倦怠感、嚥下困難、発声困難、口渇、腹痛、便秘、尿閉、四肢の弛緩性麻痺、呼吸困難などが出現します。重症例では、呼吸困難に陥り、死に至ることがあります。

2) 乳児ボツリヌス症：Infant botulism

乳児ボツリヌス症は、生後1年未満の乳児が本菌芽胞を経口的に摂取した場合、消化管内で本菌が増殖し、産生された毒素により発症します。症状は、便秘傾向、全身の筋力低下、脱力状態、ほ乳力の低下、泣き声が小さくなる等です。1976年、米国で初めて本病型が報告されて以来、欧米、日本など各地で発生が報告されています。乳児期では腸内細菌叢が未熟であるため、本菌の定着・増殖が起こりやすいと考えられています。腸内に入った本菌芽胞は、ヒトの場合、主に大腸で発芽・増殖することが、明らかにされています。本病型では、食餌性ボツリヌス症の場合と比較して、致死率は高くありません。この理由はよくわかりませんが、本病型では毒素の産生が大腸で行なわれるため毒素の吸収が悪いことなどが考えられています。一方で、欧米の調査結果より、本疾患が乳児の突然死の原因の一部を占めていると考えられています。乳児ボツリヌス症の感染源として因果関係が明確なものには、蜂蜜があります。近年では感染源が特定できない症例も目立ちます。本病型では、便秘などの軽症から重度の筋緊張低下、突然死など症状の幅が広いので、注意が必要です。

3) 成人腸管定着ボツリヌス症：Adult intestinal toxemia botulism

成人や1歳以上の小児が、本菌の腸管での増殖により発症する稀な病型です。消化管の器質的あるいは機能的異常があるか、抗菌薬を使用している場合が多いです。

4) 創傷ボツリヌス症：Wound botulism

創傷ボツリヌス症は、創傷部位で本菌が増殖し、産生された毒素によって発症する稀な病型です。

5) その他原因不明：Inhalational botulism / Iatrogenic botulism

上記4つに当てはまらず毒素の侵入経路が不明である場合や、生物兵器によるアウトブレイクや医源性のボツリヌス症がここに分類されます。

ボツリヌス菌の性状と分類について

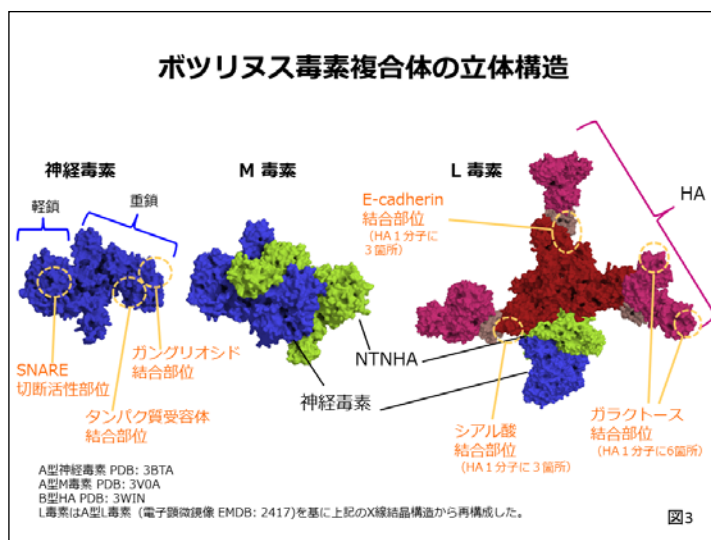
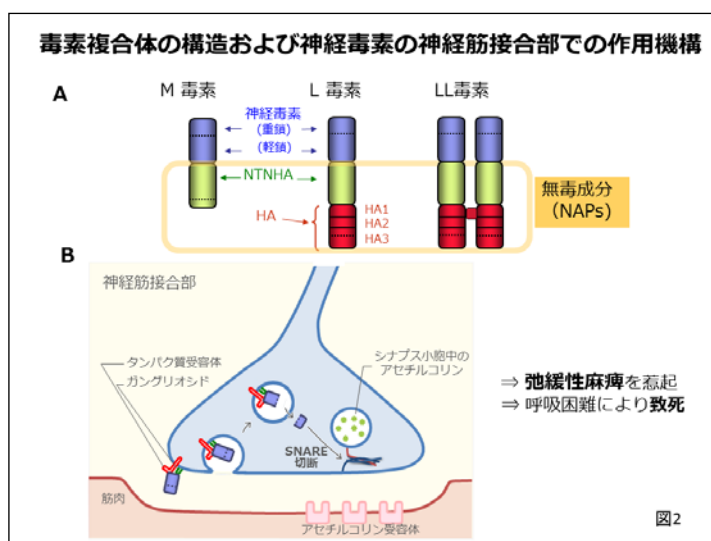
ボツリヌス菌は、芽胞を形成する偏性嫌気性グラム陽性桿菌で、土壌、海や河川などの泥砂中などに広く分布しています。本菌は、産生する神経毒素の血清型（A～G型）に基づいて、A型菌というように命名されます。多くの脊椎動物はA～G型のボツリヌス

ス毒素に程度の差はありますが感受性を示します。ヒトは、A、B、E型での中毒が多く、稀にF型での中毒がみられますが、C、D型による中毒は非常に稀です。一方、牛やニワトリなどの家畜ではC、D型での中毒が多くみられます。

毒素の構造と毒性発現機構について

1) ボツリヌス神経毒素複合体の構造

ボツリヌス神経毒素 (botulinum neurotoxin, BoNT) は、常に無毒成分 (non-toxic neurotoxin associated proteins, NAPs) と会合した毒素複合体として産生されます (図2A)。毒素複合体にはM毒素、L毒素およびLL毒素の3種類があります。M毒素は神経毒素に無毒性かつ赤血球凝集活性のないタンパク質であるnon-toxic non-HA (NTNHA) が結合しており、L毒素はM毒素に無毒性で赤血球凝集活性をもつHemagglutinin component (HA) が結合しています。LL毒素はL毒素が2分子結合したものと考えられています。血清型により産生する毒素複合体の種類が異なります。弱アルカリ条件では、神経毒素は無毒成分から解離します。神経毒素、M毒素、L毒素 (M毒素とHA) のX線結晶構造と機能部位を図3に示します。



2) 神経毒素の構造と機能

ボツリヌス神経毒素 (分子量約 150k) は、結合ドメインおよびチャンネル形成ドメインを含む重鎖 (分子量約 100k) と毒性ドメインを有する軽鎖 (分子量約 50k) から構

成されています。本神経毒素は、結合ドメインによって、まず神経細胞に発現するガングリオシドに結合した後、タンパク質受容体を認識することで、神経細胞に高い特異性で結合します(図 2B)。結合した毒素はエンドサイトーシスされた後、小胞内の酸性化により構造変化を起こし、チャンネル形成ドメインが小胞膜に孔を形成して、軽鎖が細胞質に移行します。その後、軽鎖は、金属プロテアーゼ活性により、SNARE タンパク質を特異的に切断し、神経伝達物質の放出を抑制します。

A-G 型の神経毒素は、それぞれ免疫学および機能的に異なる特性を有します(表 1)。最近、新型の神経毒素として『H 型』が報告されましたが、F 型と A 型のハイブリッド型であり、新型として扱うべきではないとする見方もあります。

各血清型のボツリヌス毒素複合体の特徴

毒素の血清型	毒素複合体		神経毒素重鎖のプロテアーゼの基質	神経毒素重鎖の受容体 (タンパク質性)	HAの上皮バリア破壊活性とその基質
	HA非含有	HA含有			
A1	M毒素	L毒素、LL毒素	SNAP-25	SV2C>SV2A>SV2B	あり E-cadherin
B	M毒素	L毒素	VAMP	Syt-II>Syt-I	あり E-cadherin
C	M毒素	L毒素	Syntaxin	?	あり GM3
D	M毒素	L毒素	VAMP	SV2B>SV2C>SV2A	?
E	M毒素		SNAP-25	SV2A>SV2B	HAを持たない
F	M毒素		VAMP	SV2	HAを持たない
G		L毒素	VAMP	Syt-I, Syt-II	?

表1

3) 無毒成分の機能と消化管吸収機構 (図 4)

無毒成分には神経毒素を消化液による分解から保護する作用があり、そのため複合体毒素は、神経毒素単独に比べて著しく強い経口毒性を持つことが以前から知られています。それに加えて、我々は、A 型および B 型の HA は、E-cadherin と特異的に結合することにより、上皮細胞間バリアを破壊する作用を持つことを見出しました。この機能は毒素の腸管からの吸収を促進すると考えられます。また、A 型 L 毒素の侵入門戸は M 細胞と呼ばれる特殊な上皮細胞であり、L 毒素は、HA の糖鎖結合部位を介して M 細胞に発現している GPI アンカータンパク質である GP2 に選択的に結合し体内に取り込まれることも明らかにしました。これらの研究により、本毒素の病態発現機構の全貌が明らかになってきました。

経口毒性に関わるNAPsの機能

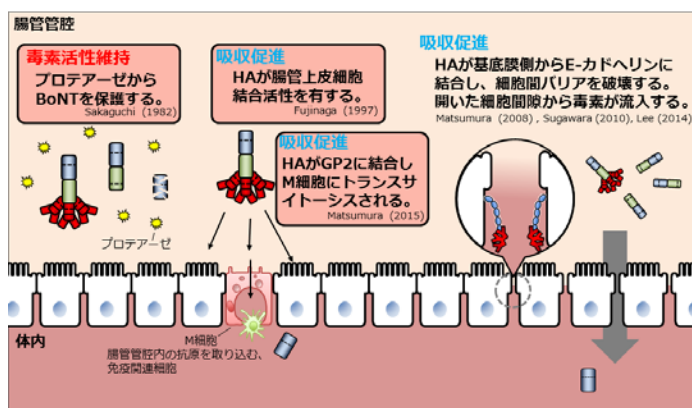


図4

おわりに

重篤な疾患であるボツリヌス症は、人類が食物を貯蔵するようになって以来、脅威で

あったと考えられます。現代では、先進諸国においては食品衛生管理により、食餌性ボツリヌス症の発生頻度は少なくなっています。一方で、乳児ボツリヌス症は米国においては最も多い病型となっており、年間およそ 100 例前後発生しています。また、ボツリヌス菌はバイオテロに悪用される恐れがあります。また、近年、本毒素の神経遮断作用を治療薬として応用することが、盛んに行なわれています。従って、本菌は現代においても人類にとって重要かつ多面的な意味を持つ細菌であるといえます。