

## 第45話 エンドトキシンに結合する血漿成分

エンドトキシンの生物活性についてはこれまでいろいろな面から取り上げてきました。エンドトキシンの生物活性を考える時、血液中の成分による修飾を考える必要があります。この修飾の一つにエンドトキシンに結合する血漿成分があり、これらの成分はリムルス試験を行う上でも重要になる場合があります。今回は、エンドトキシンに結合する血漿成分について考えてみましょう。

エンドトキシンに結合する血漿成分としては、血清アルブミン、補体成分(C1やC3)、血液凝固系の第XII因子(ハーゲマン因子)、リゾチーム、HDL、LDLなどの正常血漿蛋白、LPS結合蛋白(LBP)、マンノース結合蛋白、免疫グロブリンなど刺激によって産生される蛋白が挙げられます<sup>1)</sup>。

Levelsらは、4,4-duffluoro-4-bora-3n,4n-diaza-S-indacene (BODIPY-R6G, Molecular Probes Inc., Oreg. USA)で蛍光ラベルした*E. coli* O111:B4由来LPSや7-nitrobenz-2-oxa-1,3 diazole fluoride (NBD-F, Molecular Probes)で蛍光ラベルした*E. coli* J5(Rc)及び*Salmonella servar*

*typhimurium* Re595由来のLPSを用いて、健康人全血中におけるLPSの蛋白への結合状態を報告しています<sup>2)</sup>。その結果、10人のボランティアの全血において、LPSは、60%(±8%)がHDLに、25%(±7%)がLDLに、12%(±5%)がVLDLに結合していました。分析にはHPLCを用いています。

一方、Vreugdenhilらは、ピオチンでラベルしたLPS及びLBPを用いて、その血液中での分布を調べています<sup>3)</sup>。その結果、血液中のLPS及びLBPはLDL及びVLDLに結合しており、HDLにはほとんど結合していませんでした。また、apoBはLPSとLBP両方に結合する部位を持っており、これがLDLやVLDLとLPS/LBPとの結合に関係していると考えられています。LBP濃度が上がっている敗血症患者の血清でも、LBP/LPSはLDL/VLDLに主に結合していました。分析には、主にアガロース電気泳動とウエスタンブロット法を用いています。

これら2つの論文の結論は乖離しているように思われます。この結果の違いはどこから来ているのでしょうか。LPSのラベル方法が違うからでしょうか。LPSの種類が違うからでしょうか。分離方法や検出方法が違うからでしょうか。筆者がその答えを持っているわけでは、もちろんありません。

LPSが血流中に入るとLBPに結合し、CD14との親和性が上昇し、白血球上のToll Like Receptor 4に受け渡され、細胞内へのシグナル伝達が行われることによりサイトカインなどが発現するという構図は、最近明らかにされつつある重要な成果の一つです。しかし、このメインストリームを修飾する種々の物質が血液中にはあり、エンドトキシンの生物活性の解明にはこれら

の物質の影響もさらに研究が必要でしょう。エンドトキシンが最もよく結合するリポ蛋白はどれかという話一つとっても、LevelsらとVreugdenhilらで意見が異なるようですし、ここにLBPが関わってくるとなるとますます話が複雑になってきます。

エンドトキシンに結合する物質といっても、エンドトキシンの活性に影響を与える物質と与えない物質、特異的に結合する物質と非特異的に結合する物質があります。また、エンドトキシンに特異的に結合するLBPはサイトカインの産生は促進するかもしれませんが、リムルス活性は阻害するとの報告があり、活性の種類によって影響が異なる場合も考えられます。非特異的結合だからといって、活性の修飾を考える上で重要でないとはいえません。この怪人百面相のような多様性がエンドトキシンの魅力でもあるわけですが、エンドトキシンの生物活性を理解するためには、この複雑な構図を一つ一つ明らかにしていかなければなりません。

このエンドトキシン複雑系を解明していくために現在もいろいろな試みがなされており、今後の進展が期待されます。また、そのテーマは意外と身近なところにあるかもしれません。あなたは、LevelsらのHDL派ですか、それとも、VreugdenhilらのLDL派ですか。

## 〔参考文献〕

- 1) 遠藤重厚、稲田捷也：「エンドトキシンと病体」p. 60(へるす出版(1995))
- 2) Levels, J. H. M. et al.: *Infect. Immun.*, 69, 282(2001)
- 3) Vreugdenhil, A. C. E. et al.: *J. Clin. Invest.*, 107, 225(2001)

次回は「第46話 最近のカプトガ二事情」の予定です。

