

第56話 再認識されるペプチドグリカン

細菌細胞壁成分であるペプチドグリカンに関しては、これまでも本シリーズで取り上げてきました。第18話¹⁾ではペプチドグリカン測定試薬としてSLP試薬を、第25話²⁾ではペプチドグリカンの概要をご紹介しました。最近、またペプチドグリカンが取り上げられることが多くなってきたので、今回はペプチドグリカンについてもう一度見直してみましょう。

ペプチドグリカンは、発熱性やサイトカイン産生など、エンドキシンとよく似た生物活性を示すことが知られています。しかしその活性はエンドキシンに比較して弱く、ウサギに0.6℃以上の発熱を起こさせる最小投与量は、*Staphylococcus aureus*由来のペプチドグリカンで7.3μg/kg、*E. coli* O55:B5由来のエンドキシンで2.7ng/kgと報告されています³⁾。すなわち、ペプチドグリカンの発熱活性は、エンドキシンの約2700分の1ということになります。ヒト全血が産生するサイトカイン量の比較でも、インターロイキン-6、腫瘍壊死因子(TNF)-α、インターロイキン-1を有意に産生させる最小量として、ペプチドグリカンがそれぞれ50ng/ml、140ng/ml、1350ng/mlであったのに対し、エンドキシンではそれぞれ14.0pg/ml、14.3pg/ml、14.2pg/mlとのことです³⁾、おおよそ3600分の1、9900分の1、9500分の1の活性

ということになります。これらの結果から、ペプチドグリカンの生物活性はエンドキシンより3から4オーダー低いと言えます。

第40話⁴⁾で、ペプチドグリカンの受容体としてToll-like receptor 2 (TLR2)が提唱されたこと⁵⁾をご紹介しました。最近この分野の研究の進歩がめざましく、エンドキシンの受容体がTLR-4であること、その反応にはMD-2という補助因子が必要なこと、ペプチドグリカンの受容体はTLR-2であり、TLR-2はTLR-1やTLR-6と2量体を形成することでペプチドグリカンやリポペプチドを認識することなどが報告されています⁶⁾。その他、エンドキシンやペプチドグリカンの他、鞭毛蛋白や細菌由来DNA2重鎖RNAなどを認識するTLRファミリーが見つかっており、強さは異なるにせよ種々の微生物由来成分による刺激が細胞内に伝達され、サイトカイン産生を促すという機構が明らかにされてきています。ペプチドグリカンとエンドキシンの生物活性の類似性、相乗効果、活性の強さの違いなどについては、TLRに関連した情報伝達の仕組みが明らかにされることによって、説明されてくることでしょう。

さて、第49話⁷⁾では透析療法におけるエンドキシンの影響に関する研究でエンドキシンやペプチドグリカンの影響が注目され

ていることをご紹介しました。土田らは、エンドキシン・ペプチドグリカン・β-グルカンによる汚染の認められた透析液で透析治療を受けた患者群の単核球のエンドキシンに対する反応性が、汚染の認められない透析液で透析治療を受けた患者群のそれに比べて大きく変化していることを報告しています⁸⁾。これは、急性毒性を発現しない量の微生物成分による慢性的な刺激が人体に影響を及ぼすことを示しています。ペプチドグリカンの汚染に慢性的にさらされた場合、人体はどのように反応するでしょう。おそらく、ペプチドグリカンの多少の汚染では急性反応は出ないと思われますから、軽い炎症反応が起こり、エンドキシンその他の刺激に対して、生体反応の挙動が変わってしまうのではないのでしょうか。現在、エンドキシンのように管理を受けていないペプチドグリカンをはじめとする種々の微生物由来成分では、そのようなことが起こる可能性がないとは言えませんし、それらがエンドキシンという主役の効果を修飾しているのは間違いないように思われます。最近の研究は、これらの機構を明らかにしてきているように感じられます。今後、その活性の強さから考えてエンドキシンがその中心の座を譲るとは考えられませんが、ペプチドグリカンなどの脇役の働きが注目されてくるのではないのでしょうか。

[参考文献]

- 1) 土谷正和：和光純薬時報, 63(1), 18(1995).
- 2) 土谷正和：和光純薬時報, 64(4), 16(1996).
- 3) Nakagawa, Y. et al.: *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 9, 588-597(2002).
- 4) 土谷正和：和光純薬時報, 68(3), 25(2000).
- 5) 竹内 理、審良静男: *実験医学*, 18, 343(2000).
- 6) 三宅健介：「エンドキシン研究6」, p. 23-30, (医学図書出版)(2003).
- 7) 土谷正和：和光純薬時報, 70(4), 25(2002).
- 8) 土田健司 他：防菌防黴, 25, 405(1997).

今回は、第57話「高感度エンドキシン測定の実用」の予定です。



わき役が 大量点のおぜん立て
ペプチドグリカンが活躍すると
エンドキシンの活躍を増強する？