

だってエンドトキシンなんだもん 2



土谷正和

はじめに

「だってエンドトキシンなんだもん」（だえもん）は、私が某日本の会社を訳あって辞し、米国サウスキャロライナ州チャールストンで働き始めた時に書き始めたエッセイです。20 年ほど前に書き始めた「だえもん」は、種々の事情により 6 話で終わってしまいましたが、エンドトキシンの分野では、その後もいろいろなことが起こっており、チャールストンの会社を退職した機会に、またエンドトキシンに関するエッセイを書いてみようと思い立ちました。「だえもん」の初回に次のようなことを書いています。

筆者がこの 20 年間つきあってきたエンドトキシンは、なかなか曲者です。エンドトキシンは、グラム陰性菌の外膜に存在するリポ多糖です。ごく微量で発現する生物活性は、発熱性に代表されるように多くの場合ヒトに対して悪く働きますが、抗腫瘍活性のようによい面も持っています。その比活性は一定ではなく、会合度や共存物質によって大きく変化します。すなわち、同じ重さのエンドトキシンが 10 分の 1 の活性にも 100 倍の活性にもなるのです。エンドトキシンという呼び名は、グラム陰性菌由来のリポ多糖全般に使われていて、その基本骨格は類似していますが、固有の分子が存在するわけではありません。その他にも例を挙げればきりがありませんが、エンドトキシンは「つかみ所がない物質」なのです。ただ、その生物活性の強さや性質のおもしろさは、多くの研究者をとりこにしています。筆者にとっても、エンドトキシンは、悩みの種でありながら、かわいい存在であり、また魅力的な存在です。訳のわからない挙動に悩まされたとき、「だってエンドトキシンなんだもん」と納得してしまうのです。

この思いは現在も変わっておらず、エンドトキシンとのつきあいも 40 年になってしまいました。今回は「だえもん 2」として、エンドトキシン試験を中心に、関連することに触れながら、当時とは認識が変わってきた比較的新しいことも紹介したいと考えています。

第 1 話 エンドトキシンとはどんなものか

さて、どんな話から始めようかと考えていましたが、やはりエンドトキシンとはどんなものかについてお話ししたいと思います。

エンドトキシンはグラム陰性菌の外膜に存在するリポ多糖（LPS）であると認識されています。LPS は、2 つのグルコサミンに複数の脂肪酸が結合したリポド A に糖鎖が結合した構造をしていて、図 1 のような大腸菌の LPS を代表的なものとしてよく使います。ただし、「エンドトキシン」はグラム陰性菌由来のリポ多糖の総称であって、大腸菌由来のリポ多糖のみを指す言葉ではありません。菌が異なると、リポ多糖の構造も変わりますし、培養条件が異なるとリポド A が修飾されたり、脂肪酸の欠損が起こったりします。要するに「エンドトキシン」という単一の物質は存在しないのです。

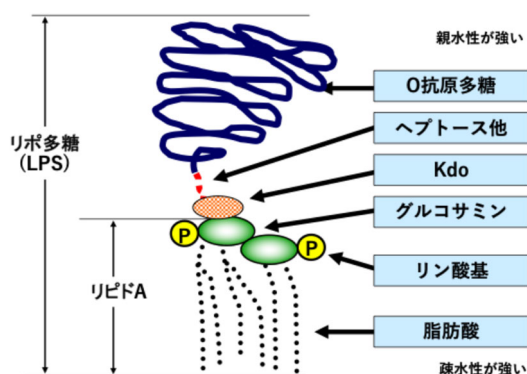


図1 エンドトキシンの構造

大腸菌のリポ多糖は、炭素数 12 から 14 の脂肪酸を 6 本も一つの分子の中に持っています。このような天然物質は他に例を見ません。また、糖鎖やリン酸基といった親水性と疎水性の高い脂肪酸を持つ両親媒性の物質なので、界面活性剤に似た性状を示し、エンドトキシンは水中で凝集体を作っています。以前より、エンドトキシンはミセルを作ると言われてきましたが、ミセルの定義が、疎水的な部分を内側に、親水的な部分を外側に集合した一重膜とい

うことであれば、実際の凝集体はちょっと違うかもしれません。この点は後日考えることにして、とりあえずエンドトキシンは水中では単体で存在しているわけではないということが重要なポイントの一つです。

エンドトキシンは、発熱性をはじめ、種々の生物活性を示すことが知られています。しかもその活性は非常に強く、天然物質としては最強の発熱性物質と言って良いと思われます。中でも大腸菌由来のリポ多糖は活性が強いことが知られており、古くから研究されてきました。実際にエンドトキシン標準品の多くが大腸菌由来のLPSを用いており、これが代表としてはふさわしいかもしれません。ここで重要なことは、このリポ多糖は、栄養十分な培地で培養された大腸菌から精製されたもので、培養条件が異なるとリポ A が修飾されたり、脂肪酸の欠損が起こったりすることです。この構造変化は、エンドトキシンの凝集体の性質や大きさを変化させ、生物活性の強さに影響を与えます。凝集体の状態は、生物活性に影響を与えることが知られています。すなわち、同じ量のエンドトキシンが異なる強さの活性を示すことがあるということです。この点には注意が必要です。ある処理をしてエンドトキシンの活性が低下した場合、エンドトキシンが分解または除去された可能性に加えて、その存在状態が変化した可能性を考える必要があるということです。リポ多糖は比較的安定な物質なので、状態が変化して活性が変わっただけという場合が、思ったより多いのが現実です。このことは、エンドトキシン試験の結果や脱パイロジェンを考える上で重要です。この性質が、エンドトキシンが「つかみ所のない物質」である第一の理由かもしれません。

今回は、エンドトキシン試験を行う上で重要と思われる「エンドトキシン」に関する特徴を挙げてみました。すなわち、エンドトキシンは、単一の物質ではなく、種々のグラム陰性菌由来のリポ多糖の総称であること、水中では凝集体として存在すること、同じ量で異なる活性を示し、分解が起こらない条件でも活性が変化する可能性があること、に注意が必要です。エンドトキシン試験で検出されるエンドトキシンの由来が明らかになることはほとんどなく、それが大腸菌由来である可能性はほとんどないでしょう。ただ、大腸菌やサルモネラ菌のエンドトキシンは比活性が高く、詳しく研究されてきました。この流れの中で、大腸菌由来のエンドトキシンがエンドトキシン試験の標準品として採用されたのは、ごく自然な流れであったと思われます。エンドトキシン試験では、試料中のエンドトキシンの活性を測定

することを目的としているため、高い活性を示す大腸菌のエンドトキシンを標準品として採用することに問題はないと考えられます。ただし、実際に測定しているエンドトキシンの由来が標準品とは異なる可能性について、エンドトキシン試験を行う私たちは理解しておく必要があります。今後、このことも含め、エンドトキシンに関する話題について考えていきたいと思えます。

著者プロフィール

土谷 正和 (つちや まさかず)

1981年：京都大学大学院農学研究科修士課程修了

1981年：和光純薬工業(株)入社

1985年：Duke 大学海洋研究所勤務

1999年：京都大学農学博士授与

2002-2006年：米国和光純薬勤務

2006年：和光純薬工業(株)退社

2007年：Charles River 社 (Charleston, SC, USA) 入社

2025年：Charles River 社退社

2026年現在：株式会社ベリタス 技術顧問

約40年に渡り、エンドトキシンを中心に微生物細胞壁成分の検出方法の開発に携わってきた。

主な成果として、カプトガニの血液凝固系を利用したエンドトキシン特異的試薬 及び β -グルカン測定試薬、カイコフェノールオキシダーゼ系を利用したペプチドグリカン測定試薬の開発などがある。