細菌毒素の標的としての GTP 結合蛋白質

増 田 美奈子・堀 口 安 彦

大阪大学微生物病研究所 感染症研究部門細菌毒素学分野
〒565 大阪府吹田市山田丘3-1

[受理: 1997年9月7日]

はじめに

細菌毒素は標的組織に対してきわめて微量で強力な毒作用を発揮する。一般にこれは1) 細菌毒素が標的細胞膜上の受容体に選択的に結合し、2) 生命現象を司る鍵となる細胞内の標的分子に特異的に作用するためと考えられる。2) の考えは、志賀毒素や Vero 毒素のリボソーム RNA やボツリヌス毒素などの神経毒の SNARE 蛋白質など多数の生体分子が細菌毒素の標的として同定されて実証されてきた。これまでに同定された細菌毒素の標的分子を機能別に分類すると、多数のものが GTP 結合蛋白質であることがわかる(表1)。

10数年前に百日咳毒素やコレラ毒素の標的分子がある種の三量体 GTP 結合蛋白質であることが解明されると、以後百日咳、コレラの両毒素は GTP 結合蛋白質に特異的なプローブとして細胞内シグナル伝達研究において広く利用され、この分野の研究の発展に大きく貢献した。さらにボツリヌス菌が産生する C3 酵素(当時は毒素と呼ばれていた)が低分子量 GTP 結合蛋白質の Rho に作用することが解かり、これも有用なプローブ

として利用されるにいたり、Rho の機能に関する研究が著しく進展した。こうして GTP 結合蛋白質の機能が理解されるにつれて、逆にこれらの蛋白質がさらに多くの細菌毒素の標的分子であることが明らかとなり、その数はここ数年で続々と増加している。本稿では細菌毒素の作用における GTP 結合蛋白質の関わりを整理する意味で、毒素の作用を標的である GTP 結合蛋白質の種類によって分類して概説したい。かなり以前に報告された事項から最近の事項まで網羅的に取り扱ったため若干内容が毒素と標的分子の相互作用に偏るが、個々の毒素の構造や GTP 結合蛋白質の機能の詳細については文中で引用した優れた総説を参照していただきたい。

1. GTP 結合蛋白質の機能

GTP 結合蛋白質は多数の蛋白質から構成される、いわゆるスーパーファミリーを形成している。これらの蛋白質は共通に1分子の GTP あるいは GDP と結合して、それぞれ活性型、不活性型として生体内に存在する。GTP と結合した活性型の蛋白質はそれぞれの標的分子(エフェクター)を認識し、相互作用を起こして下流にシグナルを伝達した後、内在性の GTPase 活性によって GTP を水解して不活性型に戻る。この機能によって GTP 結合蛋白質は種々の細胞内シグナル伝達系でシグナル伝達の「on」と「off」を司る分子スイッチとしての役割を果たしている。これらの GTP 結合蛋白質は、その機能と構造から

Minako MASUDA and Yasuhiko HORIGUCHI
The GTP-binding Proteins as Targets for Bacterial Toxins

Research Institute for Microbial Diseases, Division of Infectious Diseases, Department of Bacterial Toxinology, Suita-Osaka 565

表1. GTP 結合蛋白質を標的とする細菌毒素

毒素 (酵素) 名	標的分子	共基質	修飾様式と修飾部位
ペプチド伸長因子			
ジフテリア毒素	EF-2	NAD	ADP リボシル化 ジフタマイド (715)
緑膿菌外毒素 A	EF-2	NAD	ジフタマイド (715)
三量体 GTP 結合蛋白質			
コレラ毒素	Gs α , Gt α , (Gi α , Go α)	NAD	ADP リボシル化 Arg (201)
大腸菌易熱性毒素	Gs α	NAD	Arg (201)
百日咳毒素	Gi α , Go α , Gt α ,	NAD	Cys (C 末端より 4 位)
低分子量 GTP 結合蛋白質			
ボツリヌス C3 酵素	RhoA, B, C	NAD	ADP リボシル化 Asn (41)
ブドウ球菌 EDIN	RhoA, B, C	NAD	Asn (41)
セレウス菌酵素	RhoA, B, C	NAD	Asn (41)
<i>C. limosum</i> 酵素	RhoA, B, C	NAD	Asn (41)
グルコシル化・GlcNAc 化			
<i>C. difficile</i> toxin A, B	Rho, Rac, Cdc42	UDP-Glc	Thr (Rho-37, Rac, Cdc42-35)
<i>C. sordelli</i> HT	Rho, Rac, Cdc42	UDP-Glc	Thr (Rho-37, Rac, Cdc42-35)
<i>C. sordelli</i> LT	Ras, Rap, Rac, Ral, Cdc42	UDP-Glc	Thr (Rac, Cdc42-35)
<i>C. novyi</i> a-toxin	Rho, Rac, Cdc42	UDP-GlcNAc	Thr (Rho-37, Rac, Cdc42-35)
脱アミド化			
<i>Bordetella</i> 壊死毒	Rho, Rac, Cdc42	—	Gln (Rho-63, Rac, Cdc42-61)
大腸菌 CNF1	Rho, Rac(?), Cdc42	—	Gln (Rho-63)
大腸菌 CNF2	Rho, Rac, Cdc42	—	Gln (Rho-63, Rac, Cdc42-61)

EF-2 ; elongation factor-2, EDIN ; epidermal cell differentiation inhibitor, HT ; hemorrhagic toxin, LT ; lethal toxin, CNF ; cytotoxic necrotizing factor

1) 蛋白質合成に関与するペプチド伸長因子 (図 1), 2) 三量体 GTP 結合蛋白質 (図 2), 3) 低分子量 GTP 結合蛋白質 (図 3), の三つに分類される (11)。

2. 蛋白質合成に関与する GTP 結合蛋白質

1) ジフテリア毒素によるペプチド伸長因子 2 (elongation factor-2, EF-2) の ADP リボシル化

EF-2 は蛋白質合成の際, ペプチジル-tRNA がリボソーム上の A 部位から P 部位へ転移する際に働く蛋白質である。この転移反応を駆動するのは GTP 結合型の EF-2 で, GTP の水解はリボソームからの EF-2 の遊離に必要であると考えられている (図 1)。EF-2 は 857 個のアミノ酸から

なり, N 末端側 163 アミノ酸の領域に低分子量 GTP 結合蛋白質と同様な GTP 結合および水解のドメイン構造を持つ。ジフテリア毒素と緑膿菌外毒素 A (*Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A) は EF-2 の 715 番目のヒスチジンが翻訳後修飾を受けたジフタマイドと名付けられたアミノ酸に NAD の ADP リボース部分を付加 (ADP リボシル化) する (17)。リボソームに結合した状態の EF-2 は両毒素に非感受性で, リボソームから遊離した EF-2 のみが ADP リボシル化を受ける。ADP リボシル化を受けた EF-2 がいったんリボソームに結合すると遊離することができなくなるため, 以後のペプチドの伸長反応が停止する。これが両毒素による細胞の蛋白合成阻害作用の分子機序と考えられる。EF-2 に相当する原核細胞の

図1. ペプチド伸長因子による蛋白質合成反応。真核細胞でペプチド伸長に関わる GTP 結合蛋白質には EF-1 α と EF-2 が知られている。GDP/GTP 交換反応により GTP と結合した EF-1 α はアミノアシル tRNA と複合体を形成し、リボソームの A 部位（アミノアシル tRNA 部位）に結合する。その後 GTP が水解され GDP 結合型になった EF-1 α はリボソームから解離する。P 部位（ペプチジル rRNA 部位）にあるペプチジル tRNA のポリペプチド鎖のカルボキシル基と A 部位に結合したアミノアシル tRNA のアミノ酸のアミノ基の間でペプチド結合が形成される。GTP 結合型の EF-2 はこの状態のリボソームに特異的に結合し、A 部位にあるペプチジル tRNA を P 部位に転移させる。その後 GTP の水解が起こり GDP 結合型になった EF-2 はリボソームから解離する。

EF-G はこれらの毒素に感受性はない。

3. 三量体 GTP 結合蛋白質

1) 三量体 GTP 結合蛋白質のサブユニット構造と機能

$\alpha\beta\gamma$ の三種類のサブユニットからなる三量体 GTP 結合蛋白質は、細胞膜を 7 回貫通する構造を持つ多種類の受容体により、活性化される (図 2)。それぞれのサブユニットの分子量は α が

40 k~45 k, β が 37 k~39 k, γ が約 8 k である。 $\alpha\beta\gamma$ のうち α サブユニットに GTP 結合活性と GTP 水解活性が存在する。 $\alpha\beta\gamma$ サブユニットにはそれぞれに複数の異種蛋白があることが知られている。三量体 GTP 結合蛋白質の機能が α サブユニットの種類に依存するのに対して $\beta\gamma$ サブユニットはいくつかの GTP 結合蛋白質で共有されている。このため三量体 GTP 結合蛋白質は α サブユニットの一次構造に基づいて分類されてい

る。現在までに、約20種類の多様な α サブユニットが存在することがわかっている。 $\beta\gamma$ サブユニットは生理的条件下では見かけ上ひとつのユニットとして機能していると考えられる。 $\beta\gamma$ サブユニットの役目として、 α サブユニットを膜に係留しておくことや、 α サブユニットと複合体を形成して受容体と結合する役割の他、 $\beta\gamma$ サブユニット独自に下流のシグナル伝達系に積極的にシグナルを伝達することが明らかとなってきた(11)。

図2. 三量体 GTP 結合蛋白質の作用機構。三量体 GTP 結合蛋白質は細胞外からの刺激を細胞膜上の受容体から細胞内に伝達する役割を担う。GDP を結合した α サブユニットは $\beta\gamma$ サブユニットと複合体を形成し、細胞膜 7 回貫通受容体に会合している。アゴニストが受容体に結合すると GDP/GTP 交換反応が起こり α サブユニットは GTP を結合した活性型となり受容体や $\beta\gamma$ サブユニットから解離する。解離した α サブユニットと $\beta\gamma$ サブユニットはそれぞれエフェクター (E) と相互作用し、下流にシグナルを伝達する。その後内在性の GTP 水解活性により GTP を水解し GDP 結合型に戻る。

2) コレラ毒素による ADP リボシル化

コレラ毒素は α_s サブユニットの201番目のアルギニン残基を ADP リボシル化する。ADP リボシル化された α_s サブユニットは GTP 水解活性が低下するため GTP が結合した活性型で維持され、受容体刺激と無関係に下流のエフェクター (アデニル酸サイクラーゼ等) を活性化し続ける。このためコレラ毒素の作用を受けた細胞ではサイクリック AMP が蓄積される (4)。しかし、サイクリック AMP の蓄積と下痢の発症との間を埋める明快な説明は現在までのところなされていない。

コレラ毒素による ADP リボシル化反応は別の GTP 結合蛋白質である ADP-ribosylation factor (ARF) によって著しく増強される。コレラ毒素は α_s 以外に α_t や、特異な条件下では α_o や α_i に対しても α_s と相同部分のアルギニン残基を ADP リボシル化する。毒素原性大腸菌が産生する易熱性毒素はコレラ毒素と同様の ADP リボシル化活性を示す。それ以外にも *Campylobacter jejuni* や *Aeromonas hydrophila* あるいはその他いくつかの細菌がコレラ毒素様毒素を産生するという報告があるが、一般に認められているとはいえない。

3) 百日咳毒素による ADP リボシル化

百日咳毒素は α_i , α_o , α_t の C 末端側から4番目のシステインを ADP リボシル化する (18, 20)。ADP リボシル化されるのは $\beta\gamma$ と三量体を形成した状態の α サブユニットで、遊離した状態の α サブユニットは ADP リボシル化されない。また C 末端側から4番目のアミノ酸がシステインではない α_s , α_q , α_z , α_{12} などは ADP リボシル化されない。ADP リボシル化された α サブユニットでは GTP 結合活性や GTP 水解活性の変化が見られないが、受容体と共役して刺激を伝達する機能を失うため受容体刺激を介する下流のエフェクター系の活性化あるいは抑制が遮断される。百日咳毒素の膵島に対するインシュリン分泌応答増強作用は、インシュリン分泌抑制に関わる受容体刺激が α_i の ADP リボシル化により遮断されるためと解釈できる。しかしリンパ球幼若化反応やヒスタミン増感作用を含めた百日咳毒素の多彩な作用をすべて GTP 結合蛋白質の ADP

リボシル化で説明することはできない (18)。

4. 低分子量 GTP 結合蛋白質

1) 低分子量 GTP 結合蛋白質ファミリー

低分子量 GTP 結合蛋白質は分子量 20 k~30 k でサブユニット構造を持たず、細胞内にあって細胞機能発現のシグナル伝達に関わる、実に様々な局面で分子スイッチとして働く。最初に発見されたのは癌遺伝子としての Ras で、現在までに 50 種類以上の低分子量 GTP 結合蛋白質が発見されている。一次構造の類似性から Ras, Rho, Rab, Arf, その他の五つのファミリーに分類されている (11)。

2) ボツリヌス C3 酵素による Rho の ADP リボシル化

Rho ファミリーに属する低分子量 GTP 結合蛋白質はアクチン系細胞骨格の構築や細胞運動、さらには細胞増殖や分化の制御に関わっていると考えられている。一部のボツリヌス菌が産生する C3 酵素は Rho の 41 番目のアスパラギン残基を ADP リボシル化する (1, 15)。ADP リボシル化を受けた Rho の GTP 結合活性や GTP 水解活性には変化は見られない。C3 酵素による Rho の不活化機構について明解な説明を与える実験結果は報告されていないが、ADP リボシル化された Rho はエフェクターへのシグナルの伝達能を失

って dominant negative に作用すると考えられている。事実、C3 酵素の作用を受けた細胞では Rho 依存性のシグナル伝達が遮断され、アクチン系の細胞骨格が消失して細胞が円形化する。当初、C3 酵素は毒素と呼ばれていたが、ボツリヌス中毒の原因はボツリヌス神経毒であり Rho の ADP リボシル化はボツリヌス症とは明らかに関係がないため、現在の C3 酵素という名に改められた。Rho ファミリーに属する Rac は変性剤の存在下で C3 酵素によって ADP リボシル化されるが、生理的な条件下では Rho 以外に C3 酵素の基質は見つかっていない。そのために C3 酵素をプローブとして利用した GTP 結合蛋白質研究が多数の研究者によって展開され、低分子量 GTP 結合蛋白質の機能に関しての知識が急速に集積されることになった。

黄色ブドウ球菌が産生する epidermal cell differentiation inhibitor (EDIN) は C3 酵素とアミノ酸レベルで 35.5% の相同性を示し、やはり Rho を ADP リボシル化する (1, 16)。EDIN によって修飾を受ける部位は C3 酵素による修飾部位と同じ 41 番目のアスパラギン残基と考えられる。EDIN は表皮ケラチノサイトの分化を抑制し、マウスへの皮内投与により表皮の過形成を起こす。これらの作用は C3 酵素でも起こすことができるので、その背景に Rho の ADP リボシル

図 3. 低分子量 GTP 結合蛋白質の作用機構。GDP を結合した不活性型の低分子量 GTP 結合蛋白質 (G 蛋白質) は上流からの刺激を受けると GDP/GTP 交換反応を起こし GTP を結合した活性型に変化する。活性型の G 蛋白質はエフェクター (E) と相互作用を起こし下流にシグナルを伝達する。その後内在性の GTP 水解活性によって GTP を水解し GDP 結合型に戻る。これらの一連の反応には GDP の解離を抑制する GDP 解離抑制因子 (GDI), GDP/GTP 交換反応を促進する GDP/GTP 交換反応促進因子 (GEF), 内在性の GTP 水解反応を促進する因子 (GAP) が関与する。

化が関与していると考えられる。

C3 酵素と EDIN の他にも、Rho を ADP リボシル化する酵素が *Bacillus cereus*, *Clostridium limosum* などから見出されている (1)。

3) クロストリジウム属細菌の細胞毒素ファミリーによるグルコシル化と GlcNAc 化

Clostridium difficile が産生する toxin A と toxin B は UDP-グルコースのグルコースを Rho サブファミリーに属する Rho, Rac, Cdc42 に転移する。グルコシル化されるアミノ酸はエフェクターと相互作用する領域 (エフェクター領域) に位置するスレオニン残基である (1, 3, 9, 10)。この toxin A と toxin B 以外にも、クロストリジウム属の細菌が産生する分子量 250 k~310 k の多種類の細胞毒素が Ras, Rho, Rap, Ral にグルコースあるいは N アセチルグルコサミン (GlcNAc) を付加することが報告されている (1, 3)。修飾を受けるアミノ酸は toxin A や toxin B と同じ、エフェクター領域のスレオニン残基である。グルコースを付加された GTP 結合蛋白質の機能変化については、*Clostridium sordelli* の Lethal toxin によってグルコシル化された Ras で調べられている (13)。その結果によると、Lethal toxin でグルコシル化された Ras の GTP の解離速度は対照の Ras に比べて大きく、GDP の解離速度は変化がない。GTP 水解活性は著しく低下する。しかし、低分子量 GTP 結合蛋白質のグルコースあるいは GlcNAc の付加の影響は、この様な GDP/GTP の交換反応や GTP の水解活性の変化よりもむしろエフェクターとの親和性の低下が重要であると考えられている。この推察は、修飾を受けるスレオニンがエフェクター領域に位置することやスレオニンをアラニンに置換した Ras の変異体の、エフェクターである Raf に対する親和性が著しく低下するという事実に基づいている。従ってこれらの毒素の作用を受けた細胞では標的分子である GTP 結合蛋白質が関与するシグナル伝達系が遮断される。事実、toxin A や toxin B は細胞のアクチン系細胞骨格を消失させるし (9, 10)、*C. sordelli* の Lethal toxin を作用させた細胞では EGF 刺激による MAP キナーゼのリン酸化が遮断される (13)。これらはそれぞれ、Rho や Ras のシグナル伝達系が遮断され

ていることを示す。

4) 大腸菌の cytotoxic necrotizing factor (CNF) と *Bordetella* 属細菌の壊死毒 (DNT) による脱アミド化

大腸菌の産生する cytotoxic necrotizing factor 1 および 2 (CNF1, 2) と *Bordetella* 属の細菌が共通して産生する壊死毒 (dermonecrotizing toxin, DNT) は C 末端領域で相同性を持ち (19)、いずれも Rho の 63 残基目のグルタミンを脱アミド化しグルタミン酸に変換する (1, 6, 8, CNF2 については論文投稿中)。このグルタミンは低分子量 GTP 結合蛋白質で共通に保存された GTP 水解活性に関与するドメインに位置する。事実、脱アミド化された Rho は GTP 水解活性を失い GTP を結合した活性型として維持され、下流に正のシグナルを持続的に送り続ける。両毒素を細胞に作用させた際に見られるアクチン系細胞骨格と細胞接着斑の形成や細胞質分裂阻害による多核細胞の形成は、この Rho の活性化によるものと考えられる。DNT と CNF2 は Rho のみならず同じ Rho サブファミリーに属する Rac や Cdc42 も脱アミド化する。CNF1 では Rac や Cdc42 が Rho 同様に脱アミド化を受けることを示す直接的な証拠はこれまでのところ得られていない。

5) *Pseudomonas aeruginosa* の exoenzyme S による ADP リボシル化

Pseudomonas aeruginosa の exoenzyme S は Ras, Rap1A, Ral, Rab3, Rab4 を ADP リボシル化する (2)。この ADP リボシル化反応には、種々のシグナル伝達におけるアダプター分子として知られる 14-3-3 ファミリーに属する蛋白が補助因子として必須である (7)。Ras での ADP リボシル化部位は 123 残基目のアルギニンであると考えられている。ADP リボシル化を受けた低分子量 GTP 結合蛋白質の GTP 結合活性や GTP 水解活性には変化が見られない。今のところ、ADP リボシル化を受けた低分子量 GTP 結合蛋白質はその調節因子がエフェクターに対する親和性が低下するのではないかと考えられているが、これは実験的に証明されていない。しかし、exoenzyme S を産生しない変異菌の毒力は野生型に比べて著しく低いので、exoenzyme S は *P.*

aeruginosa の病原性の発現に何らかの役割を演じているものと思われる。

お わ り に

サルモネラや赤痢菌は上皮細胞に侵入する際にそれぞれ Cdc42 や Rho といった低分子量 GTP 結合蛋白質が関与するシグナル伝達系の活性化が必要であることが報告されている (5)。最近では *Helicobacter pylori* の空胞化致死毒素 (VacA) の細胞質内空胞形成作用に低分子量 GTP 結合蛋白質の Rab7 が関与していることが示されている (12)。細菌や毒素が宿主内にあって効率よく毒性を発揮するため、本来宿主が持つ情報伝達系路を利用することはきわめて合理的で自然なことである。こうした意味から考えると、細胞内情報伝達系で重要な役割を演ずる GTP 結合蛋白質が多数の細菌毒素の標的分子であっても不思議ではない。しかし、では何故 GTP 結合蛋白質なのか？ という問いに対する答えをわれわれは今のところ持ち合わせていない。やはり情報伝達系で重要な役割を果たすキナーゼやフォスファターゼが細菌毒素の標的分子であってもおかしくないが、そのような例をわれわれは知らない。人類にとって恐ろしい伝染病であるコレラ、百日咳やジフテリアの毒素の標的分子が偶然 GTP 結合蛋白質であったため、それが突破口となって多数の GTP 結合蛋白質が標的分子として同定されただけのことかもしれない。冒頭でも述べたように、作用機序の解明された毒素が研究の有用な道具として使われ、その領域の研究が進展し、そしてその成果によって毒素研究もまた発展してきた。いずれ、GTP 結合蛋白質とは異なる機能を持つ生体分子を標的とする細菌性蛋白が細菌学分野から発見され、再び新たな研究領域を開拓する突破口となるかもしれない。

文 献

- 1) Aktories, K. (1997): Rho proteins: targets for bacterial toxins. *Trends Microbiol.* **5**, 282-288.
- 2) Coburn, J. (1992): *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **175**, 133-143.
- 3) Eichel-Streiber, C., Boquet, P., Sauerborn, M.,

- Thelestam, M. (1996): Large clostridial cytotoxins-a family of glycosyltransferases modifying small GTP-binding proteins. *Trends Microbiol.* **4**, 375-382.
- 4) Finkelstein, R.A., Dorner, F. (1986): Cholera enterotoxin (cholera toxin) p. 161-171, In Dorner, F., Drews, J. (eds), *Pharmacology of bacterial toxins*, Pergamon Press Ltd.
- 5) Finlay, B.B., Cossart, P. (1997): Exploitation of mammalian host cell functions by bacterial pathogens. *Science* **276**, 718-725.
- 6) Flatau, G., Lemichez, E., Gauthier, M., Chardin, P., Paris, S., Fiorentini, C., Boquet, P. (1997): Toxin-induced activation of the G protein p 21 Rho by deamidation of glutamine. *Nature* **387**, 729-733.
- 7) Fu, H., Coburn, J., Collier, R.J. (1993): The eukaryotic host factor that activates exoenzyme S of *Pseudomonas aeruginosa* is a member of the 14-3-3 protein family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 2320-2324.
- 8) Horiguchi, Y., Inoue, N., Masuda, M., Kashimoto, T., Katahira, J., Sugimoto, N., Matsuda, M. (1997): *Bordetella bronchiseptica* dermonecrotizing toxin induces reorganization of actin stress fibers through deamidation of glutamine 63 of the GTP-binding protein Rho. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (印刷中) .
- 9) Just, I., Wilm, M., Selzer, J., Rex, G., Eichel-Streiber, C., Mann, M., Aktories, K. (1995): The enterotoxin from *Clostridium difficile* (ToxA) monoglucosylates the rho proteins. *J. Biol. Chem.* **270**, 13932-13936.
- 10) Just, I., Selzer, J., Wilm, M., Eichel-Streiber, C.V., Mann, M., Aktories, K. (1995): Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. *Nature* **375**, 500-503.
- 11) 高井義美, 堅田利明, 成宮 周 編 (1996): GTP 結合蛋白質, 実験医学 (増刊) **14**, 羊土社.
- 12) Papini, E., Satin, B., Bucci, C., Bernard, M., Telford, J.L., Manetti, R., Rappuoli, R., Zerial, M., Monecucco, C. (1997): The small GTP binding protein rab7 is essential for cellular vacuolation induced by *Helicobacter pylori* cytotoxin. *EMBO J.* **16**, 15-24.
- 13) Popoff, M.R., Chaves-Olarte, E., Lemichez, E., Eichel-Streiber, C., Thelestam, M., Chardin, P., Cussac, D., Antonny, B., Chavrier, P., Flatau, G., Giry, M., Gunzburg, J., Boquet, P. (1996): Ras, Rap, and Rac small GTP-binding proteins are

- targets for *Clostridium sordellii* lethal toxin glucosylation. J. Biol. Chem. **271**, 10217-10224.
- 14) Schmidt, G., Sehr, P., Wilm, M., Selzer, J., Mann, M., Aktories, K. (1997): Gln 63 of Rho is deamidated by *Escherichia coli* cytotoxic necrotizing factor-1. Nature **387**, 725-729.
 - 15) Sekine, A., Fujiwara, M., Narumiya, S. (1989): Asparagine residue in the *rho* gene product is the modification site for botulinum ADP-ribosyltransferase. J. Biol. Chem. **264**, 8602-8605.
 - 16) Sugai, M., Hashimoto, K., Kikuchi, A., Inoue, S., Okumura, H., Matsumoto, K., Goto, Y., Ohgai, H., Moriishi, K., Syuto, B., Yoshikawa, K., Suginaka, H., Takai, Y. (1992): Epidermal cell differentiation inhibitor ADP-ribosylates small GTP-binding proteins and induces hyperplasia of epidermis. J. Biol. Chem. **267**, 2600-2604.
 - 17) Uchida, T. (1986): Diphtheria toxin p. 693-708, In Dorner, F., Drews, J. (eds), Pharmacology of bacterial toxins, Pergamon Press Ltd.
 - 18) 宇井理生, 堅田利明, 野木森克己, 田村 誠, 矢嶋基之 (1986): 百日咳毒素 (IAP), 蛋白質核酸酵素 (増刊) **31**, 300-323.
 - 19) Walker, K.E., Weiss, A.A. (1994): Characterization of the dermonecrotic toxin in members of the genus *Bordetella*. Infect. Immun. **62**, 3817-3828.
 - 20) Wardlaw, A.C., Parton, R. (1986): *Bordetella pertussis* toxins p. 327-371, In Dorner, F., Drews, J. (eds), Pharmacology of bacterial toxins, Pergamon Press Ltd.