免疫担当細胞に対するトリコテセンの毒性

熊谷 進*, 水落利明*, 小西良子*

S. KUMAGAI*, T. MIZUOCHI*, Y. SUGITA-KONISI*: Toxicity of trichothecenes in splenic and thymic cells

T-2 トキシン (T-2) は脾臓と胸腺に壊死を含む障害を招来することが認められているのに対し、ベルカリン A (verA) やロリジン A (rorA) 等のマクロサイクリックトリコテセンは致死毒性が強いにも拘わらずそれら臓器の障害が比較的小さいことが報告されている¹⁾。我々はこれら毒性が若干異なるトリコテセン化合物の免疫担当細胞への直接作用を知りたいと考え、マウス脾細胞と胸腺細胞の細胞増殖への毒性影響を検討してきた。

図 1. ロリジン A とベルカリン A の構造式

常法に従い採取したそれら細胞のコンカナバリン A (ConA: T 細胞に対するマイトジェン) 存在下における増殖に対する各種トリコテセン化合物による阻害を、(³H) チミジンの取り込みを指標として調べた。表に示したように T-2 トキシン以下ニバレノールまで、いずれの化合物も胸腺細胞と脾細胞の両細胞に対して同程度の活性を発現したのに対し、マクロサイクリックトリコテセンである verA や rorA は、脾細胞に対しては胸腺細胞の約 1/10 の活性しか示さなかった。

我々はマクロサイクリックトリコテセンが脾細胞に対して比較的弱い活性しか示さないことに興味をもち、verA と rorA について T-2 トキシンを対照して、以下の研究を行なった。まず、両臓器の分化段階の異なる細胞自体の感受性が異なるのかどうかを、脾細胞集団から T 細胞のみをナイロンウールカラムを用いて取り出して (胸腺細胞とは違い脾細胞には他の細胞も多く含まれてい

* 国立予防衛生研究所食品衛生微生物部 (〒162 東京都新宿区戸山 1-23-1)

National Institute of Health (Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan)

Table 1. Toxicity of trichothecenes in the concanavalin A-induced mouse lymphocyte blastogenesis assay

Trichothecenes	ID ₅₀ (ng/ml)	
	Thymocyte	Splenocyte
T-2	1.8×10^0	1.0×10^0
T-2 tetraol tetraacetate	3.4×10^2	2.2×10^2
Neosolaniol	1.4×10^1	1.1×10^1
HT-2	2.0×10^0	1.9×10^0
FX	3.8×10^0	3.1×10^0
DON	8.4×10^1	6.4×10^1
Nivalenol	1.0×10^0	1.4×10^0
Roridin A	1.1×10^0	1.3×10^1
Verrucaric A	1.0×10^0	8.5×10^0

るため), その ConA 存在下における増殖へのトリコテセンの影響を胸腺細胞増殖への影響と比較検討した. その結果, 両臓器由来の T 細胞自体の感受性には差異がないことが認められた.

そこで脾細胞集団中の T 細胞以外の細胞がマクロサイクリックトリコテセンの毒性を減弱する能力をもつのではないかと考え, 脾細胞集団の一つである付着細胞 (マクロファージや一部 B 細胞等) を除いた脾細胞をセファデックス C-10 カラムを用いて調整し, その ConA 存在下における増殖へのトリコテセンの影響を検討した結果, もはや T 細胞への毒性の減弱は認められなかったことから, 付着細胞がこの減弱作用を持つらしいと考えた.

次に脾細胞集団から付着細胞のみをプラスチックシャーレを用いて取り出し, それをトリコテセンの存在下で 24 時間培養した後に, 培養液に残存するトリコテセンの胸腺細胞増殖阻害活性を調べた結果, 確かにこれら付着細胞によって, マクロサイクリックトリコテセンの細胞毒性が減弱されることが認められた (図 2). さらにこの付着細胞をフローサイトメトリーを用いて Mac-1 または Ia 陽性又は陰性細胞集団に分画し, それら細胞集団による毒性の減弱を調べることで, Mac-1 陽性細胞を含む Ia 陰性細胞, すなわち抗原提示能力を欠如したマクロファージがマクロサイクリックトリコテセンの細胞毒性減弱に関与する細胞であることがわかってきた.

我々はこれら細胞自体がマイクロサイクリックトリコテセンを吸着するか代謝することによって毒性を減ずるものと推測していたが, これらトリコテセンをマイトジェン非存在下で培養した脾細胞の培養ろ液の中でインキュベートしただけで, HeLa 細胞やマウスの生死を指標とした活性が低下することが見いだされた. しかしこのような培養ろ液による活性の低下は, T-2 トキシンには認められなかった. これらのことから, その機序は不明であるが, 脾細胞の恐らくマクロファージから細胞外に出る成分がマクロサイクリックトリコテセンの毒性減弱に関与することが考えられた. 他のトリコテセンと比較し, 致死毒性が強いけれども免疫毒性が弱いというマクロサイクリックトリコテセンの特徴は, この脾臓における毒性減弱作用を反映したものと推測された.

引用文献

- 1) Hughes, B. J., Taylor, M. J. & Sharma, R. P. (1988) Effects of verrucaric A and roridin A, macrocyclic trichothecene mycotoxins, on the murine system. *Immunopharmacology* 16, 79-87.

図 2. 脾細胞 (●), 脾付着細胞 (□), 胸腺細胞 (○) とトリコテセンを培養した後の培養液の細胞毒性. 細胞毒性は, ConA 存在下での胸腺細胞増殖抑制を指標とし, 検体を加えない場合の増殖を100%として示した.