News Release

令和７年１２月３日

各報道機関文教担当記者　　様

ボツリヌス毒素の
体内取り込みを左右する要因を解明
―糖鎖親和性と経口毒性の関連―

金沢大学医薬保健研究域医学系細菌学の阿松翔助教（研究当時）、藤永由佳子教授、法医学の塚正彦教授、京都工芸繊維大学の北所健悟准教授らの共同研究グループは、**経口毒性の高いボツリヌス毒素（※1）が、腸管上皮を覆うムチン層（※2）を透過するメカニズムとその要因であるヘマグルチニンの役割を明らかにしました。**

ボツリヌス毒素は、ボツリヌス菌が産生するタンパク質性の毒素で、神経の働きを阻害することで主に食中毒を引き起こします。毒素の種類によって経口毒性に大きな違いを示すものがありますが、その根底にあるメカニズムは不明です。本研究グループは、この違いが毒素複合体の構成成分の一つであるヘマグルチニンによるもので、腸管上皮を覆う粘液層（ムチン層）を通過するための糖鎖親和性の差が原因であることを明らかにしました。

これらの知見は将来、ウイルスを含むさまざまな病原体の体内侵入メカニズムの解明、そして治療や予防法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2025 年 11 月 25 日に英国科学誌『*Nature Communications*』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

ボツリヌス菌によって産生されるボツリヌス毒素 (BoNT) は、主に食中毒を引き起こす毒素としてよく知られており、最強の生物毒素とも言われています。食事などと一緒にこの毒素が摂取されると、主に腸管から体内に侵入し、その後、血流を介して全身の末梢神経に到達します。そこで神経伝達物質の放出を抑制し、その結果、運動神経の弛緩性麻痺などが起こります。重篤な場合は、呼吸筋麻痺により死に至ることもあります。この毒素が体内に侵入する最初のステップである“腸管粘膜からの侵入機構”には、不明な点が多く残されています。一方、ボツリヌス毒素に常に結合している無毒成分の一つであるヘマグルチニン（HA）と呼ばれるタンパク質は、この毒素の経口毒性を著しく高めることが知られています。本研究では、このヘマグルチニンと腸管上皮を覆う粘液層（ムチン層）との相互作用が、毒素の侵入経路や経口毒性に大きな影響を与えることを明らかにしました。

【研究成果の概要】

ボツリヌス毒素複合体（図 1）の経口毒性には、種類によって強弱があり、血清型 B 型 okra 株由来の毒素複合体は、血清型 A 型 62A 株由来の毒素複合体と比較して、その経口毒性は８０倍ほど高いことが知られています。私たちはその理由を調べるため、マウス結紮腸管で毒素の局在を調べました。A 型 62A 株由来の毒素複合体は、M 細胞にのみ局在するのに対して、B 型 okra 株由来の毒素複合体は、驚いた事に腸管上皮細胞全般に局在し、M 細胞に加えて吸収上皮細胞からも吸収されていることが分かりました。さらに、この毒素は、絨毛上皮を覆う厚いムチン層への結合力が小さいため、ムチン層をくぐり抜ける性質を持っていました（図 2）。また、ムチン層を構成する糖鎖の末端にフコース（fucose）（※3）が結合していると、B 型 okra 株由来の毒素複合体の HA は結合できないが、A 型 62A 株由来の HA は結合できることが原因であることが分かり、関与する HA 側のアミノ酸の同定を行いました。高い経口毒性を発揮する毒素複合体を hyper-oral-toxic（HOT）type と命名し、現在、アミノ酸配列が公開されている毒素複合体の４分の１ほどが HOT type であることが推定されました。さらに、ヒトにはムチン層の糖鎖末端にフコースを持たない non-secretor が存在します。法医学教室との共同研究により、secretor に比べ non-secretor のムチンは、HOT type が結合しやすい傾向が見えてきました。つまり non-secretor は HOT type に対する感受性が低いということが考えられます。

【今後の展開】

本研究により得られた知見は将来、ボツリヌス毒素だけでなくウイルスを含むさまざまな病原体の体内侵入メカニズムの解明、そして治療や予防法の開発に貢献することが期待されます。

本研究は文部科学省科学研究費助成事業（課題番号 23K14517）などの支援を受けて実施されました。

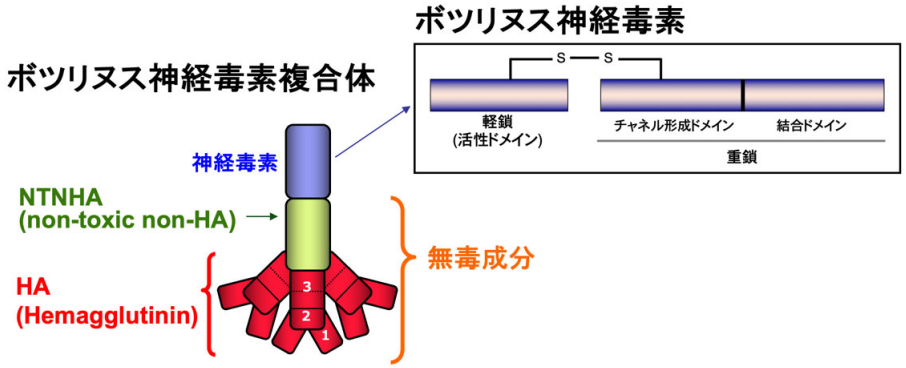

図1：ボツリヌス菌が産生する ボツリヌス神経毒素複合体は、ボツリヌス毒素（ボツリヌス神経毒素のこと、毒性の本体）と無毒成分（NTNHA、HA)が結合した状態である。無毒成分が結合することにより、経口毒性が顕著に高くなる。

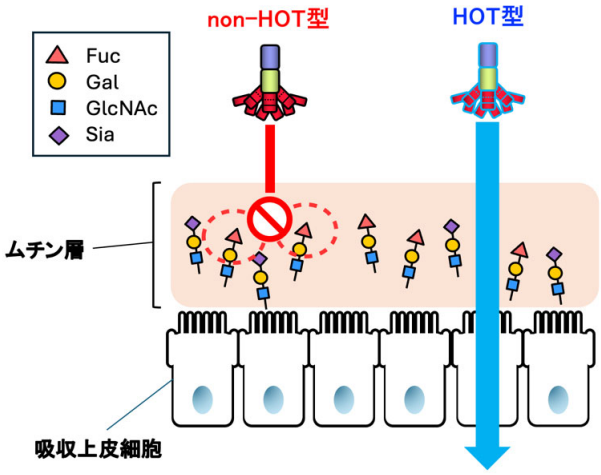

図2：ボツリヌス毒素複合体は無毒成分のHA（赤色）のタイプにより、経口毒性が高いHOT型とそうではないnon-HOT型に分けることができる。non-HOT型は腸管ムチン層にトラップされてしまい、侵入しにくいが、HOT型はムチン層を潜り抜けることで侵入しやすく、従って経口毒性がより高い。

【掲載論文】

雑誌名：*Nature Communications*

論文名：Gut mucin fucosylation dictates the entry of botulinum toxin complex
（腸管ムチンのフコシル化はボツリヌス毒素複合体の体内侵入経路を決定する）

著者名：Sho Amatsu[#], Takuhiro Matsumura[#], Chiyono Morimoto, Sunanda Keisham, Yoshiyuki Goto, Tomoko Kohda, Jun Hirabayashi, Kengo Kitadokoro, Takane Katayama, Hiroshi Kiyono, Hiroaki Tateno, Masahiko Zuka, and Yukako Fujinaga
（阿松　翔、松村拓大、森本ちよの、Sunanda Keisham、後藤義幸、幸田知子、平林　淳、北所健悟、片山高嶺、清野　宏、舘野浩章、塚　正彦、藤永由佳子）

共同筆頭著者

掲載日時：2025 年 11 月 25 日

DOI：10.1038/s41467-025-65384-w

【用語解説】

※1　ボツリヌス毒素
　ボツリヌス菌が産生するタンパク質毒素。ヒトや動物に致死性の高い中毒を起こすことで知られる。

※2　ムチン層
　いわゆる粘液層のこと。腸管粘膜は厚いムチン層に覆われており、病原体や有害物質の侵入から守る重要な役割をもつ。

※3　フコース
　単糖の一種。ヒトの母乳や血液中、小腸のムチンなどに含まれていることが知られています。

【本件に関するお問い合わせ先】

■研究内容に関すること
　金沢大学医学系　教授
　　藤永　由佳子（ふじなが　ゆかこ）
　　TEL：076-265-2200
　　E-mail：yukafuji@med.kanazawa-u.ac.jp

京都工芸繊維大学　分子化学系　准教授
北所　健悟（きたどころ　けんご）
TEL：075-724-7743
E-mail：kengo@kit.ac.jp

■広報担当

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係
山田　里奈（やまだ　りな）
TEL：076-265-2109
E-mail：t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

京都工芸繊維大学 総務企画課広報係
TEL：075-724-7016
E-mail：kit-kisya@jim.kit.ac.jp