

# 森永 芳智 論文内容の要旨

主 論 文

Azithromycin, clarithromycin and telithromycin inhibit MUC5AC induction  
by *Chlamydomydia pneumoniae* in airway epithelial cells

気道上皮細胞においてマクロライド抗菌薬は  
肺炎クラミジアによる MUC5AC 誘導を阻害する

森永 芳智, 柳原 克紀, 宮下 修行, 関 雅文, 泉川 公一,  
掛屋 弘, 山本 善裕, 迎 寛, 山田 恭暉, 河野 茂, 上平 憲

(Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 22, 580-586, 2009)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：上平 憲 教授)

## 緒 言

気管支喘息をはじめとする気道閉塞性疾患では、過剰な気道粘液の分泌より気流が制限されている。気管支喘息における気道粘液の成分は MUC5AC が主要を占めるムチンから構成されている。肺炎クラミジア(*Chlamydomydia pneumoniae*)は肺炎の主要な原因菌であるとともに、近年、気管支喘息の発症や増悪への関与が明らかにされつつある。しかしその機序は不明であり、肺炎クラミジアと粘液分泌の関係についても明らかにされていない。

マクロライド系抗菌薬には抗菌作用に加え抗炎症効果があり、気道分泌を抑制する可能性が報告されている。気管支喘息の治療においても、マクロライド系抗菌薬の併用が、肺機能や炎症所見の改善に有用であるという報告があるが、その機序はいまだ明らかではない。

今回われわれは MUC5AC に着目し、肺炎クラミジアによる気道上皮細胞からの MUC5AC の産生機序と、それに及ぼすマクロライド系抗菌薬の影響について検討した。

## 対象と方法

気道上皮細胞(NCI-H292)を不活化肺炎クラミジアで刺激し、刺激後の MUC5AC タンパク質発現を ELISA 法、mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR 法で測定した。また、NF- $\kappa$ B と MAP キナーゼを、それぞれ活性型転写因子用 ELISA 法、ウエスタンブロッ

ト法で検討した。さらに薬剤による影響を検討するために、臨床で使用されるマクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン, クラリスロマイシン, テリスロマイシン)で前処理した細胞における MUC5AC 産生への影響を検討した。

## 結 果

MUC5AC タンパク質産生ならびに mRNA 発現は肺炎クラミジアの濃度依存性に亢進した(肺炎クラミジア 10 $\mu$ g/ml で  $p < 0.01$ )。また, 刺激開始後 40~60 分で NF- $\kappa$ B の活性化が誘導され( $p < 0.05$ ), この選択的阻害剤によって MUC5AC 産生が抑制された。MAP キナーゼレベルでは ERK1/2 のリン酸化が確認され, 阻害剤によって MUC5AC 産生が抑制された。p38 ならびに JNK の関与は明らかではなかった。以上より肺炎クラミジアによって, ERK1/2 と NF- $\kappa$ B を介して MUC5AC 産生が誘導されることが明らかとなった。

一方, 薬剤による影響の検討では, アジスロマイシン, クラリスロマイシン, テリスロマイシンの 3 剤とも濃度依存性に MUC5AC 産生をタンパクレベルならびに mRNA レベルで抑制した(各薬剤 50 $\mu$ g/ml で  $p < 0.05$ )。NF- $\kappa$ B 活性化はクラリスロマイシンとテリスロマイシンによって有意に抑制されていた。MAP キナーゼレベルではいずれの薬剤もあきらかな抑制効果を示さなかった。したがって, クラリスロマイシンとテリスロマイシンが特に NF $\kappa$ B に作用することで, MUC5AC 産生が阻害されていると推測された。

## 考 察

本研究によって, 気道上皮細胞からの MUC5AC 産生は, 肺炎クラミジアによって増加することが明らかとなった。本菌が関わる気管支喘息の病態には気道粘液過分泌が関与している可能性が示唆された。マクロライド系抗菌薬は肺炎クラミジアによる MUC5AC 産生を抑制する効果を示したが, 薬剤間で抑制能に差を認めた。その原因として, 薬剤によって異なるシグナルを阻害していることが考えられた。マクロライド系抗菌薬による MUC5AC 産生の抑制は, 気流制限の改善にも有用である可能性があることから, 気管支喘息の新たな視点からの治療としても期待できるものと思われた。