

今村 圭文 論文内容の要旨

主 論 文

Azithromycin inhibits MUC5AC production induced by the *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-(3-Oxododecanoyl) homoserine lactone in NCI-H292 Cells.
(アジスロマイシンは緑膿菌のオートインデューサー [3-O-ホモセリンラクトン] によって誘導されるNCI-H292細胞からのMUC5AC産生を阻害する)

今村圭文、柳原克紀、水田陽平、関 雅文、大野秀明、東山康仁、宮崎義継
塚元和弘、平瀧洋一、朝野和典、門田淳一、河野 茂

Antimicrob Agents Chemother, 2004 Vol. 48(9), pp. 3457-3461

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻
(指導教授：河野 茂 教授)

緒 言

びまん性汎細気管支炎(DPB)や嚢胞性線維症(CF)などの慢性気道感染症では、気道上皮細胞からの粘液(ムチン)過剰分泌は気道閉塞を引き起こし、予後不良の大きな因子となる。緑膿菌は慢性気道感染症における主要な原因菌であるが、慢性感染する際に自らの菌濃度を感知し外毒素産生を亢進するQuorum-sensingと呼ばれる機構を用いていることが明らかとなっている。Quorum-sensing機構では3O-C12-HSLやC4-HSLなどのAuto-inducerと呼ばれる信号伝達物質が不可欠であるが、近年このAuto-inducerの3O-C12-HSLが宿主細胞に対して直接様々な生理作用を持つことが報告されている。

今回我々は、気道におけるムチンの主要なコア蛋白であるMUC5ACの産生について、3O-C12-HSLの影響、及びマクロライド系抗菌薬Azithromycinによる阻害作用などの検討を行なった。

方 法

気道上皮系腫瘍細胞のNCI-H292を緑膿菌3O-C12-HSLで刺激し、MUC5ACの産生をmRNA、蛋白レベルで各々RT-PCR法、ELISA法を用いて測定した。この産生に対するAzithromycinやERK経路阻害薬の影響についても同様に解析した。3O-C12-HSLの刺激によるH292細胞内のERK1/2及びI- β のリン酸化による活性化を、Western blotting法を用いて解析した。

結 果

1. 3O-C12-HSLはH292細胞からのMUC5AC産生を時間、及び濃度依存性に亢進させた。

2. Azithromycinは3O-C12-HSLによるH292細胞からのMUC5AC産生を抑制した。
3. 3O-C12-HSLによってH292細胞内ERK1/2及びI- Bのリン酸化は亢進した。また、ERK1/2リン酸化をAzithromycinは抑制した。
4. ERK1/2阻害剤の投与により、3O-C12-HSLによるH292細胞からのMUC5AC産生は抑制された。

考 察

今回の結果より緑膿菌のAuto-inducer (3O-C12-HSL) は直接気道上皮細胞からのムチン産生を亢進させており、Quorum sensing機構が緑膿菌性慢性気道感染症において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。またこの産生はマクロライド系抗菌薬Azithromycinにより抑制されており、その作用機序として細胞内信号伝達系路の一つであるERK経路を阻害している可能性が示唆された。今後マクロライド系抗菌薬のこのような作用機序を利用することで、臨床における慢性気道感染症の新たな治療法の開発が進展することが期待される。