

(荒木 伸子) 論文内容の要旨

主 論 文

Azithromycin inhibits nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced MUC5AC expression and secretion via inhibition of activator protein -1 (AP-1) in human airway epithelial cells

アジスロマイシンは activator protein -1 (AP-1) の抑制を介して、気道上皮細胞におけるインフルエンザ菌誘導性 MUC5AC の発現・分泌を抑制する

荒木 伸子、柳原 克紀、森永 芳智、山田 康一、中村 茂樹、山田 恭暉、
河野 茂、上平 憲

European Journal of Pharmacology 10;644(1-3):209-14 2010

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

Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi) は莢膜を持たないインフルエンザ菌であり、小児の中耳炎、肺炎、慢性閉塞性肺疾患の急性増悪、気管支炎を引き起こす原因となる。特に、慢性閉塞性肺疾患の増悪や肺炎、気管支炎といった疾患では気道粘液の過剰分泌による気流制限が引き起こされる。

気道粘液を構成する主要なタンパク質である MUC5AC は、様々な刺激によって増加する。NTHi での刺激によって MUC5AC が増加することはこれまでも報告されているが、薬剤による病態制御に関しては未だ不明な点が多い。

マクロライド系抗菌薬は抗菌作用に加え抗炎症作用を持つことが知られており、気道粘液の過剰分泌を抑制する効果が期待されている。今回、マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシン (CAM) とアジスロマイシン (AZM) を用いて、NTHi 刺激により亢進した MUC5AC 分泌への影響を検討した。

対象と方法

気道上皮細胞である NCI-H292 細胞を、超音波破碎した NTHi で一定時間刺激した。その後、細胞の total RNA を抽出し、cDNA を合成後、リアルタイム PCR 法で MUC5AC の mRNA 発現量を定量的に解析した。細胞培養上清からは、分泌された MUC5AC タンパク質産生量を ELISA 法にて測定した。さらに、転写活性化因子である NF- κ B および AP-1 の活性を測定した。薬剤による影響は、CAM、AZM で前処理した細胞に NTHi で一定時間刺激し、MUC5AC 産生への作用を同様の方法で検討した。

結 果

- 1) インフルエンザ菌の刺激により、気道上皮細胞 NCI-H292 細胞からの MUC5AC の発現・産生が誘導された。
- 2) インフルエンザ菌により誘導される MUC5AC 量は、マクロライド系抗菌薬 AZM を暴露した細胞において、mRNA 発現量が約 36%減少、タンパク質産生量も約 23%減少し、ともに有意に抑制された。一方、CAM では有意な減少はなかった。
- 3) 次に、インフルエンザ菌による刺激の伝達経路を解明するため、代表的な転写因子である NF- κ B と AP-1 の活性化を測定したところ、どちらの転写因子もインフルエンザ菌によって活性化された。さらに、AZM に暴露した細胞では、AP-1 の活性化が約 67%抑制された。一方で、NF- κ B の活性化は抑制されなかった。

考 察

本研究は、AZM が、インフルエンザ菌誘導性の AP-1 を介した MUC5AC 産生を、遺伝子レベル、タンパク質レベルで共に抑制することを明らかにした。また、同じマクロライド系抗菌薬であっても、CAM と AZM では作用機序に違いがあることも示された。このことはマクロライド系抗菌薬の抗炎症作用に関わるメカニズムの一端を解明したものである。

このことから、インフルエンザ菌感染は、慢性下気道感染症における過剰粘液分泌の原因の一端を担っていると考えられ、また、マクロライド抗菌薬 AZM によって、AP-1 経路への作用により過剰粘液の産生が抑制されることが期待される。これまで AZM は、他のマクロライド系抗菌薬に比べてインフルエンザ菌に対し良好な抗菌力を持つため、本菌による感染症治療に使用されてきた。今回、抗菌薬としての作用だけでなく、抗炎症作用としてもより有効なことが確認された。この新たな視点を、臨床での治療に活かしていくことが期待される。