

松尾謙一郎 論文内容の要旨

主 論 文

Analysis of Amphotericin B-Induced Cell Signaling with Chemical Inhibitors of Signaling Molecules

シグナル分子阻害剤処理によるアムホテリシン B 誘導性細胞内シグナル伝達の解析

松尾謙一郎、佛坂齊祉、大原直也、藤村裕治、吉村篤利、岡田幸雄、原宜興、吉田教明、中山浩次

掲載雑誌名・Microbiology and Immunology 誌 第 50 巻第 4 号 (2006 年)(印刷中)

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：吉田教明教授)

- 緒 言 アムホテリシン B (AmB) は重篤な真菌感染に対して使用される主要なポリエン系の抗生物質であるが、炎症性の副作用が問題視されており、その詳細な機構については分かっていない。我々は AmB によって誘導される細胞内シグナル伝達について検討した。
- 対象と方法 マクロファージ系細胞株である RAW264.7 を、AmB で刺激し、炎症性サイトカインを誘導する主要な転写因子である NF- κ B の活性化を調べ、この実験系に各種シグナル伝達物質阻害剤を用いて、NF- κ B の活性化に与える影響を調べた。また、AmB で刺激した TLR2 発現 CHO 細胞への PLC および PKC の阻害剤の影響を FACS にて解析した。また、6 週齢の BALB/c マウスに AmB と PLC 阻害剤を同時に腹腔投与し、血液中の AmB 誘導性炎症性サイトカイン(IL-6, TNF- α)産生への PLC 阻害剤の影響を ELISA 法にてみた。
- 結 果 阻害剤の中で PLC 阻害剤の U-73122、PKC 阻害剤の Gö6976、細胞内 Ca²⁺のキレート剤である BAPTA-AM、Btk 阻害剤の LFM-A13、および c-Src kinase 阻害剤の PP2 によって AmB 誘導性の NF- κ B (p65) のリン酸化ならびに p65 の核内移行が抑制された。また、U-73122、Gö6976 によって AmB 刺激による炎症誘発性サイトカイン (TNF- α 、IL-6) の産生誘導が抑制された。さらに、TLR2 発現 CHO 細胞では、AmB 刺激による NF- κ B の活性化が見られ、この活性化は U-73122 によって抑制された。一方、ペプチドグリカン刺激では NF- κ B の活性化は見られたが、U-73122 による抑制は見られなかった。また、BALB/c マウスにおいて AmB 投与により IL-6 と TNF- α の産生誘導がみられ、U-73122 の同時投与によりこの産生誘導は部分的に抑制された。
- 考 察 AmB によって誘導される炎症性サイトカインの産生におけるシグナル伝達は TLR2、Btk、PLC、PKC、c-Src、NF- κ B が関わっていることが示唆された。これらのシグナル分子は AmB によって誘導される炎症性サイトカインの産生を抑制するための化学療法の標的になると考えられる。