

原 信太郎 論文内容の要旨

主 論 文

Anti-inflammatory effects of garenoxacin on IL-8 production and ERK1/2 activation induced by lipopolysaccharides in A549 and THP-1 cells

A549 細胞及び THP-1 細胞におけるリポポリサッカライド誘導性 IL-8 産生と ERK1/2 活性化に対する、ガレノキサシンの抗炎症効果

原 信太郎、石松 祐二、迎 寛、坂本 憲穂、角川 智之、藤田 華子、原 敦子、河野 茂

(European Journal of Pharmacology 2011 in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系 専攻
(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒 言

慢性気道感染症の代表的な疾患であるびまん性汎細気管支炎 (DPB) は、エリスロマイシン少量長期投与療法の確立により、飛躍的に予後が改善した疾患である。これを契機にマクロライドの抗菌薬以外の作用が明らかになった。炎症性サイトカイン産生の抑制、炎症細胞集積の抑制、上皮傷害の抑制、粘液分泌抑制、緑膿菌の増殖抑制、バイオフィーム形成抑制など、多岐にわたる免疫調整作用が報告されてきた。その後マクロライドのみならず、いくつかのフルオロキノロン系抗菌薬にも、マクロライドに似た抗炎症作用があることが報告された。そこで新規レスピラトリーキノロンであるメシル酸ガレノキサシン (GRNX) がマクロライドに似た抗炎症作用を持っているかを明らかにするため、ヒト II 型肺胞上皮細胞株 (A549 細胞)、ヒト単球様細胞株 (THP-1 細胞) を用い、リポポリサッカライド (LPS) 刺激により誘導される IL-8 の産生や細胞内シグナル伝達系 ERK1/2 のリン酸化に対する、GRNX の効果について検討した。

対象と方法

- 【1】 A549 細胞、THP-1 細胞を LPS で刺激した際の IL-8 mRNA 発現に対する GRNX の効果を、real-time PCR 法を用いて検討した。
- 【2】 A549 細胞、THP-1 細胞を LPS で刺激した際の IL-8 蛋白産生に対する効果を、

ELISA を用いて検討した。

- 【3】 A549 及び THP-1 細胞における GRNX の作用機序を検討するために、LPS の細胞内シグナル伝達因子の 1 つである ERK1/2 のリン酸化について、western blotting を用い検討した。

結 果

- 【1】 A549 細胞、THP-1 細胞それぞれにおいて、GRNX は 1.0 及び 10 μ g/ml とともに LPS によって誘導される IL-8 mRNA 発現を有意に抑制した。
- 【2】 A549 細胞において、GRNX は 1.0 及び 10 μ g/ml とともに LPS によって亢進する IL-8 蛋白産生を有意に抑制した。THP-1 細胞において、GRNX は 10 μ g/ml の濃度にて IL-8 産生を有意に抑制した。
- 【3】 GRNX は LPS によって誘導された ERK1/2 のリン酸化を有意に抑制した。

考 察

本実験では、GRNX が *in vitro* での肺胞上皮細胞及び単球において、LPS 刺激誘導性の IL-8 産生を抑制することを示した。さらに作用機序として、LPS 刺激による細胞内シグナル伝達に關与する ERK1/2 のリン酸化を抑制する事で、IL-8 産生が抑制されることが示唆された。

LPS は緑膿菌など慢性気道感染の主要な原因菌となるグラム陰性菌の菌体成分であり、気道上皮に作用し IL-8 を始めとする炎症性サイトカインを誘導し、気道における好中球系炎症を惹起する。気道上皮や種々の免疫細胞に IL-8 の作用が持続することで、DPB、嚢胞性線維症や気管支拡張症などで見られる様々な組織損傷を引き起こす。これら慢性気道感染性疾患に加え、急性呼吸促迫症候群や敗血症において、治療の奏功により IL-8 が低下することが報告されている。また、DPB に対するマクロライド少量長期投与療法 (LTMT) は、抗菌作用のみではなく免疫調整作用による効果が広く知られているが、嚢胞性線維症や気管支拡張症など LTMT の効果に乏しい慢性気道感染症も多い。したがって、強い抗菌活性を示す GRNX がマクロライドと同様の IL-8 産生抑制効果を持つという今回の結果は、GRNX が呼吸器感染症において、感染や炎症の遷延を防ぐための重要な治療薬になる可能性を示した。