

非莢膜保有型インフルエンザ菌による MUC5AC および炎症性 サイトカインの発現抑制因子をターゲットにした薬理的検討

- Dexamethasone と PDE4 阻害薬 rolipram の作用機構の解明 -

分子機能薬学専攻 遺伝子機能応用学分野 小松 賢生

細菌やウイルス等によって引き起こされる感染症から身を守るため、我々の体には免疫機構が備わっており、その免疫機構は自然免疫と獲得免疫に大別される。脊椎動物のみが有している獲得免疫は T 細胞や B 細胞が担っており、抗原認識の特異性、多様性および免疫記憶などの特徴を有し、細胞性免疫と液性免疫という非常に洗練された機構により非自己である病原微生物を排除している。一方、無脊椎動物から脊椎動物まで広くに渡り保存されている自然免疫は、マクロファージなどによる病原体の破壊や獲得免疫の活性化を補助するなど、非特異的な免疫機構であると考えられていた。しかし近年の研究により、上皮細胞やマクロファージなど自然免疫を担う細胞で抗原認識分子 toll-like receptor (TLR) が同定され、TLR を介した自然免疫応答 (炎症性サイトカインや抗菌ペプチド、粘液の産生誘導) が様々な細菌感染症から身を守る為に重要な防御機構であることが明らかとなった。一方で、自然免疫の異常活性化は症状の悪化・治療の遅延化を引き起こし、結果として様々な炎症性疾患が起こることがこれまでの報告で示されている。特に、中耳炎や慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) などの慢性炎症性疾患においては、非莢膜保有型インフルエンザ菌 (nontypeable *Haemophilus influenzae*; NTHi) などの細菌感染に対する自然免疫の異常活性化が起こっており、粘液の構成成分である mucin および炎症性サイトカインの異常産生が引き起こされている。したがって、自然免疫に関連する正や負の制御機構を解明することは、免疫制御または炎症性疾患の治療方法および治療薬開発を考慮する上で極めて重要である。本研究では、NTHi 誘導性 mucin, 炎症性サイトカイン発現の抑制およびその分子機構解明を目的とし、抗炎症薬である dexamethasone (DEX), および炎症性疾患の治療候補薬として近年注目を浴びている phosphodiesterase 4 (PDE4) 阻害薬を用いて種々の検討を行った。

DEX は主に免疫抑制作用や抗炎症作用を有しており、それらを目的として臨床使用されている。これまで、DEX が持つ免疫抑制作用や抗炎症作用について多くの検討が行われてきたが、細菌感染による mucin の過剰発現に対する DEX の作用についてはほとんど検討がなされていなかった。そこで、中耳炎や COPD の起因菌である NTHi を用いて NTHi 誘導性の mucin (MUC5AC) 発現に対する DEX の作用について検討を行った結果、DEX が NTHi 誘導性の MUC5AC 発現を抑制することが明らかとなった。さらに分子機能解明を行った結果、DEX は glucocorticoid receptor (GR) を介して MKP-1 を誘導し、その誘導された MKP-1 が MUC5AC 発現を正に制御している p38 を脱リン酸化し、結果として NTHi 誘導性 MUC5AC 発現を抑制することを明らかにした。本研究は、感染症に対する DEX 療法の新たな作用を見出したものであり、NTHi 感染症で認められる mucin 過剰産生の抑制を目的とした DEX の使用という新規治療法の確立に貢献しうる有用な知見であると考えられる。

選択的 PDE4 阻害薬である rolipram は、抗炎症効果を有することが近年の研究で明らかとなった。さらに興味深い知見として、選択的 PDE4 阻害薬が COPD に対して治療効果を示していることが近年の臨床試験で示唆されている。しかし、PDE4 阻害薬が抗炎症作用を示すその詳細な分子メカニズムはほとんど解明されていない。そこで、本研究では NTHi 誘導性サイトカイン産生に対する rolipram の効果を、炎症反応の抑制因子である cylindromatosis (CYLD) に着目して検討を行った。まず、rolipram が NTHi 誘導性の CYLD 発現を促進することを明らかにした。また、このとき CYLD を有する細胞およびマウスでは rolipram による NTHi 誘導性の炎症反応は抑制されたが、CYLD ノックアウト細胞およびマウスではその抑制効果が認められなかったことから、rolipram の抗炎症作用は CYLD の発現促進を介することが明らかになった。一方、NTHi は PDE4B を誘導し、その誘導された PDE4B は JNK 依存的に CYLD 発現を負に制御することを明らかにした。以上のことから、rolipram は、CYLD 発現の負の制御因子である PDE4 を阻害し、CYLD 発現・機能を高めることで、炎症反応を抑えることが示唆された。本研究は PDE4 による炎症促進機構の分子メカニズムを初めて明らかにしたものであり、感染症の新規治療方法および治療薬の開発を行う上で大変有用な知見であることを示唆するものである。