

3) 緑膿菌バイオフィーム制御機構におよぼすマクロライド剤の効果

¹東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座○木村 聡一郎¹、館田 一博¹

バイオフィームは我々の生活に密接に関わっており、浴槽やシンクなどのぬめり、水道管内部、川底の石の表面など、あらゆるところで観察される。また感染症分野においても慢性気道感染症をはじめとしたバイオフィーム関連感染症は多岐にわたる。このようなバイオフィームが形成されると、外界からの刺激が内部に到達しにくい。そのため、バイオフィーム内の細菌は抗微生物薬や溶菌酵素などに抵抗性となり、また食細胞に対してもバイオフィームが物理的な障壁となる。このためバイオフィームに関連した感染症の治療には難渋することが多い。バイオフィームの形成過程は、1) 細菌の固相面への付着、2) バイオフィームの形成・成熟、3) バイオフィーム内からの菌の離脱、と大きく分類され、各段階において遺伝学的な制御を受けていることが知られている。中でも細菌間コミュニケーションシステムである Quorum-sensing (QS) 機構や環状ビス(3'-5')ジグアニル酸 (3,5-cyclic diguanylic acid: c-di-GMP) を介した細胞内情報伝達機構は、バイオフィームを含めた病原因子の積極的な調整を行うことが知られている。この QS システムには Autoinducer (AI) と呼ばれる小分子が重要な役割を担っており、細菌数が増加し AI 分子が一定濃度に達すると、細菌同士は同調して病原因子などの発現を誘導する。一方、c-di-GMP シグナル伝達機構は、近年注目されている新たな病原因子制御機構であり、細胞内の c-di-GMP の濃度によりバイオフィームの形成や各種病原因子等が制御されている。このように QS 機構や c-di-GMP シグナル伝達機構は細菌の持つ病原性制御機構であるため、新たな化学療法のターゲット分子として機能する可能性が高い。我々の研究グループでは、緑膿菌を中心に上記病原性制御機構をターゲットとした感染症治療への応用の可能性を模索する中で、抗菌作用のない低濃度のマクロライド剤がこれらの制御機構を介した病原性抑制効果を持つことを見出してきた。その検討の中で、低濃度のアジスロマイシンが緑膿菌の AI 濃度を低下させると共に、いくつかの病原因子の産生を低下させる作用を持つことを報告している。さらに、低濃度アジスロマイシンの緑膿菌への作用を DNA マイクロアレイを用いて詳細に検討し、AI 合成酵素遺伝子 (*lasI*, *rhII*) の上流に存在する一連の遺伝子群が発現抑制される結果、QS 制御下にある病原因子を低下させることを予測している。一方、低濃度のアジスロマイシンは c-di-GMP の合成や分解に関わる酵素遺伝子の発現にも作用することを見出している。特に、c-di-GMP 関連遺伝子の発現に影響を及ぼすマクロライド剤の種類については、上記 QS 機構へのマクロライド剤の作用に共通していることから非常に興味深い点である。マクロライド剤の作用を強く受ける c-di-GMP 分解酵素については、その遺伝子欠損株を作製して検討したところ、c-di-GMP を介した病原性の制御に影響を及ぼすことが明らかとなった。さらにマウス肺炎モデルを用いて本菌株を評価したところ、肺内での感染性の低下に関わることが分かった。本研究結果ともあわせて考えると、マクロライド剤の本来のターゲット分子であるリボソームだけでなく、QS 機構や c-di-GMP シグナル伝達機構のような病原因子制御機構にも関連している可能性が高いと考えている。本シンポジウムでは、マクロライド剤に対する緑膿菌の応答として、この2つの病原性制御機構への作用を中心に、最近の知見を交えて紹介したい。