

# ウエルシュ菌 $\alpha$ 毒素(ガス壊疽の病原因子)の作用を特異的に阻害する治療薬の開発を目指して

櫻井 純 (徳島文理大学大学院薬学研究科)

ウエルシュ菌は、外傷性の創傷感染によるガス壊疽、腸管内感染による壊疽性腸炎を引き起こす病原菌である。また、近年、各国で本菌による激しい溶血を伴う死亡率の高い全身性感染症も報告されている。これら感染症の起病因子である  $\alpha$  毒素は、生物活性として、溶血、致死、そして、壊死作用など、そして、酵素活性として、ホスホリパーゼ C、及び、スフィンゴミエリナーゼ活性を有する。我々は、既に、本毒素が百日咳毒素感受性 G タンパクを介して内因性ホスホリパーゼ C、そして、TrkA 受容体を介して PI3K、PDK1 を活性化して作用を発現する事を報告してきた。本菌感染症を解決するため、これまで蓄積してきた知見を基礎に、毒素の作用発現メカニズムの解明と本菌感染症治療薬の開発を目指している。

今回、臨床領域において抗炎症目的で使用されているマクロライド系(MAC)抗生物質が内毒素血症における活性酸素、炎症、及び、致死を阻止するという報告に着目し、 $\alpha$  毒素の活性酸素産生作用に対する MAC 抗生物質の影響について解析した。その結果、16 員環 MAC 抗生物質は、いかなる効果も示さなかったが、14 員環 MAC 抗生物質であるエリスロマイシン(ERM)、クラリスロマイシンは、 $\alpha$  毒素の TrkA を介するシグナル伝達系の活性化を阻止ことによりウサギ好中球活性酸素産生を抑制した。次に、マウスに ERM、及び、16 員環 MAC 抗生物質であるキタサマイシン(KTM)を 5 日間、前投与すると、ERM 処理マウスでは、 $\alpha$  毒素による致死は、著しく阻害されたが、KTM 処理においては、阻止効果は認められなかった。この時、 $\alpha$  毒素は、炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , HMGB-1)の遊離を示すが、それらのサイトカイン遊離は、ERM 前投与によって阻止され、さらに、毒素による免疫調節性サイトカイン(IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4)の遊離は、亢進、そして、全身性溶血は阻害された。しかしながら、KTM 処理マウスにおいては、本毒素による如何なる出来事も影響されなかった。

$\alpha$  毒素による炎症性サイトカインの遊離と致死の関係を明らかにするため、マウスに抗 TNF- $\alpha$ 抗体、及び、抗 IL-1 $\beta$ 抗体を予め尾静脈内投与し、その後、 $\alpha$  毒素を投与した結果、抗 TNF- $\alpha$ 抗体投与の場合、致死作用は、阻止されたが、抗 IL-1 $\beta$ 抗体の場合、阻止されなかった。この結果から、 $\alpha$  毒素の致死作用は、本毒素による TNF- $\alpha$ の遊離が深く関係している事が判明した。14 員環 MAC 抗生物質は、抗菌剤としてでなく、 $\alpha$  毒素の炎症性サイトカイン、特に、TNF- $\alpha$ 遊離作用を阻止する薬剤であるが明らかになり、ウエルシュ菌感染症治療のシード化合物になりうると考える。さらに、同様のコンセプトに立脚して、他のシード治療薬も明らかにしている。我々の結果は、他の細菌感染症治療薬開発モデルの一つになる可能性があると考えられる。