

細菌由来低分子による自然免疫応答系の阻害

河合 香代子

日和見感染opportunistic infectionは、健常人に対しては通常病原性を発揮しない微生物（弱毒微生物・非病原微生物・平素無害菌）などが原因で発症する感染症である。癌などの基礎疾患があるとき、後天性免疫不全症候群（AIDS）などに代表されるような免疫力低下を招く疾患に罹患しているとき、臓器移植などで免疫抑制剤を使用しているとき、高齢者や幼児など、生体防御機構に障害のある患者が感染しやすく、さらに薬剤耐性を獲得している微生物もあり、いったん発病した場合にその治療が困難であることが大きな問題となっている。

緑膿菌は典型的な日和見感染症の病原細菌のひとつであり、「多剤耐性緑膿菌」も確認されその動向が警戒されている。また緑膿菌は、他の細菌の産生するものより長いアシル鎖を持つ C12 というフェロモン様物質（autoinducer）を産生する。autoinducer は転写制御因子に作用して特定の蛋白質の合成を促進させる働きを持っているが、細菌は周辺の autoinducer の濃度で、同種の菌の生育密度を感知し、それに応じてその蛋白質の合成を調整している（クオラムセンシング）。しかし近年、この autoinducer が細菌—細菌間の情報伝達のみならず、宿主の生体細胞にも影響を及ぼしていることが分かってきた。そして今回、緑膿菌の産生する C12 が宿主細胞の自然免疫応答系を阻害することで、緑膿菌の感染に寄与している可能性が示されたので報告する。

紹介論文

Modulation of Gene Expression via Disruption of NF- κ B Signaling by a Bacterial Small Molecule.

Kravchenko, V. V. et al. & Ulevitch, R. J. (The Scripps Research Institute CA)

Science, **231**, 259-263 (2008)

要旨

転写因子 NF- κ B の活性化を介した自然免疫応答制御は、侵入してくる病原性細菌の排除に非常に重要である。我々は細菌由来の *N*-(3-oxo-dodecanoyl)homoserine lactone(C12)が哺乳類細胞の中でNF- κ B機能制御を選択的に弱めることを示した。その結果、刺激によって誘導される炎症性サイトカインやその他の免疫調節因子など、NF- κ B 応答遺伝子が特異的に抑制された。これらの発見は、緑膿菌のような C12 産生日和見感染病原菌が自然免疫系を減弱させ、嚢胞性繊維症の患者に見られるような、ヒトの局所で継続的に起こる感染の成立と維持のための戦略を明らかにした。

参考論文

- Pearson, J. P. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **91**, 197-201 (1994)
- Kravchenko, V. V. et al., *J. Biol. Chem.*, **281**, 28822-28830 (2006)