



2012年10月24日放送

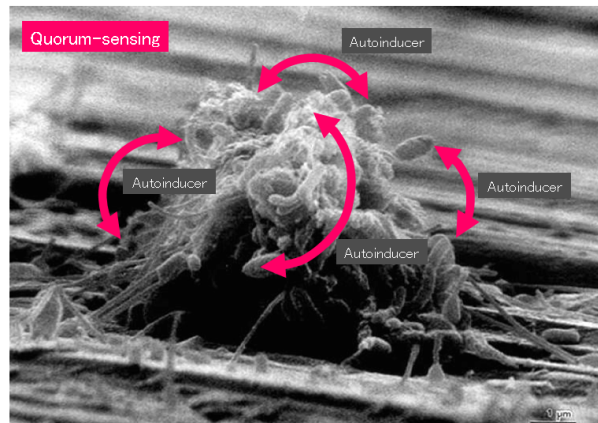
「バイオフィルム感染症とクオラムセンシング」

東邦大学 微生物・感染症学教授
館田 一博

はじめに

バイオフィルムは感染症の難治化・慢性化の原因として重要です（図1）。近年、このバイオフィルム形成に細菌の産生するホルモン様物質を介した情報伝達機構、すなわちクオラムセンシングが関与していることがわかってきました。ここでは細菌のクオラムセンシング機構を説明しながら、感染症の慢性化・難治化要因としてのバイオフィルムにつ

図1. Perfect Shelter “BIOFILM”



Donlan RM, Clin Microbiol Rev 15:167, 2002

いて概説し、これに対する新しい治療法の可能性についてお話ししてみたいと思います。

クオラムセンシングとは

まず最初に、細菌の情報伝達機構 “クオラムセンシング” について説明させていただきます。

細菌にとって、環境変化に呼応した遺伝子発現の調節は自らの生き残りを左右する重要な現象です。環境中における栄養素の欠乏、低温・高温、激しいpHの変化などへの適応に加え、生体内における貪食細胞あるいは補体・抗体といった抗菌性液性因子に対抗するための病原因子の発現が必須となります。菌は環境の変化、特に自身の存在環境における密度を適確に感知し、その濃度変化に応じて病原因子遺伝子の発現を巧妙に制御していることがわかってきました。細菌の産生するホルモン様物質

(autoinducer と呼ばれるものですが)、これを介した情報伝達機構としてクオラムセンシング(Quorum-sensing)が注目されています。“quorum” の意味は「(会議などの成立に必要な) 定足数」ですが、生体内で菌が自らの数が優位な状況になったということを感じ、病原因子の発現をいっせいに開始するシステムとして理解することができます。これはビブリオ属細菌 *Vibrio fischeri* の培養においてはじめて見つかってきましたが(1)、その後、緑膿菌をはじめとする多くの病原細菌が本システムを用いてバイオフィーム形成など多数の病原因子発現をコントロールしているという事実が明らかとなっています。

細菌のクオラムセンシング機構

次に緑膿菌を例に、細菌のクオラムセンシング機構について少しお話ししてみます。

緑膿菌のクオラムセンシング機構はおおきく I-遺伝子、R-遺伝子、およびターゲット遺伝子の3つの遺伝子より構成されています。I-遺伝子は autoinducer 合成酵素、R-遺伝子は転写活性化因子をコードしています。Autoinducer 合成酵素によりホモセリンラクトン(homoserine lactone: HSL) と呼ばれる

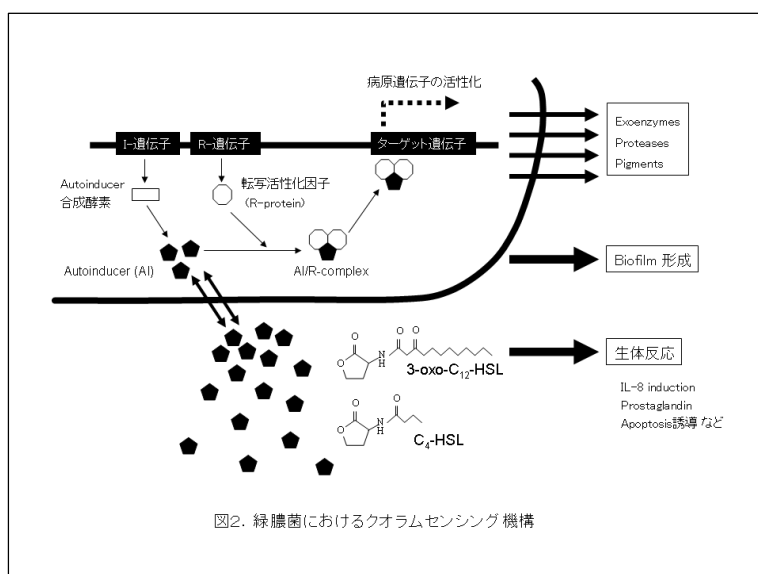


図2. 緑膿菌におけるクオラムセンシング機構

autoinducer が合成されま

す(図2)。本物質は細菌の外膜を自由に通過できる分子とされており、環境中の細菌濃度が低い場合には希釈され生物活性を示しません。ところが、細菌の増殖が進み環境中の菌密度が高まるに従い菌内外の autoinducer 濃度も高まり、これがある一定の閾値に達したとき、autoinducer と R-遺伝子産物(転写活性化因子)の結合が加速します。この複合体がターゲット遺伝子の転写制御領域に結合し、各種病原因子などターゲット遺伝子の発現を促進することになります。

緑膿菌はピオシアニンをはじめとする色素、バイオフィーム形成に重要な菌体外多糖(alginate)に加え、細胞・組織障害性に直接関係する各種菌体外毒素(エラスターゼ、プロテアーゼ、エクソトキシンなど)を産生することが知られており、これらが本菌感染症の発症病態に深く関わっています。そしてこれら病原因子の発現の多くがクオラムセンシング機構により制御されていることがわかってきました。緑膿菌では2つのクオラムセンシング機構が重要であり、それぞれ I-遺伝子、R-遺伝子および病原因子

遺伝子から構成されています。I-遺伝子産物である autoinducer 合成酵素によりそれぞれ 3-oxo-C₁₂-HSL、C₄-HSL が合成され、これが転写活性化因子に結合し、バイオフィーム形成、菌体外酵素、色素などの病原因子の発現を調節しています。

感染病態形成におけるクオラムセンシングの役割

次に、感染病態形成におけるクオラムセンシングの役割、特にバイオフィーム形成との関連から少しお話ししてみたいと思います。

クオラムセンシング機構の緑膿菌感染症発症病態への強い関与を示唆するデータが *in vitro* および *in vivo* 実験系において多数報告されています。緑膿菌による慢性気道感染症あるいはカテーテル感染症においては、感染部位におけるバイオフィーム形成が難治化・慢性化要因として重要です。特に本菌感染症におけるバイオフィーム形成には緑膿菌の産生する alginate と呼ばれる糖物質が重要な役割を果たしていることが知られており、その産生過程にクオラムセンシング機構が関与しています。1つの例として、緑膿菌の I 遺伝子の欠損により本菌のバイオフィーム形成が強く抑制されることが報告されています(2)。この報告によると、I 遺伝子を欠損した緑膿菌がつくるバイオフィームは、界面活性剤で容易に分解されることが示されており、この結果からバイオフィームの成熟におけるクオラムセンシング機構の重要性が強く示唆されています。緑膿菌のバイオフィーム形成とクオラムセンシング機構の関連に関してはまだまだ多くの疑問が残されていますが、臨床における緑膿菌感染症の重篤化・難治化のメカニズムを考える上で大変重要なテーマであると思われます。

バイオフィーム感染症治療の可能性

最後に、新しい感染症治療のターゲットとしてのクオラムセンシング機構の重要性、クオラムセンシング阻害剤によるバイオフィーム感染症治療の可能性についてお話ししてみたいと思います。

細菌のクオラムセンシング機構を modulate することにより感染症の病態を改善することはできないでしょうか。言い換えれば、本機能をブロックすることにより病原因子発現の抑制、あるいはバイオフィーム形成を阻止することはできないでしょうか。このコンセプトのもとに、いくつかの研究グループが autoinducer 類似物質をスクリーニングし、ある種の物質が細菌のクオラムセンシング機構を抑制する可能性があることが報告しています。また、オーストラリアに生息する藻類の一種が autoinducer 類似物質を産生し、これが細菌のクオラムセンシングに影響を与えるという結果を報告しています。これらの事実は、autoinducer 分子を介した真核生物と原核生物の相互作用が自然界の中で普遍的に生じてきた可能性を示す結果であり、大変興味深い知見であると思われます。

一方、既存の抗菌薬の中で“緑膿菌のクオラムセンシング機構に影響を与える薬剤は

ないだろうか”という疑問を検討する中で、ある種のマクロライド剤が本機構を強く抑制するという事実が明らかになっています(1, 2)。この知見に関してはすでにご存じの方も多いかと思いますが、「マクロライド剤がびまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症、特に慢性緑膿菌気道感染症に対しても優れた有効性を示す」という画期的な臨床研究に端を発する仕事であり(3)、現在、その臨床的有効性機序をめぐってマクロライド剤の生体側への作用と菌側への作用の両面から精力的な研究が展開されています。マクロライド剤によるクオラムセンシング抑制作用は、慢性緑膿菌気道感染症に対して有効性の確認されているアジスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシンにおいて認められていることが重要です(図3, 4)(4)。今後、クオラムセンシング機構の分子メカニズムの解明とともにマクロライド剤のクオラムセンシング抑制効果の作用機序の解析を通して、新しいバイオフィルム感染症治療薬として“クオラムセンシング抑制剤”の開発に向けた研究の展開が期待されます。

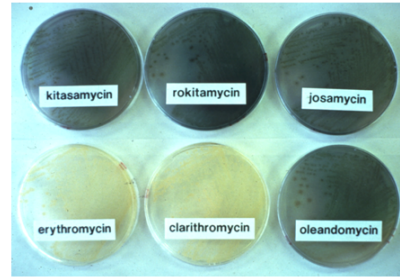


図3. 緑膿菌の色素産生に対するマクロライド剤の抑制効果

臨床的に慢性緑膿菌気道感染症に対して有効とされるエリスロマイシン、クラリスロマイシンにおいて強い色素産生抑制効果が観察されている。

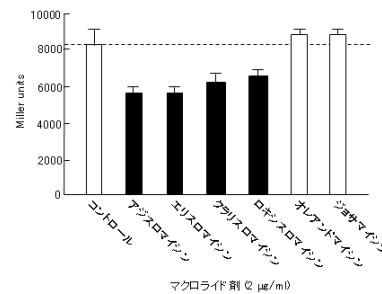


図4. 各種マクロライド剤の緑膿菌クオラムセンシング機構(lasI発現)に及ぼす影響

文 献

- (1) 舘田一博、石井良和、山口恵三：緑膿菌の Quorum-Sensing 機構－新しい感染症治療のターゲットとして－ 日本細菌学会雑誌. 59:543-549, 2004
- (2) Tateda, K., R. Comte, J. C. Pechere, T. Kohler, K. Yamaguchi, and C. Van Delden. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 45, 1930-3, 2001.
- (3) Kudoh, S., A. Azuma, M. Yamamoto, T. Izumi, and M. Ando. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1829-32, 1998.
- (4) Tateda, K., T.J. Standiford, J.C. Pechere, and K. Yamaguchi. Regulatory effects of macrolides on bacterial virulence: potential role as quorum-sensing inhibitors. *Current Pharmaceutical Design* 10, 3055-65, 2004.