

好中球

エリスロマイシンの好中球アポトーシスに及ぼす影響

太田伸男 稲村和俊 赤塚直子 青柳 優

はじめに

マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン (EM) の少量長期投与がびまん性汎細気管支炎や慢性副鼻腔炎などの慢性炎症において臨床的に高い有効性を示すことが報告されている^{1,2)}。しかし、その作用機序については、好中球機能の抑制と推測されているが、まだ不明な点が多い。近年、アポトーシスが炎症反応の制御において重要な役割を果たしていることが報告されているが、EMの好中球のアポトーシスとの関連についての検討は少ない^{3,4)}。この点を、明らかにするためにEMおよび他のマクロライド系抗生物質のヒト好中球アポトーシスに及ぼす影響について検討したので報告する。

対象と方法

- (1) 好中球の分離：健常人より得られたヘパリン加静脈血をモノポリ分離液（大日本製薬社製）にて比重遠心した。好中球を採取後、溶血操作にて赤血球を除去した。
- (2) 培養：分離して得られた好中球を $2 \times$

$10^6/\text{ml}$ に調節し、24穴マルチプレートにて培養した。培養液は、主に10%FCSを加えたRPMI1640を使用した。一定時間培養後、好中球を回収し、スメアを作製、乾燥固定した。

(3) アポトーシスの判定：各スメアをメイギムザ染色液にて染色し光学顕微鏡を用いて形態学的に判定した。DNAアガロースゲル電気泳動もあわせて施行した。

(4) 統計：統計はMann-Whitney検定によって解析を行った。

結果

好中球DNAのアガロースゲル電気泳動では、EMと好中球を混合培養することによってアポトーシスに典型的な所見であるラダーフォーメーションが認められた。(Fig. 1) 好中球のアポトーシスを促進するEMの濃度を検討したところ、好中球アポトーシスはEMの濃度依存性に促進され、EM (100mg/ml)でもっとも増強された。(Fig. 2)他の抗生物質の好中球アポトーシスに及ぼす影響について検討したところ、ロキシシロマイシン

Fig 1. Agarose gel electrophoresis.

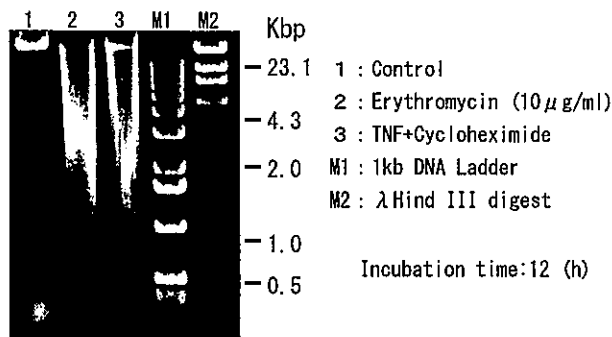
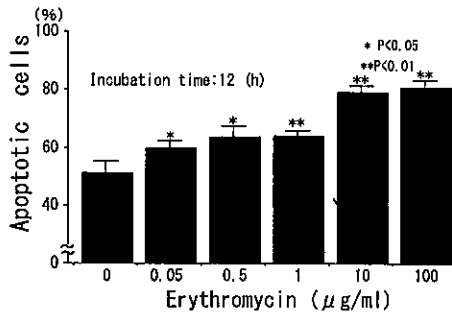


Fig. 2. Erythromycin concentrations and neutrophil apoptosis.

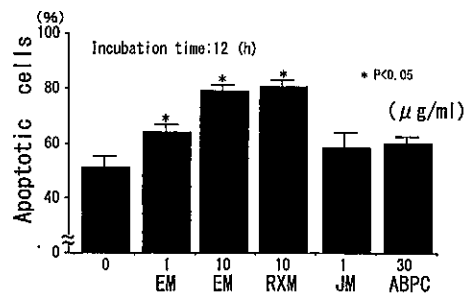


ではEMと同様にアポトーシスの増強が認められた。(Fig. 3)

考 察

EM少量長期投与によるDPBなどの慢性炎症における有効性の機序として、直接的な抗菌作用ではなく、抗炎症作用によるものであり、特に好中球機能の抑制によるものと推察されている¹⁻⁷⁾。今回の検討にて、好中球のアポトーシスはEMの濃度依存性に促進されたことから、EMの作用は各種好中球機能の抑制するだけでなく、好中球アポトーシスの促進によって局所の炎症を抑制している可能性が示唆された。好中球アポトーシスが促進されることによって、血管外に浸潤した好中球がマクロファージなどに貪食されやすくなり、その結果炎症反応の遷延化が回避され、炎症が抑制されると考えられる。EMと同様に14員環の構造をもつロキシシロマイシンにおいても好中球アポトーシスの促進効果が認められたが、同じマクロライド系でも16員環のジョサマイシンでは好中球アポトーシスの促進が認められなかった。これらの結果は、EMなどの14員環のマクロライドが臨床的に有効であることと関連しており興味深い。

Fig. 3. Effects of various types of antibiotics on neutrophil apoptosis.



文 献

- 1) KUDOH S., KIMURA H., *et al.* : Clinical effect of low-dose long-term macrolide antibiotics chemotherapy on diffuse panbronchiolitis. *Jpn. J. Thorac. Dis.* 22 : 254, 1984
- 2) SUZAKI H., SUGITA K., *et al.* : Effects of erythromycin on chronic sinusitis with diffuse panbronchiolitis. *Therapeutic* 11 : 29~31, 1990
- 3) SEDO F., TAKEI H., *et al.* : Modulation of neutrophil apoptosis by inflammation. *Jpn. J. Inflammation* 15 : 201~206, 1995
- 4) KADOTA J., SAKITO O., *et al.* : A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 : 153~159, 1993
- 5) SAVILL J. S., WYLLIE A. H., *et al.* : Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation. *J. Clin. Invest.* 83 : 865~875, 1898
- 6) OHTA N., TSAI J.-Y., SECCHI E. F., KADOR P. F., SATO S. : Neutrophils in galactose-fed dogs ; Suppressed apoptosis and increased adhesion to dog retinal capillary endothelial cells. *J. Diab. Comp.* 13 : 151~158, 1999
- 7) INAMURA K., OHTA N., FUKASE S., KASAJIMA N., AOYAGI M. : The Effects of Erythromycin on Human Peripheral Neutrophil Apoptosis. *Rhinology* 38 : 124~129, 2000