

シンポジウム 1 「新規マクロライド誘導体EM703の生物評価」

討議総括

砂塚敏明 大村 智

第11回マクロライド新作用研究会に引き続き、抗菌活性が全くなく、またモチリン様活性が減弱し、更にモノサイトのマクロファージへの分化誘導作用を特異的に増強する薬剤である新規12員環マクロライド誘導体EM703 (Fig. 1) を用いて、構造と活性の相関から様々な新作用の関連性を調べる目的で、エリスロマイシンA (EMA) で既に明らかにされている新作用について6施設の協力を得て生物活性試験を行った。

生物活性並びに測定をお願いした方々の氏名を以下に示す。

- 1) 気道上皮Cl⁻イオン輸送に対する影響 (近藤博士, 東京女子医大)
- 2) 細菌病原因子に対する作用 (館田博士, 東邦大)
- 3) TOP mRNAs翻訳系に及ぼす影響 (懸川博士, 城西国際大)
- 4) T細胞サイトカイン産生に及ぼす効果 (浅野博士, 昭和大)
- 5) ラット鼻粘膜上皮の粘液 (ムチン) 産生に対する作用 (清水博士, 三重大)
- 6) 肺線維芽細胞におけるTGF- β シグナル伝達に対する影響 (吾妻博士, 日本医大)

結 果

- 1) 気道上皮Cl⁻イオン輸送に関して、EM703はEMAと比べより強力にcAMP依存性イオントランスポートを抑制し、さらに同様にUTP刺激後の細胞内Ca²⁺流入をEMAより強く抑制し、それらの活性はEMAに比べ100~1000倍強力であった。
- 2) 緑膿菌に対する色素産生抑制作用, プロテアーゼ産生抑制作用, そしてquorum-sensing機

構に対する抑制作用に関して、EM703はEMAに比べ極めて弱いものであった。

- 3) TOP mRNAs翻訳系に及ぼす影響を調べたところ、EMAはBJAB細胞における翻訳系に対し全く影響を示さなかったが、EM703は翻訳因子をコードするmRNAsの翻訳をRPM同様に、選択的に阻害した。
- 4) T細胞サイトカイン産生に及ぼす効果を調べたところ、EMAはTh2細胞依存性の炎症反応のみを抑制したが、EM703はTh2細胞依存性の炎症反応のみならずTh1細胞依存性の免疫応答の発現調節作用を有していた。
- 5) ラットを用いた動物実験においてLPS刺激やアレルギー性炎症での鼻粘膜上皮の粘液 (ムチン) 産生をEM703 (10mg/kg weight) はCAMと同様、優位に抑制した。
- 6) 肺線維芽細胞においてSmad3のmRNA発現はTGF- β 添加により完全に消失したが、EM703の前投与により回復した。またマウスを用いたBLM肺線維症モデルにおいて、肺組織のSmad3のmRNA発現は顕著に減少したが、EM703の併用投与により回復した。EMAではいずれの場合も全く回復しなかった。

前回に報告したものと今回明らかになった生物活性を一覧表にまとめた (Table 1)。

以上のように、前回と今回の実験結果より抗菌活性およびモチリン様活性のいずれも有しない新規マクロライド誘導体EM703は、EMA以上に強力な抗炎症作用を有することが明らかになった。このことより、EMを中心とする14員環マクロライドの宿主細胞への作用が抗菌活性やモチリン様活性とは関連しないことを改めて確認できた。

興味有ることにEM703は、EMAと違い緑膿菌を

Fig. 1. Structures of erythromycin A, clarithromycin, and EM703

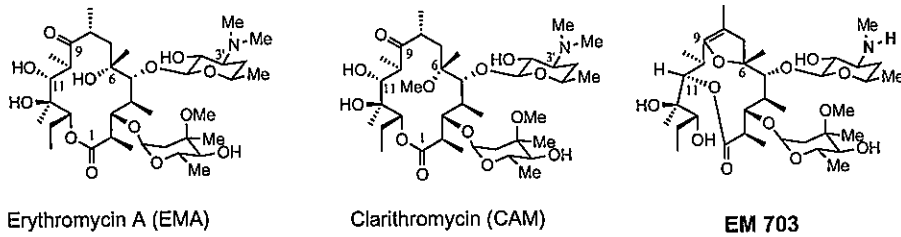


Table 1. Biological activities of erythromycin A derivatives.

	anti-bacterial	motilin	T-cell MΦ	IL-8 NF-κB	Cl ⁻ channel	TOP mRNAs	Th1/Th2	quorum sensing	mucus production	lung fibrosis	influenza virus
EM-A	++	+	+	+	+	-	-/+	+	+	+	+
CAM	++	-	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	+	+	+	n.d.
EM 201	-	++	++	n.d.	n.d.		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EM 703	-	-	+++	+	+++	+++	+/+	-	+	+	+

始め菌側への作用がほとんど消失しており、特異的に宿主側へ作用していた。従って、EM703を用いてマウスのDPBモデルでの効果を調べることにより、マクロライドによるDPBに対する作用機作の解明につながる事が期待される。

今後更に、EM703を用いて様々な生物活性を調べるとともに、EM703をリード化合物としてより優れた抗炎症作用を有する特異的な薬剤の創製を展開していきたい。