

# 学位論文抄録

Quorum sensing 阻害物質による緑膿菌の病原性制御  
(Suppression of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence by Quorum-Sensing Inhibitor)

右山 洋平

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器病態学

指導教員

興梠 博次 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器内科学

## 学位論文抄録

[ 目的 ] 緑膿菌は日和見感染症の代表的な原因菌であり、再発や慢性化、多剤耐性化のために難治性となることも多く、新たな治療戦略の開発が必要である。緑膿菌をはじめとしたグラム陰性菌の多くは *N*-acyl homoserine lactones (AHL) を介する Quorum sensing 機構を用いて病原因子の発現を制御しており、近年、この Quorum sensing 機構が治療ターゲットとして注目されている。本研究では、AHL 分解酵素 AiiM が、緑膿菌の病原性に及ぼす効果について検討を行った。

[ 方法 ] プラスミド pMJT1 に *aiiM* 遺伝子を組み込み、AiiM をアラビノースで誘導できるベクターを作製した。このプラスミドベクターを用いて、緑膿菌標準株 *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 の形質転換を行い、*in vitro* における AHL 濃度、毒素の産生、細胞障害性を測定した。さらに、SPF マウス (ddY 系、6 週齢、雄) に、緑膿菌:  $1.0 \times 10^7$  cfu/mouse を気管内投与し、急性肺炎モデルを作製した。このモデルにおけるマウスの生存率、各臓器の生菌数、肺病理組織、ならびに気管支肺胞洗浄液中のサイトカインについて、コントロール株 (PAO1/pMJT1) 感染群と *aiiM* 遺伝子導入株 (PAO1/pMJT1-*aiiM*) の感染群とで比較を行った。

[ 結果 ] PAO1/pMJT1-*aiiM* の培養上清中に含まれる AHL 濃度は、コントロール株よりも減少していた。同様に、ピオシアニンやエラスターゼの産生、肺胞上皮細胞株 (A549 細胞) への障害性も、PAO1/pMJT1-*aiiM* において有意に低下していた。マウス急性肺炎モデルでは、コントロール株の感染群では 72 時間以内にほぼ 100% のマウスが死亡したのに対し、PAO1/pMJT1-*aiiM* 感染群では 7 日後の死亡率が 25% 程度であり、生存率が大幅に向上していた。PAO1/pMJT1-*aiiM* 感染群は、コントロール株感染群と比較して肺障害が軽度であり、気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカインも低い傾向が見られた。感染 24 時間後の肺内の生菌数は両群で明らかな差はなかったが、脾臓や血液中から検出される生菌数は PAO1/pMJT1-*aiiM* 感染群で有意に少なくなっていた。

[ 考察 ] AiiM は緑膿菌菌体に対する直接的な抗菌作用は少ないため、感染早期のマウスの肺内生菌数には大きな違いが出なかったと推測された。しかし、AiiM によって緑膿菌の毒素産生が抑制されることで肺障害が軽減し、肺炎から続発する菌血症が抑制され、感染をより生体の負担の少ないものにすることで生存率の向上につながったと考えられた。

[ 結論 ] AiiM は緑膿菌の AHL 濃度を低下させることで Quorum sensing 機構を障害し、病原因子の産生を抑制した。AiiM によってマウス気道感染における緑膿菌の病原性を大きく低下させることができ、難治性の緑膿菌感染症に対する新たな治療法への応用が期待できる結果であった。