

162 DEL-1が繋ぐ口腔の細胞間ネットワーク機構解明	前川 知樹
------------------------------	-------

【目的】 Developmental endothelial locus-1 (DEL-1) は、主に血管内皮細胞および破骨細胞・骨芽細胞に産生が認められる分子であり、骨代謝や幹細胞に対する作用や制御性T細胞の誘導等、多彩な機能をもつ。また DEL-1 は炎症や老化に伴い減少傾向を認めることから、抗加齢効果を発揮している可能性も高い。これら多機能の DEL-1 を生体内に誘導することが可能となれば、加齢性疾患や骨破壊性疾患および再生領域に与える影響は大きい。そこで、加齢とともに増加する歯周炎と肺炎の2つの粘膜疾患と加齢性黄斑症を対象として、マクロライド系抗菌薬のエリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンが与える影響を DEL-1 に着目して解析を行うこととした。さらに、マクロライド系抗菌薬の耐性菌誘導に対する対策として抗菌作用を除去したエリスロマイシン改変体を使用することで、耐性菌を生じない DEL-1 誘導法による骨代謝関連疾患治療法の可能性および加齢に関係する疾患への展開ができないか検討することとした。

【方法】 野生型および *Del1*^{-/-}マウスの若齢および老化マウス (77 週齢) を用い、歯周炎、肺炎および加齢性黄斑症をモデルとして、マクロライド系抗菌薬の DEL-1 誘導能について検証した。歯牙に絹糸を9日間結紮することで炎症と骨吸収を引き起こす歯周炎モデルを使用した。肺炎は LPS の気管内噴霧によるモデルを作製し、肺炎誘導後の組織再生を組織免疫染色によって解析した。加齢性黄斑症は若齢および老化マウスの眼球の遺伝子発現および組織切片から評価を行った。

【結果】 エリスロマイシン、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンは血管内皮細胞、マウス歯周組織、肺組織および骨芽細胞において DEL-1 の発現を上昇させることが明らかになった。さらに、歯周炎モデルマウスにおけるマクロライド系抗菌薬投与の結果から、マクロライド系抗菌薬は DEL-1 依存的に好中球の遊走抑制および破骨細胞への分化抑制や骨・組織再生能を発揮していることが明らかとなった。特に老齢マウスの歯周組織において、マクロライド系抗菌薬による老化細胞の減少と破骨細胞の減少が認められた。さらに抗菌作用活性を改変したエリスロマイシン (ERM523) においても破骨細胞と炎症抑制作用がみられた。骨芽細胞においては、マクロライド系抗菌薬による骨のジュールの形成促進と、破骨細胞においては破骨細胞分化抑制と吸収活性の抑制が認められた。加齢性黄斑症においては、マクロライド系抗菌薬の投与により、ドルーゼンの形成の減少とそのマーカーである ApoE および C5 の発現の減少が認められた。さらに、網膜上皮細胞へマクロライド系抗菌薬を添加すると、2つのマーカーの発現減少と IL-17 によるマーカーの上昇が抑制された。この結果から、炎症および骨吸収抑制作用と、老化細胞の除去に伴う組織再生能力を期待したマクロライド系抗菌薬のドラッグリポジショニングの可能性が示唆された。

マクロライド系抗菌薬による DEL-1 の誘導と組織再生への展開

