

に影響を与えたものは少なく、in vitro 検討の結果とは大きく異なるものであった。これは、手術を受けた直後の患者は過凝固状態になることや、止血・凝固に重要な役割りを果たしている血管内皮の機能が、in vitro の実験系では存在しないこと、実験系における結果は単純な条件下での一面に過ぎないことなどが原因と考えられた。

(九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 神田橋 忠)

III

マクロファージ RAW264.7 における *Streptococcus mutans* における TNF- α および IL-1 β 産生経路

Tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β expression pathway induced by *Streptococcus mutans* in macrophage cell line RAW 264.7. Mol Oral Microbiol. 2012; 27(3): 149-59.

グラム陰性菌である *Streptococcus mutans* は虫歯の主要な病原因子であり、血流に入るとしばしば全身性の亜急性心内膜炎を引き起こすといわれている。しかしながら、*Streptococcus mutans* がそのような病気の原因となる正確な機序はよくわかっていない。本研究では、その原因となる機序を明らかにするために、*Streptococcus mutans* によって誘導される炎症性サイトカインである tumor necrosis factor- α (TNF- α) および interleukin-1 β (IL-1 β) の産生経路を real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) および enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) によって検討した。その結果、*Streptococcus mutans* は TLR2, TLR4 を介して MAPK および NF- κ B を活性化し、TNF- α , IL-1 β の産生を誘導している可能性が示された。本結果から、口腔内感染だけではなく、心内膜炎のような非口腔感染における *Streptococcus mutans* およびその宿主細胞への作用による免疫反応に対して多くのことが明らかとなった。今後は TLR を介した MAPK シグナル経路にかかわるキナーゼの役割を解明することで、*Streptococcus mutans* の感染機序の解明が進むと考えられる。

まとめ：*Streptococcus mutans* は TLR2, TLR4 を介して MAPK および NF- κ B を活性化し、TNF- α , IL-1 β の産生を誘導する。

SIRT3 依存性の脱アセチル化はアセトアミノフェン誘発肝障害を悪化させる

SIRT3-dependent deacetylation exacerbates acetaminophen hepatotoxicity. EMBO reports. 2011; 12: 840-6.

ミトコンドリアに豊富に存在する脱アセチル化酵素 SIRT3 は酸化還元などの過剰ストレスに逆らい保護を促進することが知られている。さらに、酸化還元ストレスによる SIRT3 の減少は、絶食またはカロリー制限によって増大されることが知られている。APAP は薬物性肝障害を起こす薬物として知られている。APAP の有毒な代謝物質である N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) は、用量依存的に肝臓グルタチオンを枯渇する。そして非抱合型の NAPQI は酸化性ストレス、ミトコンドリア破壊、肝毒性が原因によりシステイン残基と結合することが報告されている。N-アセチルシステインを用いた治療法はあるが、APAP 誘発性肝障害 (AILI) に対する効果については不明な点が多く、有力な代替治療は存在していない。NAPQI はリジン残基に結合するにもかかわらず、この相互作用の機能的な影響はあまり検討されていない。本研究では、アセチル化によってリジン残基の占有率が NAPQI 結合にどのように影響するか検討し、リジン残基のアセチル化が AILI の病態を改善するかについて検討を行った。その結果、ミトコンドリアのアルデヒドデヒドロゲナーゼ (ALDH) 2 に対する Lys377 位置での SIRT3 依存的なアセチル化により、NAPQI 結合量の減少が確認された。

まとめ：ミトコンドリア ALDH2 の Lys377 位置での SIRT3 依存的なアセチル化により NAPQI の結合性が減少した。

虚血心筋に対する選択的 COX-2 および非選択的 COX 阻害薬の効果

Effects of selective cyclooxygenase-2 and non-selective COX inhibition on ischemic myocardium. J Thorac and Cardiovasc Surg 2010; 140(5): 1143-52.

選択的 COX-2 阻害薬は心筋梗塞などの有害な心血管イベントのリスクを増大するといわれている。また、細胞培養における COX-2 阻害は血管新生を減少させるという報告がある。一方で、冠血管側副の発達は冠動脈閉塞後の心筋傷害のリスクを減

少させることに関係すると考えられている。慢性心筋虚血モデルでの側副血行の発達において、非選択的 COX 阻害薬と選択的 COX-2 阻害薬の作用を検討した。選択的 COX-2 阻害薬が血管新生に負の影響を与える、また側副血行に依存する心筋灌流を減少させるという仮説をたてたうえで、検討を行った。側副血行に依存した心筋血流量は減少しなかった。しかし、血管新生に必須である内皮型 NO 合成酵素や、血管内皮増殖因子(VEGF)、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)の発現は減少した。

また、選択的 COX-2 阻害薬である celecoxib 投与により、酸化ストレスの増加やアポトーシスの促進に関わる JNK の発現の増加が確認された。

まとめ：選択的 COX-2 阻害薬である celecoxib 投与により、酸化ストレスの増加やアポトーシスの促進に関わる JNK の発現が増加する。

(大阪薬科大学循環病態治療学 井尻 好雄)