



平成28年11月25日
新潟大学

肺炎球菌は自殺することでヒトの免疫系を悪用し、 肺に傷害を与えることを世界で初めて明らかにしました — 肺炎の予防法や治療法の開発につながる可能性 —

歯学部の土門 久哲 助教（主任教授 寺尾 豊 副学部長）らは、肺炎球菌が感染した際に肺組織が傷害されるメカニズムを世界で初めて明らかにしました。本研究を基盤とし、肺炎の予防法や治療法の開発につながる可能性が考えられます。本研究成果の詳細は、2016年11月28日(月)に英国科学誌「Scientific Reports」で公表されました。

【本研究成果のポイント】

- 肺炎球菌は自殺することで、内包する毒素を漏出させる
- 漏出した毒素が、免疫細胞である好中球を細胞死させる
- 細胞死をした好中球から、エラスターゼと呼ばれるヒトの酵素が漏れ出す
- ヒトの防御因子であるエラスターゼが肺組織を傷害し、さらに免疫機構の攪乱も引き起こす
- 肺炎球菌の毒素やエラスターゼをターゲットにすることで、肺炎の予防や治療につながる可能性が示唆された

I. 研究の背景

我が国では肺炎による年間死亡者が約12万であり、死因の第3位となっています。肺炎による死亡率は高齢者ほど高く、肺炎による死亡者の95%を65歳以上が占めます。これからの時期に流行が予測されるインフルエンザに感染した場合、同時に肺炎球菌による肺炎にも罹患しやすく、また、重症化しやすいことも知られています。高齢社会を迎えた今日において、肺炎を予防することは重要な課題です。

肺炎球菌に感染し肺炎が重症化すると、肺が傷害を受けます。これまでに、そのメカニズムとして、生体側の過剰な免疫応答による傷害、および肺炎球菌の保有する毒素による傷害の2つが考えられていました。しかしながら、その両者の関係については明らかになっていませんでした。

II. 研究の概要

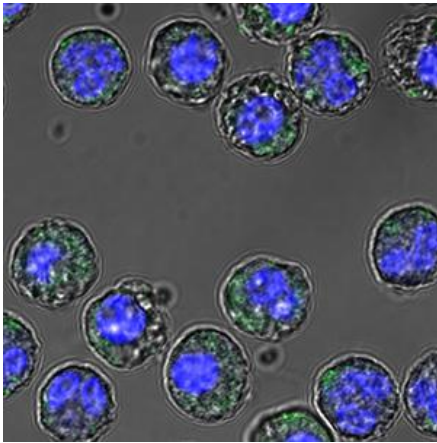
肺炎球菌は細菌内部にニューモリシンと呼ばれる毒素を持っていますが、その毒素をヒトに向けて放出するポンプ装置を持っていません。本研究では、まず、細菌が自殺することで毒素を外へ漏出させることを示しました。次いで、細菌毒素が直接的に肺を傷害する可能性を考え、肺胞上皮細胞に作用させました。しかしながら、本毒素は肺胞上皮細胞に対する傷害作用



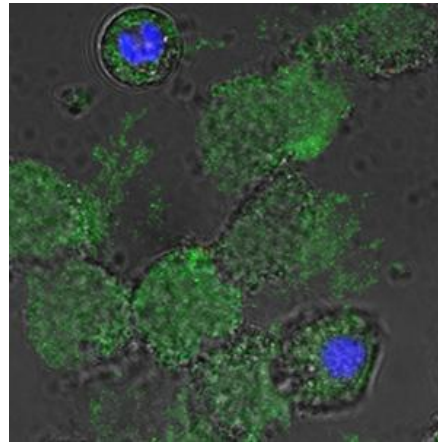
がほとんどありませんでした。そこで、ニューモリシンは肺胞上皮細胞ではなく、肺に浸潤した免疫細胞である好中球をターゲットにしているのではないかと仮説を立てました。ニューモリシンを好中球に作用させると細胞膜を融解し、エラスターゼと呼ばれる酵素を漏出させることが明らかとなりました（図1）。

好中球エラスターゼは、本来は好中球内部に存在し、細菌など異物の分解、消化に関与する重要な生体防御因子の一つです。しかしながら、このエラスターゼが過剰に分泌されることにより、肺組織を傷害してしまうことを推察しました。そこで、肺胞上皮細胞にエラスターゼを作用させると、細胞間の接着がバラバラになり、剥離する様子が観察されました（図2）。また、エラスターゼをマクロファージに作用させると、異物を飲み込む作用（貪食作用）が阻害されることも明らかとなりました。しかも、肺炎球菌は、エラスターゼに殺菌されないタイプの細菌であることも示されました。

図1. ニューモリシンにより好中球から漏出するエラスターゼ（緑色）

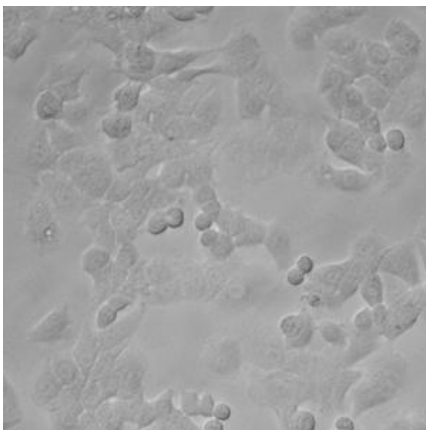


通常の好中球

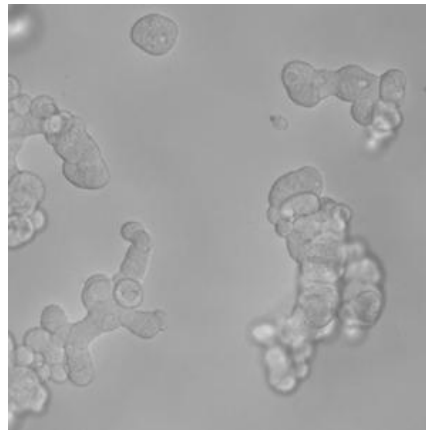


ニューモリシン作用群

図2. エラスターゼにより培養プレートから剥離する肺胞上皮細胞

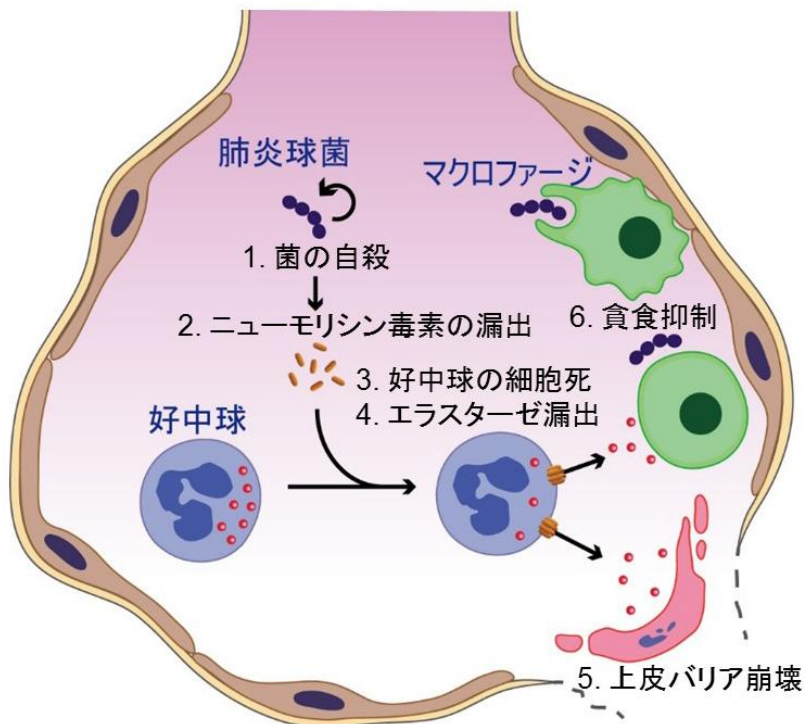


通常の肺胞上皮細胞



エラスターゼ作用群

図3. 肺炎球菌による肺傷害メカニズム



Ⅲ. 研究の成果

肺炎球菌は自殺することで菌体からニューモリシンと呼ばれる毒素を放出し、好中球を攻撃してエラスターゼを細胞外に漏出させます。エラスターゼは肺胞上皮によるバリアを崩壊させるとともに、マクロファージによる貪食作用を阻害することにより、さらなる感染拡大および肺組織傷害を達成することが判明しました（図3）。

Ⅳ. 今後の展開

肺炎球菌は、自己溶菌によるニューモリシン放出に始まり、好中球の細胞死とエラスターゼの漏出を経て肺組織傷害および感染拡大をします。今後は、これら各ステップに対する阻害剤を探索し、肺炎の新たな治療法の発見に向けて研究を行う予定です。肺炎に対する年間の国民医療費は3,000億円以上と試算されています。肺炎研究により将来的な医療費の削減はもちろん、患者さんの症状軽減にも寄与し、社会的な貢献を果たすことを目標としています。

Ⅴ. 研究成果の公表

本研究成果は、英国のオンライン学術誌「Scientific Reports」（ネイチャー・パブリッシング・グループ）（IMPACT FACTOR 5.228）のオンライン速報版で公開されました。（公開日時：2016年11月28日（月）午後7時（日本時間））

【本件に関するお問い合わせ先】

新潟大学 大学院医歯学総合研究科（歯学部）

微生物感染症学分野 助教 土門 久哲（どもん ひさのり）

E-mail: hisa-domon@dent.niigata-u.ac.jp