

2020年8月7日

新潟大学

DEL-1 を介したエリスロマイシンの抗炎症メカニズムを解明 — エリスロマイシンによる肺炎や歯周炎の治療エビデンスを構築 —

新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センターの前川知樹准教授（新潟大学研究推進機構・研究教授）と前田健康教授および同研究科微生物感染症学分野の寺尾豊教授、歯周診断・再建学分野の多部田康一教授らは、京都薬科大学、米国ペンシルベニア大学、ドイツドレスデン工科大学との国際共同研究において、抗生物質の一つであるマクロライド系抗菌薬・エリスロマイシンが、抗炎症作用をもつ DEL-1 を誘導し、肺炎と歯周炎を制御することを明らかにしました。

本研究成果は、文部科学省科学研究費補助金・基金、武田科学振興財団、中島記念国際交流財団、日本歯周病学会シーズ育成若手研究助成、千里ライフサイエンス振興財団の支援を受けて、国際学術誌 JCI Insight 誌に 2020 年 8 月 6 日（米国東部時間）に公開されました。

【本研究成果のポイント】

- 肺炎は日本人の死因の第 3 位であり、歯周炎は成人の多くが罹患している
- マクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンが肺炎や歯周炎の治療に頻用されている
- エリスロマイシンは肺や歯肉に炎症を抑える効果をもつ DEL-1 を誘導し、肺炎や歯周炎を制御している
- 適正なエリスロマイシンの使用や DEL-1 を誘導する薬剤開発への応用が期待される

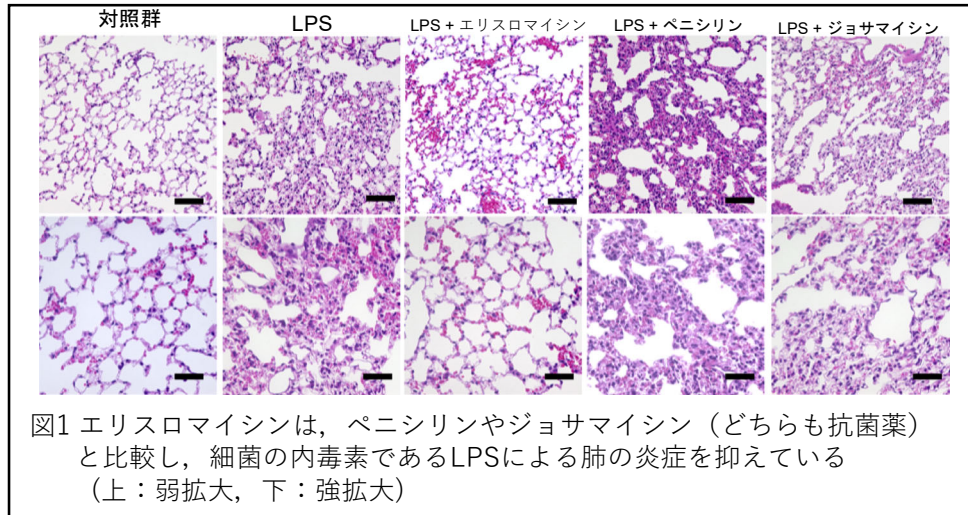
I. 研究の背景

マクロライド系抗菌薬の一つであるエリスロマイシンは、抗菌作用とともに免疫の調整や炎症を抑える作用を持つとされており、肺炎や歯周炎などの粘膜疾患治療に対して頻用されています。また新型コロナウイルス（COVID-19）においてもマクロライド系抗菌薬の効果を示した臨床報告がいくつかなされています。ところが、マクロライド系抗菌薬がどのように炎症抑制作用を発揮しているのかは不明な点が多く、頻用による抗生物質が効きにくい耐性菌の増加が問題となっていました。

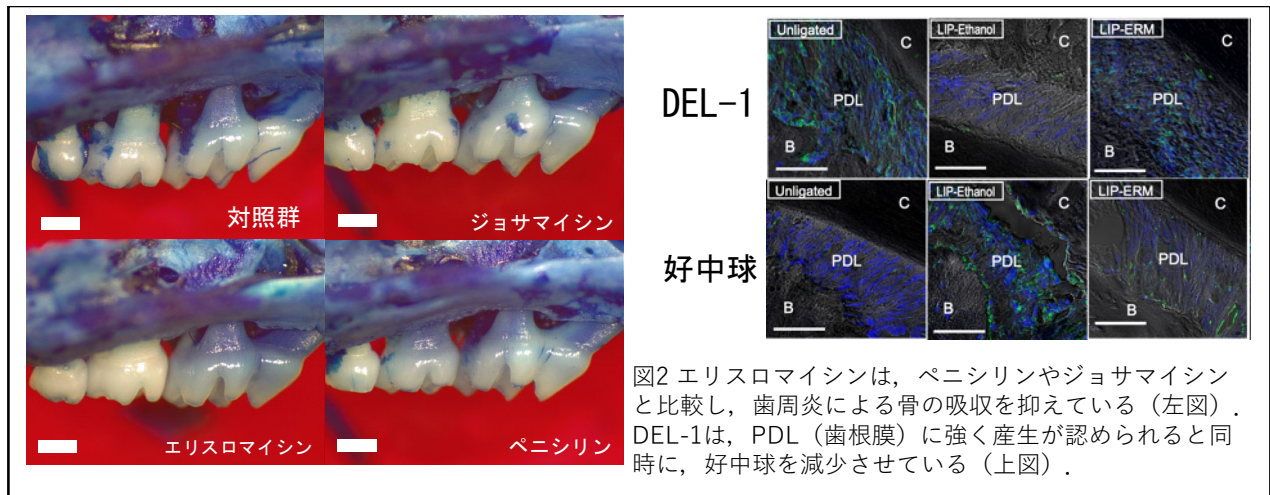
II. 研究の概要と成果

本研究で、前川准教授らの研究グループは、マクロライド系抗菌薬であるエリスロマイシンを血管内皮細胞に添加すると、抗炎症分子である DEL-1 を誘導することを発見しました。DEL-1 は、好中球を制御することで炎症を抑える機能を持つ分子です。同研究グループはこれまでに、肺炎や歯周炎の共通な病態増悪因子が好中球であることを明らかにしています。そこで、エリスロマイシンが肺および歯肉で DEL-1 を誘導し炎症を抑えているのではないかと考えました。

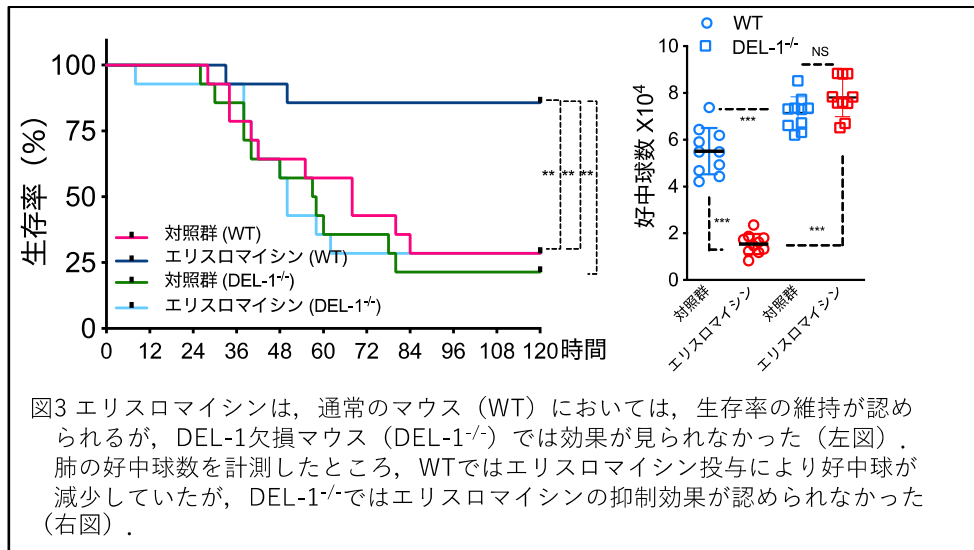
肺炎を実験的に起こしたマウスにエリスロマイシンを投与すると、エリスロマイシン投与群では DEL-1 の産生が認められるとともに、好中球の減少および肺胞の形態維持が認められました (図 1)。さらに、マウスに致死性の肺炎を起こしたモデルにおいては、エリスロマイシン投与により生存率が上昇することが明らかになりました。生存率維持に必要な濃度は、抗菌薬として適切な濃度のおおよそ 5 分の 1 であることもあわせて示しました。



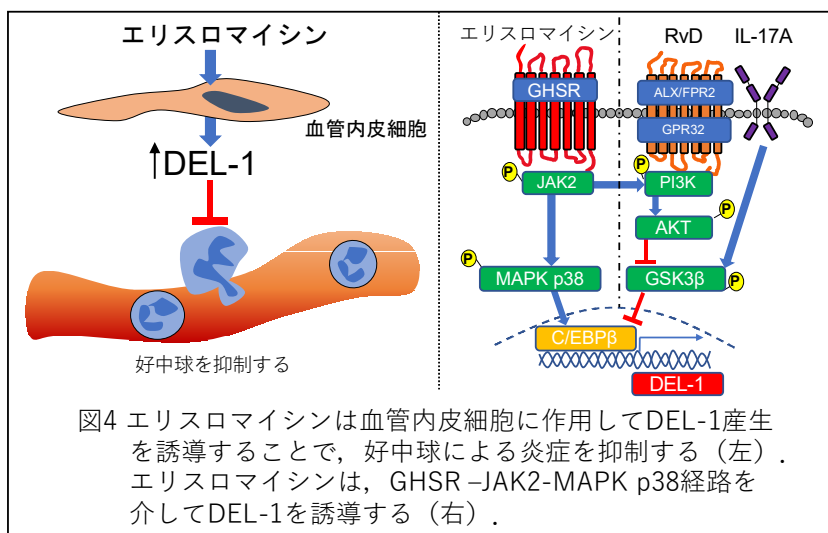
続いて、歯周炎を引き起こしたマウスにエリスロマイシンを投与した結果、歯肉の炎症が抑えられていました。歯周炎は、歯を支える骨も溶かすことで歯を失う原因となりますが、エリスロマイシンは骨の吸収も抑制していました。さらに、歯肉と骨を詳しく調べてみると、歯のまわりの靭帯である歯根膜に、DEL-1 の産生と好中球の減少が認められました (図 2)。



さらに、これらの炎症抑制作用がエリスロマイシンによる DEL-1 誘導によって発揮されているものなのかを検討するために、DEL-1 を産生しない DEL-1 欠損マウスを用いて同様な実験を行いました。すると、DEL-1 欠損マウスでは、エリスロマイシンによる肺炎や歯周炎を抑える効果が認められませんでした。また、DEL-1 欠損マウスに作製した DEL-1 を接種すると、炎症抑制効果が発揮されることが明らかになりました。つまり、エリスロマイシンは DEL-1 を生体内に誘導することで、好中球を主体とした炎症を抑えていることが示されました (図 3)。



続いて、研究グループはどのようにエリスロマイシンが細胞に作用して DEL-1 を誘導しているのかを調べました。これまでに DEL-1 の誘導物質としてオメガ 3 脂肪酸のレゾルビン (RvD) およびステロイドホルモンである DHEA が同定されており経路も明らかとなっていました (Maekawa T. *Nat Commun*, 2015, Ziogas A, Maekawa T. *J Immunol*, 2020)。しかしながら、エリスロマイシンがもつ DEL-1 誘導能はこれらより約 3 倍強いものであったために、異なる DEL-1 誘導経路の可能性があると考えました。そこで、研究グループが血管内皮細胞のエリスロマイシン作用候補受容体を網羅的に検索したところ、エリスロマイシンは **Growth hormone secretagogue receptor (GHS 受容体)** に作用することを新規に見出しました。GHR 受容体下流の細胞内部の経路を解析すると、エリスロマイシンは、GHS 受容体を介し、JAK2-MAPK p38 経路を活性化することで、DEL-1 の産生を誘導していることが明らかになりました (図 4)。



III. 今後の展開

本研究により、エリスロマイシンの免疫調節作用や炎症を抑制する新たなメカニズムが解明されました。この成果は、抗炎症作用を期待したエリスロマイシンの使用に関しての治療エビデンスを提供することとなり、今後は免疫炎症作用のみを誘導できる適正な濃度使用によって、耐性菌の減少につながることを期待されます。さらに、本研究における DEL-1 誘導機構の解明により、DEL-1 誘導による炎症抑制作用のみを有する新規薬剤の開発につながることもあわせて期待されます。

IV. 研究成果の公表

これらの研究成果は、2020年8月6日（米国東部時間）、JCI Insight 誌に掲載されました。

論文タイトル（英文）：Erythromycin inhibits neutrophilic inflammation and mucosal disease by upregulating DEL-1

論文タイトル（和訳）：エリスロマイシンは DEL-1 を誘導することで好中球性炎症と粘膜疾患を制御する

著者：Tomoki Maekawa*, Hikaru Tamura, Hisanori Domon, Takumi Hiyoshi, Toshihito Isono, Daisuke Yonezawa, Naoki Hayashi, Naoki Takahashi, Koichi Tabeta, Takeyasu Maeda, Masataka Oda, Athanasios Ziogas, Vasileia I. Alexaki, Triantafyllos Chavakis, Yutaka Terao[‡] and George Hajishengallis[‡]

*corresponding author

‡co-senior authors

doi: [10.1172/jci.insight.136706](https://doi.org/10.1172/jci.insight.136706)

<https://insight.jci.org/articles/view/136706>

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

高度口腔機能教育研究センター

准教授 前川 知樹

E-mail : maekawa-t@dent.niigata-u.ac.jp