

植物成分のヒノキチオールで肺炎球菌による肺炎を治療 — 新潟大学院生らが報告、薬剤耐性菌にも効果 —

新潟大学大学院医歯学総合研究科の磯野^{としひと}俊仁歯科医師(大学院生)と土門^{ひさのり}久哲准教授・寺尾豊教授らは、植物成分のヒノキチオールで、肺炎球菌(耐性菌を含む)による肺炎を治療できることをマウスモデルにおいて明らかにしました。本研究成果は、米国オンライン科学誌 PLOS ONE に掲載されました(米国東部時間 2020年10月15日・日本時間10月16日)。

【本研究成果のポイント】

- 新型コロナウイルス感染症を除いても、肺炎による毎年の国内死者は10万人以上。
- その一因として、抗生物質が効きにくい薬剤耐性肺炎球菌の増加があげられる。
- 植物成分であるヒノキチオールは、試験管内で薬剤耐性肺炎球菌を含む様々な肺炎球菌株に対して殺菌作用を示す一方、細胞への傷害性等の副作用は認められなかった。
- ヒノキチオールは、マウス肺炎モデルにおいて体内の肺炎球菌を殺菌し、さらに肺組織の病的な炎症や損傷を抑制する治療効果も発揮した。

I. 研究の背景

新型コロナウイルス感染症による肺炎で、国内死者は1600人を超えています。しかし、新型コロナウイルスの出現以前から、肺炎は日本人の死因の第3位であり、昨年は13万人以上が亡くなりました。主な肺炎の原因細菌は肺炎球菌ですが、抗生物質の頻用が一因となり、年々、抗生物質が効きにくい耐性菌が増加しています。抗生物質は細菌感染症の特効薬であるため、耐性菌の増加は肺炎の治療において大きな障害となってきています。私達の研究室では、肺炎の重症化メカニズム、およびその予防・治療法について研究しています。そして昨年、佐渡市の木である「アテビ(ヒバ・ヒノキアスナロ)」などの植物から採取されるヒノキチオールが、試験管内で肺炎球菌(耐性菌を含む)を殺菌することを報告しました。

本研究では、マウスを用いた生体の肺炎モデルにおいて、ヒノキチオールが肺炎球菌(耐性菌を含む)を殺菌できるのか、さらには肺炎の炎症等を緩和して治療に繋げる効果があるのかを解析しました。

II. 研究の概要と成果

「肺炎」は新型コロナウイルスとともに着目を浴びていますが、原因となる微生物は一種類ではありません。「肺」に肺炎球菌等の細菌や各種ウイルスが感染し、次いで肺組織の破壊や「炎症」が引き起こされる二段階のステップを経て発症します。本研究では、ヒノキチオール製の肺炎球菌(耐性菌を含む)に対する殺菌作用、ならびに生体の組織傷害・炎症を抑制する作用の二系統の治療効果について調べました。

① ヒノキチオールによる肺炎球菌の殺菌作用

はじめに、マウスに肺炎球菌(耐性菌を含む)を感染させ、その後ヒノキチオールを投与し、生体内での殺菌作用を調べました。先行研究において、試験管内では1 µg/mLのヒノキチオールで肺炎球菌(耐性菌を含む)に殺菌作用を示すこと、500 µg/mLまでは培養細胞に傷害性(毒性・副作用)を示さないことを明らかにしています。そこで、この先行研究をもとに、マウス体重比で約15 µg/g(500 µg/匹)のヒノキチオールを肺炎球菌感染マウスに投与しました。肺胞中の肺炎球菌数を培養法にて算定したところ、ヒノキチオール投与により、約80%の菌数減少を認めました(図1)。次いで、ヒノキチオール投与群の肺組織を顕鏡したところ、感染細菌を示す濃紫色の塊状沈着が減少していました(図2)。また、肺炎球菌感染マウスと比較し、肺傷害および炎症の著明な減少も観察されました(図2)。以上の結果から、マウス肺炎モデルにおいても、ヒノキチオールは肺炎球菌(耐性菌を含む)に殺菌作用を発揮することが示されました。それに加え、肺組織の損傷や炎症を抑えることも示されました。

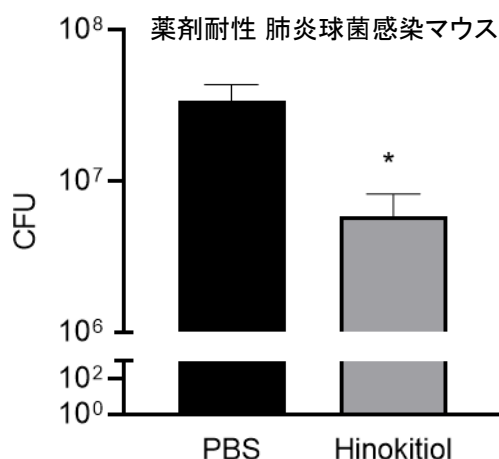


図1 ヒノキチオールによる肺炎球菌の殺菌作用

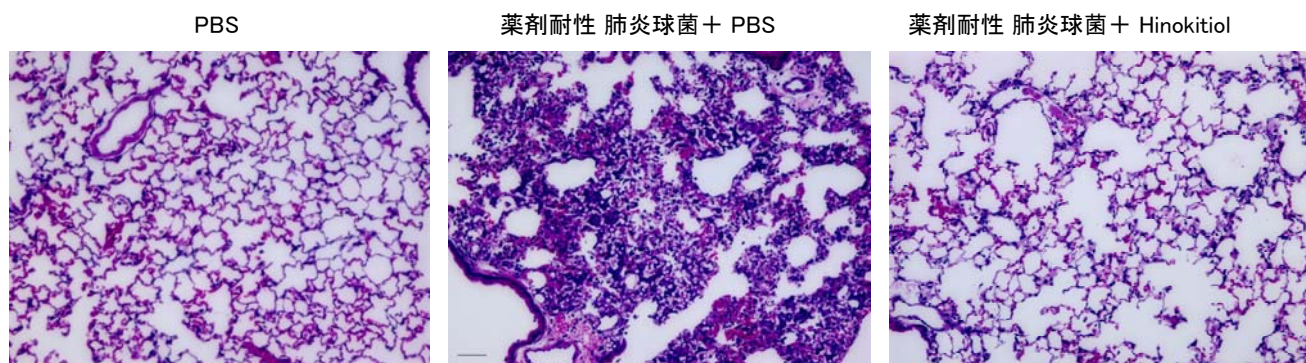


図2 肺炎球菌による肺炎に対するヒノキチオールの治療効果(論文データより一部を抜粋)

②-1 ヒノキチオールによる肺組織の傷害抑制作用

病原微生物が肺に感染しても、それだけで肺炎は発症しません。感染に伴い、肺組織に自己傷害や病的な炎症等が生じることで引き起こされます。次の実験では、肺炎球菌の感染時に免疫細胞から漏出し、自己組織への傷害作用を呈すエラスターゼ(生体内の酵素の1つ。本来は免疫細胞内でのみ働く。細胞外へ漏れた場合は、自己組織を傷つけてしまう)の分布を蛍光顕微鏡で観察しました。図3で示すように、肺炎球菌感染マウスの肺胞では、細胞核(青色)の周囲に多量のエラスターゼ(緑色)の分布、すなわち「細胞外への漏れ」が検鏡されました。一方、ヒノキチオール投与群では、エラスターゼ(緑色)の「細胞外への漏れ」の抑制が認められました。さらに肺における酵素活性測定から、ヒノキチオール投与にて「細胞外へ漏れた」エラスターゼの活性が約90%減少することも定量されました。以上の結果から、マウス肺炎モデルにヒノキチオールを投与すると、エラスターゼ依存性の肺組織傷害を抑制することが示唆されました。

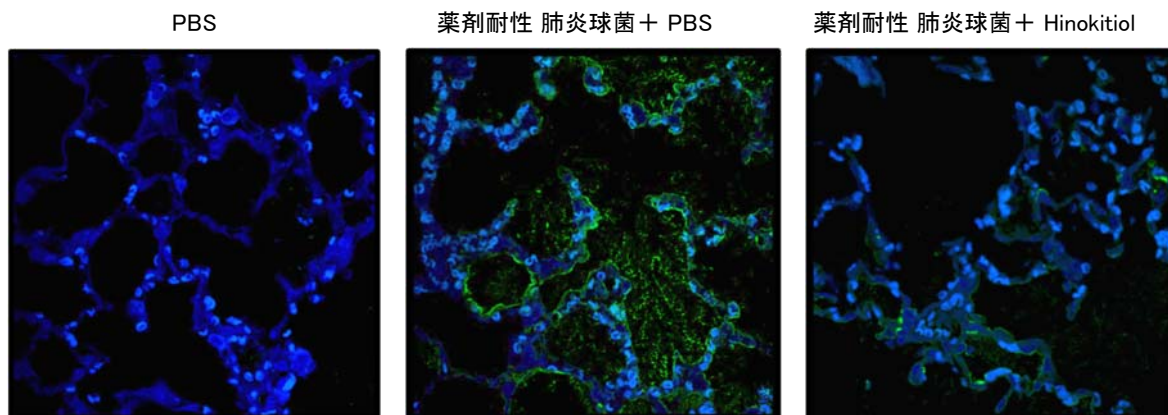


図3 ヒノキチオールによる肺組織の傷害抑制作用(論文データより一部を抜粋)

②-2 ヒノキチオールによる肺組織の炎症抑制作用

肺炎が重症化する要因として、病原体の感染により炎症が過剰に引き起こされ、自己組織を傷害することも推察されています(新型コロナウイルス感染症における重症肺炎でも)。具体的には、炎症性のサイトカイン(免疫調節タンパク質)が過剰に産生されてしまい、病的に過大な炎症が誘発され肺組織が損傷されてしまうことが挙げられます。なお、正常な炎症反応であれば、生体防御に貢献します。私達はマウスの肺炎モデルにヒノキチオールを投与し、肺胞中の炎症性サイトカイン(IL-1 β , IL-6, TNF 等)の濃度を測定しました。その結果、ヒノキチオール投与マウスでは、肺炎球菌感染に伴う炎症性サイトカイン産生が適切に抑制されることが確認されました(図4)。以上の結果から、ヒノキチオールは、肺組織における病的な炎症を抑制する作用もあると示唆されました。

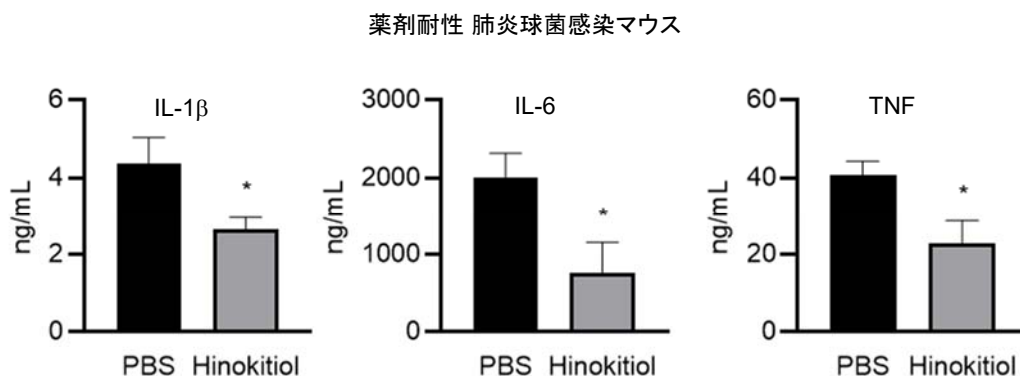


図4 ヒノキチオールによる肺組織の炎症抑制作用(論文データより一部を抜粋)

III. 今後の展開

近年、抗菌薬の不適切な使用により、世界的にも薬剤耐性菌による感染症が増加しています。その一方で、新たな抗菌薬の開発は滞っており、国際社会において大きな課題となっています。本研究の結果から、ヒノキチオールは生体内でも抗菌作用(耐性菌を含む)と肺炎の治療作用を示すことが明らかになりました。水への難溶性が実用化の課題ではありますが、日本政府が掲げる「薬剤耐性(AMR)アクションプラン」の達成、あるいは新型コロナウイルス感染症等の広範な肺炎治療への活用も期待されます。

IV. 研究成果の公表

本研究は、新潟大学 寺尾豊教授研究室と小林製薬株式会社中央研究所 國友栄治博士らによる共同研究として行われました。同成果は、米国科学誌 PLOS ONE に 2020 年 10 月 6 日受理され、10 月 15 日オンライン公開されました(米国東部時間)。

論文タイトル: Treatment of severe pneumonia by hinokitiol in a murine antibiotic-resistant pneumococcal pneumonia model

論文リンク: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240329>

【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(歯学系)
微生物感染症学分野
教授 寺尾 豊
E-mail: terao@dent.niigata-u.ac.jp