

2021年9月10日

新潟大学

肺炎球菌感染症に対するマクロライド系抗菌薬の 新たな作用を発見

－新たな肺炎治療法の開発につながる可能性－

新潟大学大学院医歯学総合研究科微生物感染症学分野の土門久哲准教授と寺尾豊教授らを中心とした研究チームは、マクロライド系抗菌薬*であるクラリスロマイシンが肺炎球菌の毒素放出を抑制し、肺炎の重症化を防ぐことを明らかにしました。本研究を基盤とし、新たな肺炎治療薬の開発を目指していきます。本研究成果は、米国科学誌「Microbiology Spectrum」に2021年9月1日に電子公開されました。

*マクロライド系抗菌薬：細菌のタンパク質合成を抑制することで抗菌力を発揮する薬

【本研究成果のポイント】

- 市中において、マクロライド系抗菌薬が効かない肺炎球菌が広く流布している。
- 一方、マクロライド系抗菌薬は肺炎球菌感染症に対して有効であると報告されている。
- 本研究では、マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシンが肺炎球菌の毒素放出を抑制することを明らかにした。
- 肺炎球菌毒素をターゲットとした新たな肺炎治療につながる可能性が示唆された。

1. 研究の背景

肺炎および誤嚥性肺炎は、わが国の死因のそれぞれ5位と6位を占め、合計すると年間約14万人がこれらの疾患で亡くなっています（2019年）。肺炎による死亡率は高齢者ほど高く、死亡者の95%を65歳以上が占めます。高齢社会を迎えた今日において、肺炎を予防・治療することは重要な課題です。

細菌性肺炎の治療には抗菌薬が用いられます。しかしながら、近年、主な肺炎起因菌である肺炎球菌の薬剤耐性化が年々進み、肺炎治療において大きな障害となっています。本研究チームでは、新潟市内で分離された肺炎球菌のうち、82%がマクロライド系抗菌薬の奏効しない耐性菌であると報告しています^{注1}。その一方で、依然としてマクロライド系抗菌薬は肺炎球菌感染症に対して有効であるとも臨床現場から報告されています。本研究ではそのメカニズムについて解析しました。

II. 研究の概要

肺炎球菌はニューモリシンと呼ばれる毒素を持っており、肺の細胞や免疫細胞に微小な穴を開けて傷害し、肺を破壊します。そこで、ニューモリシン産生に対するマクロライドの作用解析を行いました。マクロライド耐性肺炎球菌株にクラリスロマイシンを作用させた結果、ニューモリシンの産生量が減少する事を明らかにしました（図1）。

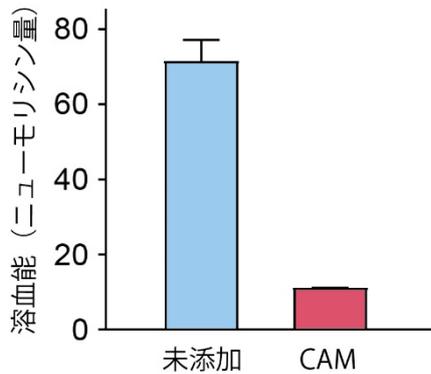


図1. クラリスロマイシン (CAM) を作用させた際のニューモリシン量

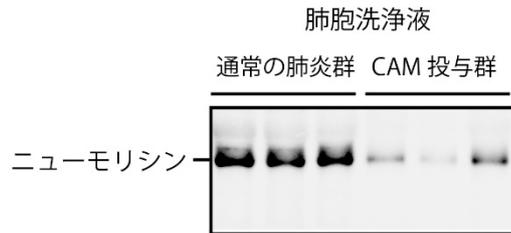


図2. 肺炎マウスにクラリスロマイシン (CAM) を投与した際の肺胞中ニューモリシン量 (黒バンド)

続いて、マクロライド耐性肺炎球菌を気管支に感染させたマウスに、クラリスロマイシンを投与しました。その結果、クラリスロマイシンを投与したマウスでは、通常の感染群と比較して、肺胞中でのニューモリシン量が減少しました（図2）。さらに、クラリスロマイシン投与マウスでは、肺組織の破壊程度が軽度であり、血中酸素飽和度も高値を示すことを明らかにしました（図3）。

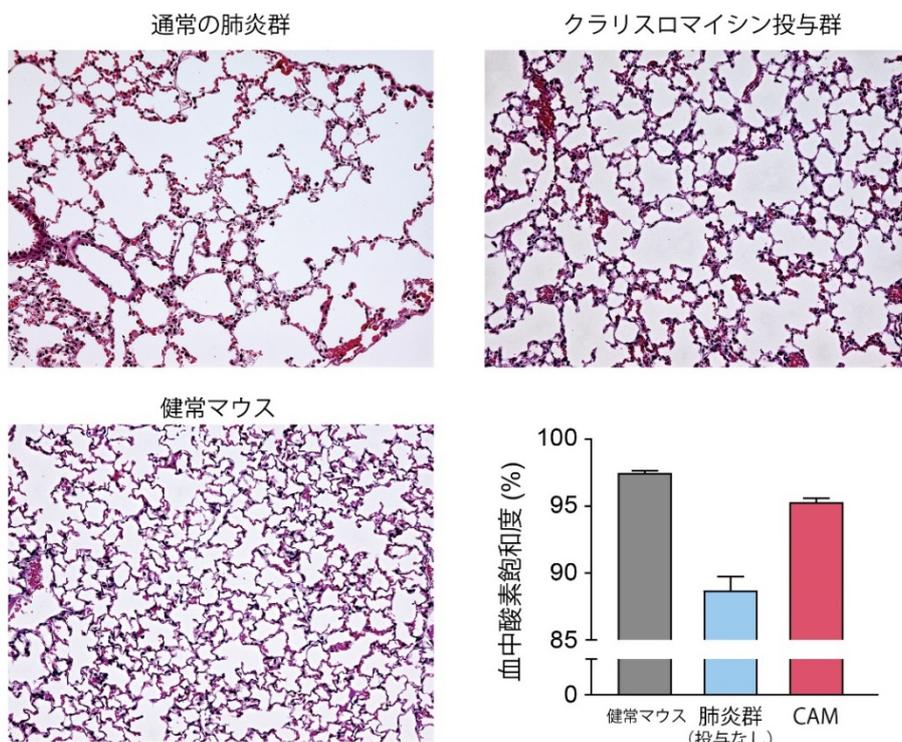


図3. 肺炎マウスにクラリスロマイシン (CAM) を投与した際の肺組織像と血中酸素飽和度グラフ

Ⅲ. 今後の展開

本研究において、肺炎球菌の毒素をターゲットとした治療法が有効であることが示されました。一方、薬剤耐性化の観点から、肺炎に対して積極的にマクロライドを投与していくのは現実的ではありません。今後は、北里大学との共同研究^{注2}により、抗菌作用を除去し、耐性菌を生み出しにくいマクロライド誘導体を分子設計し、新たな治療薬開発を目指していきます。

Ⅳ. 研究成果の公表

本研究は、新潟大学大学院医歯学総合研究科の寺尾豊教授研究室および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の柳原克紀教授研究室による共同研究として行われました。本研究成果は、米国科学誌「Microbiology Spectrum (インパクトファクター=7.171)」に2021年9月1日に電子公開されました。

論文タイトル：Clarithromycin Inhibits Pneumolysin Production via Downregulation of *ply* Gene Transcription despite Autolysis Activation

著者：Hisanori Domon, Toshihito Isono, Takumi Hiyoshi, Hikaru Tamura, Karin Sasagawa, Tomoki Maekawa, Satoru Hirayama, Katsunori Yanagihara, Yutaka Terao

doi: 10.1128/Spectrum.00318-21

【解説】

(注1) 2018年10月2日、新潟大学プレスリリース「肺炎球菌の8割以上が薬剤耐性に－新潟大学院生らが報告－」

https://www.niigata-u.ac.jp/wp-content/uploads/2018/10/301002_re2.pdf



(注2) 2018年10月12日、新潟大学プレスリリース「新潟大学と北里大学が創薬に向け共同研究契約を締結」

https://www.niigata-u.ac.jp/wp-content/uploads/2018/10/301015_re.pdf





真の強さを学ぶ。

新潟大学
NIIGATA UNIVERSITY

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

准教授 土門 久哲（どもん ひさのり）

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