

2024年5月24日

新潟大学
北里大学

免疫を正常に調節する化合物を同定

－ 様々な感染症の治療に応用できる可能性 －

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齋藤瑠郁歯科医師(大学院生)と土門久哲准教授、寺尾豊教授らの研究グループは、新たな免疫調節薬を同定・報告しました。本研究グループは、これまで歯周炎や肺炎において感染者の免疫が攪乱されることにより、病態が悪化することを明らかにしてきました^{1,2}。免疫を正常に調節する化合物として、抗菌薬マクロライドが知られています。しかしながら、薬剤耐性菌の激増により³、国策の「AMR アクションプラン」で抗菌薬マクロライドは使用制限が課せられています。そこで、本研究グループは、マクロライド誘導体研究の実績に優れる北里大学大村智記念研究所の砂塚敏明教授、廣瀬友靖教授、池田朱里助教らと大学間共同研究契約を締結し⁴、抗菌作用の無いマクロライド誘導体を合成し、免疫調節作用のみを保持する化合物を選出しました。本成果は、2024年5月16日、国際科学誌「Journal of Biological Chemistry」のオンライン版で公開されました。

【本研究成果のポイント】

- 抗菌薬マクロライドは、薬剤耐性菌の急増に伴い、使用制限が課せられている。一方で、優れた副作用として、免疫調節を保有しており、感染症の悪化時に生じる免疫攪乱を治療する薬剤としての可能性も秘めている。
- 免疫調節とは、病的に低下した免疫応答を正常に高めつつ、一方で、病的に上昇した免疫応答を正常に抑制する働きのことである。
- マクロライド等の誘導体研究に優れる北里大学と感染症研究に優れる新潟大学が共同研究を締結し、抗菌作用の無いマクロライドを合成し、免疫調節作用だけを残した化合物の選出に成功した。
- まずは、*in vitro*の実験系にて、薬剤耐性菌を生み出す怖れのない、免疫調節化合物の同定に成功した。現在は、動物モデルでの免疫調節効果を検証中である。
- 抗菌作用が無いことから、COVID-19などのウイルス感染症に対しても、免疫調節薬として活用できる可能性が期待される。

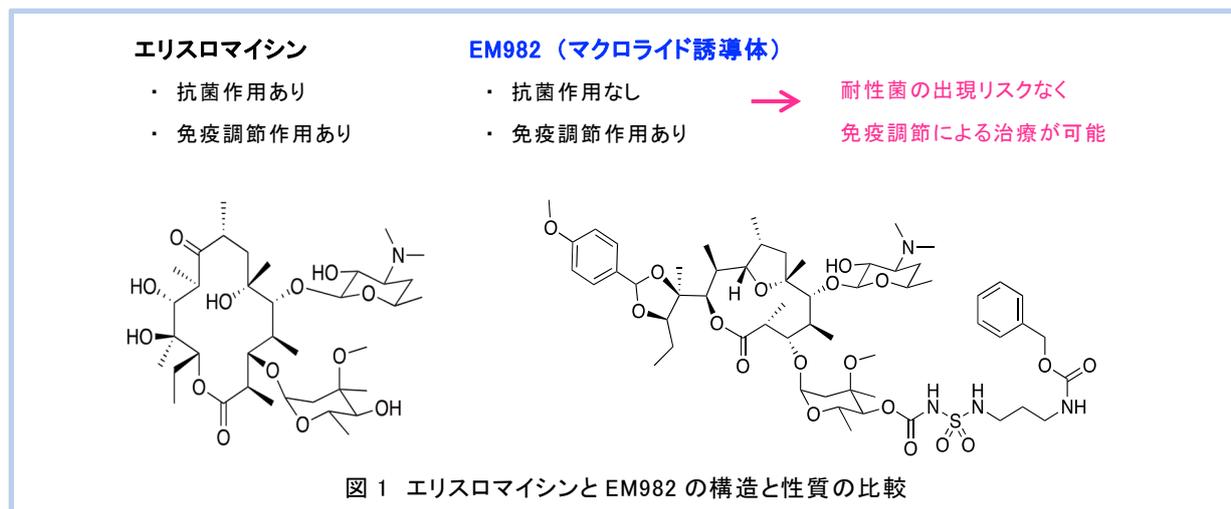
I. 研究の背景

抗菌薬の乱用などが原因で、国内外で薬剤耐性菌が増加しています。国策として、「AMR アクションプラン」が掲げられ、経口マクロライドは50%の使用削減が目標に掲げられています。マクロライドが頻用される一因は、抗菌作用とは異なる“よい副作用”にあります。免疫は上がり過ぎても、下がり過ぎても疾患を誘発してしまいます。ところが、マクロライドの“よい副作用”は“免疫調節”と呼ばれ、炎症を含めた免疫を上げ過ぎず、そして下げ過ぎず、健康な正常値レベルに調節する働きです。そこで、抗菌薬の使用制限に鑑みて、「抗菌作用が無く、“よい副作用”のみを保有するマクロライド誘導体」の合

成と選出を試みることにしました。

II. 研究の成果

抗菌薬マクロライドの1つであるエリスロマイシンをベースに、様々な化学修飾を施し、エリスロマイシン誘導体を複数種類合成しました。そして、マクロライドに耐性を持たない各種の細菌に、マクロライド誘導体を添加して培養し、非抗菌性の誘導体を選別しました。次に、非抗菌性誘導体と細菌毒素の LPS を THP-1 細胞に混合添加して培養し、培養上清中のサイトカイン濃度を ELISA にて測定しました。その結果、誘導体 EM982 と LPS を混合添加した群では、LPS 単独添加群と比べて、TNF- α 、IL-6、IL-8 および IL-10 の濃度が有意に低いことが示されました(図1)。続いて、Toll-like receptor (TLR) 4 を発現させた HEK293 細胞に EM982 と LPS を混合添加して培養し、NF- κ B および AP-1 の活性化に伴って分泌されるアルカリフォスファターゼの活性を測定しました。その結果、EM982 添加群では、LPS 単独添加群と比較して、アルカリフォスファターゼ活性が有意に低いことが示されました。さらに、TLR4 シグナル伝達分子のリン酸化に及ぼす EM982 の影響を real-time PCR 法、およびウェスタンブロット法にて解析しました。その結果、EM982 添加群では、LPS 単独添加群と比較して、NF- κ B の上流で機能する IKK β および I κ B α のリン酸化レベルが低いことも示されました。EM982 は TLR4 シグナル伝達分子 IKK β および I κ B α のリン酸化を阻害し、NF- κ B の活性化を抑制することで、炎症性および抗炎症性サイトカイン産生を抑制することが示唆されました。また、EM982 は抗菌作用を欠き、薬剤耐性菌を生じさせる懸念が少ないことも示唆されました。



III. 今後の展開

ウイルス感染症などの際に、免疫調節を期待し、抗菌薬マクロライドを処方することが行われています。しかし、それは抗菌薬の乱用に繋がり、薬剤耐性菌の増加を招いてしまいます。そこで、本研究で得られた EM982 について、感染症や免疫疾患モデルにおける治療効果の検証を行い、抗菌作用が無く、耐性菌を生み出す怖れのない免疫調節薬としての可能性を更に詳細解析する計画です。

IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2024年5月16日、国際科学誌「Journal of Biological Chemistry」のオンライン版で公開されました。

論文タイトル: A novel 12-membered ring non-antibiotic macrolide EM982 attenuates cytokine production by inhibiting IKK β and I κ B α phosphorylation

著者: Saito R, Domon H, Hiyoshi T, Hirayama S, Maekawa T, Takenaka S, Noiri Y, Ikeda A, Hirose T, Sunazuka T, Terao Y

doi: 10.1016/j.jbc.2024.107384

V. 謝辞

本研究は、日本学術振興会科研費および新潟大学新次世代プロジェクト⁵ 事業研究費の助成を受けて行われました。

VI. 用語解説等

- 1) 免疫が攪乱されることにより、病態が悪化する:2023年5月8日付研究成果「肺炎が難治化する仕組みを解明ー効果的な治療法の開発に期待ー」を参照。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2023/403340/>
- 2) 免疫が攪乱されることにより、病態が悪化する:2016年11月25日付研究成果「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」を参照。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2016/26394/>
- 3) 薬剤耐性菌の激増:2018年10月2日付研究成果「肺炎球菌の8割以上が薬剤耐性にー新潟大学院生らが報告ー」を参照。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2018/47774/>
- 4) 大学間共同研究契約:2018年10月12日付研究成果「新潟大学と北里大学が創薬に向け共同研究契約を締結ー医歯薬学融合型の分子創薬ユニットを設置ー」を参照。ノーベル賞受賞者の大村智北里大学特別荣誉教授がスーパーバイザーを務める。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2018/48167/>
- 5) 新潟大学新次世代プロジェクト:新潟大学新次世代プロジェクト(科学技術振興機構「令和6年度次世代研究者挑戦的研究プログラム～博士後期課程学生の挑戦を支援する～」採択事業)の支援対象者として採用された大学院生には、研究専念支援金と研究費が支給される。
<https://www.niigata-u.ac.jp/news/2024/586984/>

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

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 (てらお ゆたか)

E-mail: terao@dent.niigata-u.ac.jp

北里大学大村智記念研究所

生物有機化学研究室

教授 廣瀬 友晴 (ひろせ ともやす)

【広報担当】

新潟大学広報事務室

TEL: 025-262-7000

E-mail: pr-office@adm.niigata-u.ac.jp

学校法人北里研究所総務部広報課