

2023年5月18日

新潟大学

## マクロライド系薬の新たな作用を発見 ー肺炎球菌の放出する炎症誘導物質を抑制ー

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の研究グループは、マクロライド系薬<sup>(注1)</sup>であるアジスロマイシンとエリスロマイシンが、肺炎球菌の放出する炎症誘導物質の産生を抑えることで、炎症の悪化を防ぐことを明らかにしました。本研究成果は、2023年5月16日、米国科学誌「Microbiology Spectrum」のオンライン版に掲載されました。

### 【本研究成果のポイント】

- 肺炎球菌はペプチドグリカンやリポタンパク質などの炎症誘導物質を放出し、生体に炎症を引き起こす。
- 本研究では、マクロライド系薬がこれら炎症誘導物質の産生を抑制することを明らかにした。
- 炎症誘導物質を標的とした新たな肺炎治療法の開発につながる可能性が示唆された。

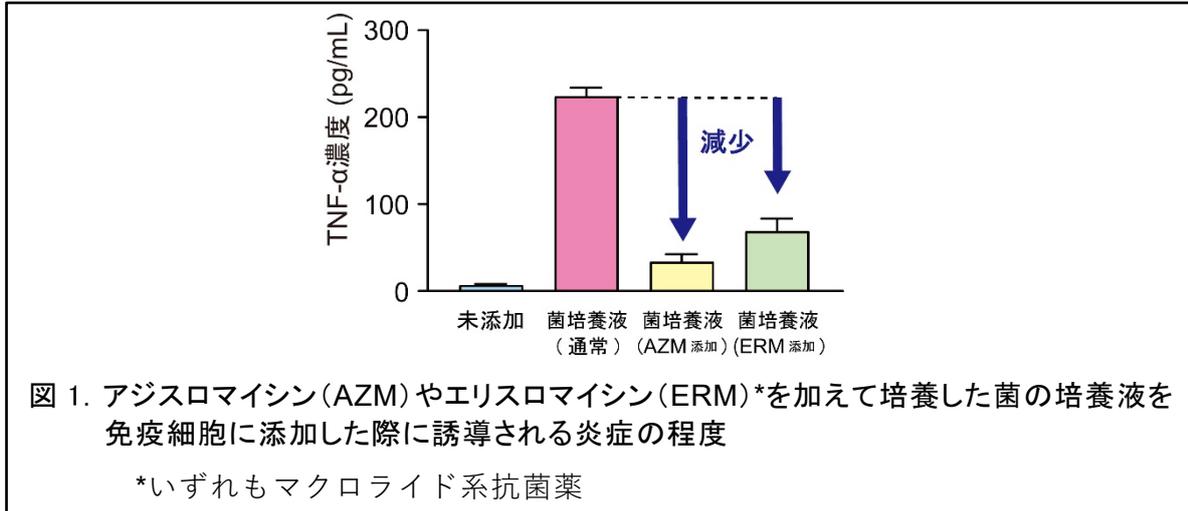
### I. 研究の背景

肺炎および誤嚥性肺炎は、日本国内の死因のそれぞれ5位と6位を占め、合計すると年間約10万人以上がこれらの疾患で亡くなっています(2021年人口動態統計)。そして、肺炎による死亡率は高齢者ほど高く、死亡者の98%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。

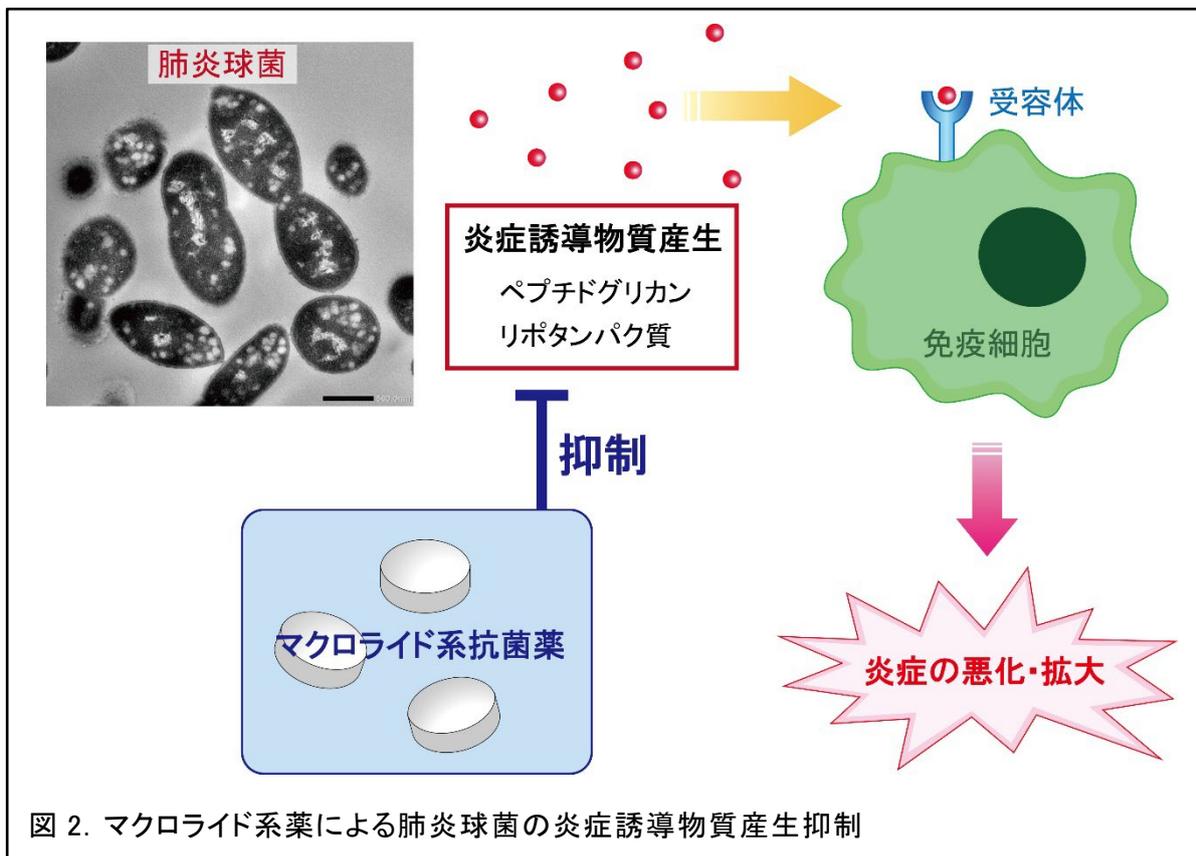
細菌性肺炎の治療には抗菌薬が用いられます。しかしながら、肺炎の主な原因菌である肺炎球菌は、抗菌薬に対する抵抗力を獲得し(薬剤耐性肺炎球菌)、肺炎治療において大きな障害となっています。本研究グループは、新潟市内で分離された肺炎球菌のうち、82%がマクロライド系抗菌薬の効かない耐性菌であることを報告しています<sup>(注2)</sup>。その一方で、依然としてマクロライド系抗菌薬は肺炎球菌感染症に対して有効であることも、臨床現場からは報告されています。本研究では、その相反する理由について分子レベルで解析しました。

## II. 研究の概要・成果

マクロライド耐性肺炎球菌にマクロライド系薬を添加して培養し、その培養液をヒト免疫細胞に作用させ、誘導される炎症の程度を比較しました。その結果、マクロライド系薬を添加培養した菌液により誘導される炎症の程度は、通常の培養液（マクロライド系薬を添加しないもの）と比べて低いことがわかりました（図1）。



肺炎球菌は、ペプチドグリカンやリポタンパク質を放出することで、免疫細胞に炎症を引き起こします。そこで、マクロライド系薬を添加培養した菌液に、これら炎症誘導物質がどの程度含まれるか解析しました。その結果、マクロライド系薬はペプチドグリカンおよびリポタンパク質のどちらの産生量も低下させることがわかりました（図2）。



### III. 今後の展開

本研究では、マクロライド系薬が肺炎球菌の炎症誘導物質産生を抑制することを発見しました。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系薬を投与していくのは現実的ではありません。現在、北里大学との共同研究<sup>(注3)</sup>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、新たな肺炎治療薬の開発を行っています。

### 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、2023年5月16日、米国科学誌「Microbiology Spectrum」(インパクトファクター=9.043)のオンライン版に掲載されました。

論文タイトル：Macrolides decrease the proinflammatory activity of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*

著者：Hisanori Domon, Satoru Hirayama, Toshihito Isono, Karin Sasagawa, Fumio Takizawa, Tomoki Maekawa, Katsunori Yanagihara, Yutaka Terao

doi: 10.1128/spectrum.00148-23

### V. 謝辞

本研究は JSPS 科研費 (JP20K09903, JP20H03858, JP22H03267, JP22K09923 および JP22K19614) の助成を受けて行われました。実験に使用した耐性菌の一部は、しおかぜ医院 (新潟市西区) の木村征医師、ならびに株式会社江東微生物研究所新潟ラボから分与を受けました。

#### 【用語解説】

(注1) 細菌のタンパク質合成を抑制する抗菌薬。

(注2) 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－」

(注3) 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－医歯薬学融合型の分子創薬ユニットを設置－」

#### 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