

2018年4月6日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

マクロライド系抗菌薬の新たな免疫調整・抗炎症作用のメカニズムを解明 —薬剤耐性 (AMR) 対策へも寄与する成果—

慶應義塾大学医学部内科学（呼吸器）教授 別役智子研究室の石井誠専任講師、南宮湖共同研究員、同感染制御センターの長谷川直樹教授らの研究グループは、経口抗菌薬（抗生物質）として汎用されているマクロライド系抗菌薬が抗菌作用とは別に持つ、免疫の調整や炎症を抑制する保護的作用の新たなメカニズムを解明しました。

マクロライドは、日本において、経口抗菌薬使用割合が 33% を占める最も使用量の多い抗菌薬です（2013 年、厚生労働省統計）。マクロライドは、菌を殺したり増殖を抑制する抗菌作用の他に、免疫を調整したり、炎症をおさえる作用を有することが知られています。その免疫調整作用・抗炎症作用を期待して、臨床では、気管支拡張症（注 1）、びまん性汎細気管支炎（注 2）、慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）（注 3）の増悪の予防など、多くの呼吸器疾患に対して治療薬として広く利用されています。しかし、これまでその効果について詳細なメカニズムは不明でした。

今回、石井誠専任講師らの研究グループは、マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシンの投与により、骨髄由来免疫抑制細胞（以下、MDSC）（注 4）様の性質を有する CD11b 陽性 Gr-1 陽性細胞（MDSC 様細胞）が、肺や脾臓で約 2.5 から 3.3 倍に増加することを発見しました。さらに、その増加した MDSC 様細胞が免疫調整作用に主たる役割を果たしていることをマウスモデル（細菌の菌体成分の内毒素によるショックモデルや、インフルエンザ感染後 2 次性細菌肺炎モデル）を用いて解明し、ヒトでもクラリスロマイシンの投与により MDSC 様細胞が増加している可能性を示しました。

適正でない抗生剤の使用は薬剤耐性菌を生み出す原因となることから、厚生労働省は抗生剤の使用量の削減を推進しています。本研究の成果は、マクロライドの免疫調整作用に限定して効果を持つ新たな薬剤の開発に貢献することが期待され、世界的な課題である薬剤耐性（Antimicrobial Resistance: AMR）対策（注 5）の点から、意義を有します。

本研究成果は、2018 年 4 月 5 日（米国東部時間）に国際科学誌『PLOS Pathogens』オンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

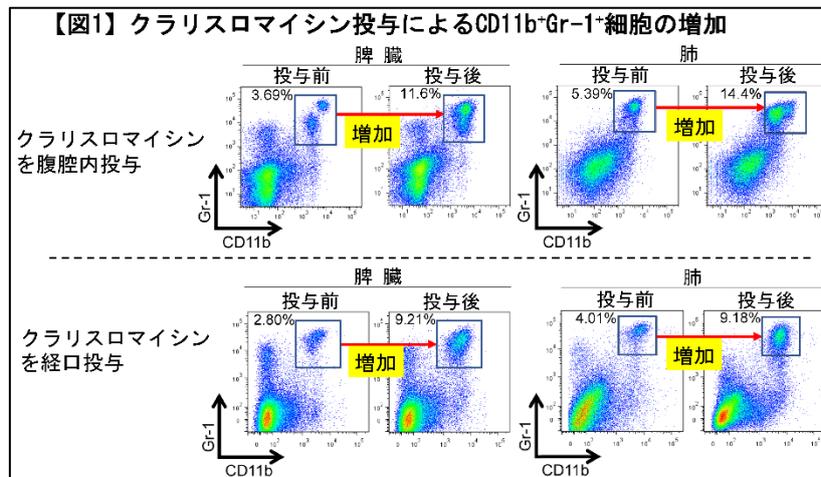
マクロライド系抗菌薬（抗生物質）は、以前よりその抗菌作用に加え、宿主側の免疫を調整する作用や炎症を抑制する作用を有することが知られています。この免疫調整作用・抗炎症作用に期待して、すでに臨床においては、びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド療

法が確立され、5年生存率が42%から91%へと飛躍的に向上しています(Kudoh S et al. Am. J. Respir. Critic. Care Med, 1996)。また気管支拡張症などの慢性下気道感染症に対してもマクロライド療法は用いられ、COPDの増悪に対する予防効果も報告されています。

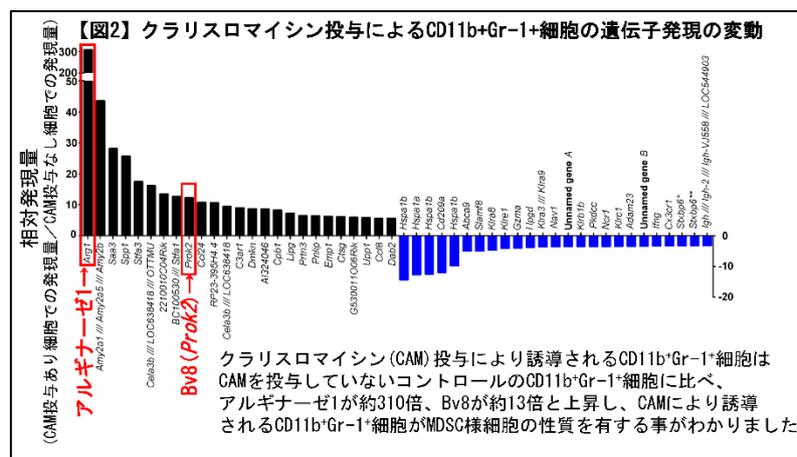
このように多くの病気でその抗菌作用以外の免疫調整作用・抗炎症作用を期待したマクロライド療法が汎用されているにもかかわらず、今までマクロライドの免疫調整作用・抗炎症作用の詳細なメカニズムはほとんど知られていませんでした。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究で、石井誠専任講師らは、マクロライド系抗菌薬であるクラリスロマイシンをマウスの腹腔内に投与、あるいは経口で投与したところ、肺及び脾臓で、CD11b陽性Gr-1陽性(以下、CD11b⁺Gr-1⁺)の骨髓球系細胞集団が、投与前の約2.5から3.3倍に著明に増加していることを発見しました(図1)。



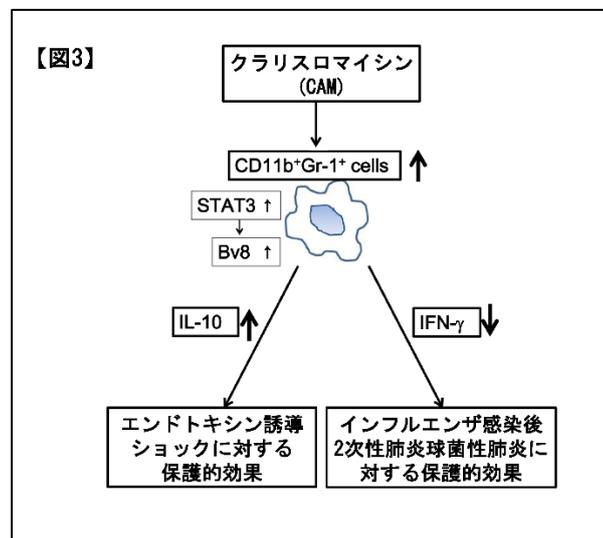
このCD11b⁺Gr-1⁺細胞の機能を解析したところ、クラリスロマイシンを投与したマウス群では、投与されていないコントロール群に比べて、一酸化窒素の上昇、アルギナーゼ活性の上昇、T細胞の増殖抑制傾向を認め、骨髓由来の免疫抑制性の細胞集団(MDSC)と同様の性質を有するMDSC様細胞であることが判明しました(図2)。さらに、このCD11b⁺Gr-1⁺細胞は、Bv8/STAT3シグナル経路を介して誘導されることがわかりました。



マウスに細菌の内毒素であるリポ多糖(Lipopolysaccharide: 以下、LPS)を腹腔内投与して作成したLPSショックモデルマウスにクラリスロマイシンを投与した場合、LPSが菌ではないためクラリスロマイシンの抗菌作用の影響は見込めず、投与が生存率に寄与しないことも予想されました。しかし、実際の実験結果では、生存率が有意に上昇しました。

さらに、ドナーマウスにクラリスロマイシンを投与し誘導された CD11b⁺Gr-1⁺細胞を、別の LPS ショックマウスに投与したところ生存率が有意に上昇したのに対し、抗炎症性サイトカインである IL-10 遺伝子欠損マウスから得られた CD11b⁺Gr-1⁺細胞の投与ではその効果は認められなかったことから、クラリスロマイシンの LPS ショックに対する保護的效果には、クラリスロマイシンにより誘導された CD11b⁺Gr-1⁺細胞により産生される IL-10 が重要な役割を果たすことがわかりました。

また、インフルエンザ感染後にクラリスロマイシン耐性の肺炎球菌を 2 次感染させたマウスに、クラリスロマイシンを投与すると、サイトカイン IFN- γ が低下し、生存率が上昇しました。さらに、ドナーマウスにクラリスロマイシンを投与し、誘導された CD11b⁺Gr-1⁺細胞を、別のインフルエンザ感染後の 2 次性肺炎球菌感染マウスに投与したところ生存率が有意に上昇したことから、この 2 次性細菌感染モデルマウスにおいても、LPS ショックモデルマウスと同様に、クラリスロマイシンにより誘導された CD11b⁺Gr-1⁺細胞が生存率の上昇に重要な役割を果たすことがわかりました (図 3)。



加えて、呼吸器疾患に罹患していない人が 7 日間クラリスロマイシンを内服した後に、血液中の MDSC 様細胞と思われる細胞を分離し解析したところ、MDSC で認めるアルギナーゼ 1 の有意な上昇が認められたことから、ヒトにおいてもクラリスロマイシンにより MDSC 様細胞が誘導されている可能性が示唆されました。

本研究により、マクロライド系抗菌薬の免疫調整作用・抗炎症作用の新たなメカニズムが解明されました。この成果は、マクロライドの持つ作用の、免疫調整作用・抗炎症作用に限定して効果を有する新規薬剤の開発につながることを期待されます。マクロライドに代わる新薬の創出は世界的な課題である薬剤耐性 (AMR) 対策にも貢献するものであり、重要な発見と考えられます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP13J07208、慶應義塾大学医学部研究奨励費、大正富山医薬品株式会社の支援により行われました。

4. 論文

英文タイトル : Clarithromycin Expands CD11b⁺Gr-1⁺ Cells via the STAT3/Bv8 Axis to Ameliorate Lethal Endotoxic Shock and Post-influenza Bacterial Pneumonia.

タイトル和訳 : クラリスロマイシンはエンドトキシンショックやインフルエンザ後細菌性肺炎に対して、STAT3/Bv8 経路を通じた CD11b 陽性 Gr-1 陽性細胞集団の増加により保護的作用を有する。

著者 : 南宮湖、石井誠、藤猪英樹、八木一馬、浅見貴弘、朝倉崇徳、鈴木翔二、ヒガブ・アハマド、鎌田浩文、田坂定智、新幸二、中本伸宏、岩田敏、本田賢也、金井隆典、長谷川直樹、小安重夫、別役智子

掲載誌 : PLOS Pathogens

【用語解説】

- (注 1) 気管支拡張症 : 鼻や口と肺をつなぐ管を気管支と呼ぶ。気管支は気管から木の枝のように分岐して、肺の中に空気を運ぶ通路の役割を果たすが、何らかの原因で、広がってしまった状態が気管支拡張である。気管支の壊れた部分に、細菌やカビが増殖して炎症を起こし、気管支拡張がさらに進行することで、増殖した細菌やカビはその他の肺の中にもひろがり、次第に肺の機能が低下していく。
- (注 2) びまん性汎細気管支炎 : 呼吸細気管支と呼ばれる細い気管支を中心に慢性炎症がおこり、せきやたんが生じ、息苦しくなる病気で、しばしば蓄膿症 (副鼻腔炎) も合併する。マクロライド療法が導入される前は、初診時からの 5 年生存率が 42%であったが (1982 年、厚生労働省研究班)、マクロライド療法導入後の 1985 年以降は、5 年生存率が 91%と上昇している (Kudoh S et al. *Am. J. Respir. Critic. Care Med.*, 1996)。
- (注 3) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) : 慢性気管支炎や肺気腫と呼ばれてきた病気の総称で、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性の病気である。日本では 40 歳以上の人口の 8.6%、約 530 万人存在すると推定されているが、大多数が未診断、未治療の状態であると考えられている。日本の死亡原因の 9 位、男性では 7 位を占めて、世界の死因でも 4 位となっており、COPD 増悪に対してマクロライドの予防効果が報告されている (Albert RK et al. *N. Engl. J. Med.*, 2011)。
- (注 4) 骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) : 骨髄から誘導される免疫を抑制する性質を有する細胞であり、マウスでの実験結果では CD11b 陽性 Gr-1 陽性細胞のうち、T 細胞の増殖を抑制する作用やアルギナーゼ 1 の上昇などの特徴的な免疫を抑制する性質を有する。
- (注 5) 薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 対策 : 近年抗菌薬の不適切な使用を背景として薬剤耐性菌が世界的に増加しているため、2015 年 5 月の世界保健総会では、薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択された。日本でも、2016 年 4 月に薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプランが策定されている。アクションプランでは、抗菌薬使用量の削減が成果指標として提唱され、例えばマクロライドについては 2013 年実績に比べて 2020 年までに 50%削減することを指標として掲げ、国を挙げた対策が立てられている。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室（呼吸器）
専任講師 石井 誠（いしい まこと）
TEL：03-5363-3793 FAX：03-3353-2502
E-mail：ishii@keio.jp
<http://www.keio-med.jp/pulmonary/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612
E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。