
ランチョンセミナー

病態から考える感染症の新しい考え方 ～酸化ストレスと炎症制御を中心に～

佐藤 圭 創

九州保健福祉大学 薬学部 臨床生化学講座

New approach for the pathogenesis -dependent therapy of infectious diseases

Keizo SATO

Department of Clinical Biochemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University of Health and Welfare

Recently, we need to change the acknowledgement of therapeutic focus of infectious diseases, from the only anti-microbial therapy to the pathogenesis-dependent combined therapies. In this paper, we evaluated the therapeutic effect of macrolides in a *P. aeruginosa*-induced mouse model of pneumonia and examined mechanism of erythromycin related to oxidative stress. On the other hands, there are many lines of evidence that macrolide antibiotics have potent immune-modulatory effects and inhibitory effects of bacterial products in the setting of infection, effects that may occur independently of direct bactericidal activity including effects on neutrophil function, interleukin-8 production, sputum rheology, goblet cell hypersecretion, alginate biofilm production by *P. aeruginosa*, and anti-pseudomonal activity. As results, we found the possibilities of pathogenesis-dependent combined therapies using macrolides. Macrolides improved survival rate, histopathologic features, in this model. Free radical production was decreased significantly by macrolides treatment in our *P. aeruginosa*-induced model of pneumonia. Xanthine oxidase activity in infected mice was decreased by erythromycin treatment. We suggest that macrolides has a therapeutic effect in a mouse model of pneumonia caused by *P. aeruginosa* via inhibition of lipid-derived free radical by xanthine oxidase. Conclusively, in future, we need to find many kinds of therapeutic focuses of infectious diseases as a treatment to target.

感染症の歴史は、人類の歴史と言っても過言ではない。ヒトの動きと共に感染症が広がり、ヒトの人口密度が高くなるとさらに蔓延する。過去の感染症は、「恐怖との戦い」、現在の感染症は、「病原微生物との戦い」である。ところが、近年の研究によって、抗微生物療法のみでは、「感染症の完全な制御は望めない場合」が存在することがわかってきた。即ち、「よりきれいに治す」ためには、抗微生物療法だけでなく、病原微生物が生成する病原性物質の生成の制御、さらに病原微生物に対する生体側の反応の制御が不可欠、ということである (Fig. 1)。さらに、この考えをすすめることで、病原微生物を病原微生物ではないようにする、「微生物との共存を目的とした感染症治療」が見えてくる。つまり、「未来の感染症治療」とは、微生物感染に伴う病態を解析し、それに、即した治療を行うことであり、微生物との共存を目指し、さらに耐性微生物の出現を起こさないようにする治療であるといえる。そこで、マクロライド剤の新作用を通して、病態に即した感染症治療について考えてみたい。

まず、緑膿菌感染マウスモデルを用いて、その酸化ストレス病態を解析し、病態に応じた治療戦略を考えてみよう。以前から、我々は、POBNを用いた spin trap extraction 法を用いて、緑膿菌感染マウスモデルの病態には、酸化数ストレスが確かに関与していることを、直接証明してきた (Fig. 2)。次に、緑膿菌を経気道的に投与す

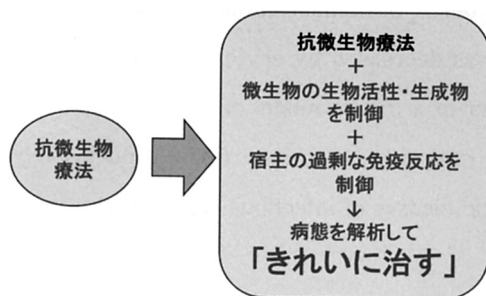
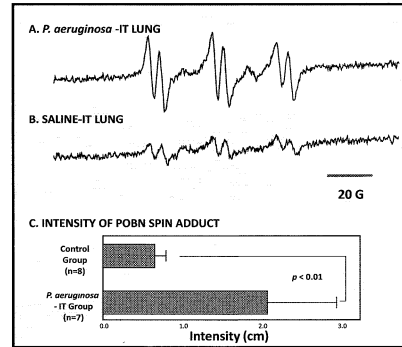


Fig. 1 Changing the therapeutic focus.

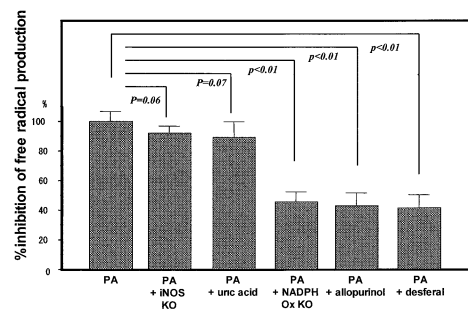


Sato, K. et al. Free Radical Res. 46, 645-655, 2012

Fig. 2 *In vivo* free radical production of *P. aeruginosa* infected lung in mice.

ると、肺内にフリーラジカルの生成が認められた (Fig. 2A)。さらに、生理食塩水のみでの投与では、フリーラジカルはほとんど生成されなかった (Fig. 2B)。そして、このフリーラジカル生成は、統計学的に有意であった (Fig. 2C)。さらに、NADPH oxidase KO マウスや iNOS KO マウスを用いて、酸化ストレスの原因となるラジカル産生を解析したところ、NADPH oxidase から生成される superoxide と xanthine oxidase による superoxide が主要な経路で、iNOS 系はメジャーな経路でないことが確認された (Fig. 3)。また、このラジカル生成のパターンと組織学的所見が、非常に良く相関することも確認された。

一方、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシ



Kerco Sato

Sato, K. et al. Free Radical Res. 46, 645-655, 2012

Fig. 3 The effects of modulating agents and KO mice against the free radical production in lung from *P. aeruginosa* infected mice.

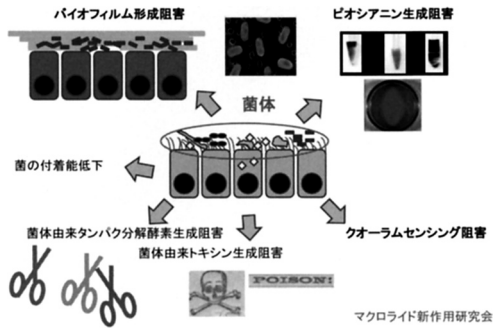


Fig. 4 Novel reactions of macrolides for the bacterias.

ン、エリスロマイシンなどの14員環マクロライドは、工藤翔二先生らによる「びまん性汎細気管支炎への治療効果の発見」に始まり、マクロライド新作用研究会を中心にその作用機序が解析され、多くの慢性気道感染症の炎症制御薬として、使用されるようになった。マクロライドの作用は、菌体を殺さずとも、菌が引き起こす様々な生物活性や毒性生成物の生成を抑制するだけでなく (Fig. 4)、宿主側に対しても、多彩な生物活性を有しており (Fig. 5)、これらの新作用が各種慢性および急性の炎症病態を制御しているといえる。そこで、我々は、このマクロライドの新作用に着目し、前述の病態解析の結果をふまえて、マクロライドによる緑膿菌性肺炎治療を試みた。その結果、マウス致死性緑膿菌感染モデルに対しては、マクロライド治療によって、肺内でのフリー

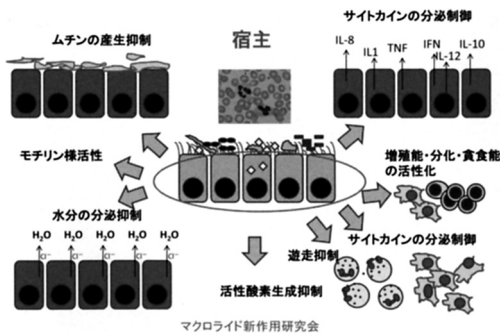


Fig. 5 Novel reactions of macrolides for the host.

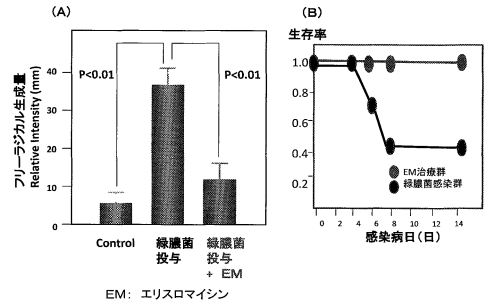


Fig. 6 Macrolide reduced the free radical production and improved the survival rate in *P. aeruginosa* infected mice.

ラジカル生成が抑制され (Fig. 6A)、抗緑膿菌剤を用いることなく、「マクロライド単独療法」で、生存率の著明な改善効果が認められると判明した (Fig. 6B)。さらに、そのメカニズムについて解析したところ、マクロライドが、緑膿菌感染による xanthine oxidase の活性上昇を抑制し、その結果、 O_2 生成が減少して生存率が改善されたことがわかった。さらに、我々が開発した「ヒト全血でフリーラジカルが測定できるシステム」を用いて、実際のヒト肺炎例でも、全血中フリーラジカル生成を「マクロライドが抑制する」ことを確認した。

以上の結果から、感染症治療の方向性については、抗微生物療法だけに頼るのではなく、その病態を解析し、治療のターゲットを明確にして、Treat to target を目指す、ことが必要不可欠であるといえる。当然、感染症の治療は、「よりきれいに治す」ために、「抗微生物療法 + 微生物の病原因子制御療法 + 宿主の過剰な免疫制御療法」を併用し、総合的な感染症治療を行うべきであると考えられる。

連絡先: 佐藤圭創

〒 882-8508

宮崎県延岡市吉野町 1714 - 1

九州保健福祉大学 薬学部 臨床生化学講座

TEL 0982-23-5558 FAX 0982-23-5559

E-mail satokei@phoenix.ac.jp