

福田 雄一 論文内容の要旨

主 論 文

Effects of macrolides against pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*

(マクロライド耐性肺炎球菌のニューモリシンに対する
マクロライド系抗菌薬の効果)

Yuichi Fukuda, Katsunori Yanagihara, Yasuhito Higashiyama, Yoshitsugu Miyazaki,
Yoichi Hirakata, Hiroshi Mukae, Kazunori Tomono, Yohei Mizuta, Kazuhiro
Tsukamoto and Shigeru Kohno

(European Respiratory Journal・掲載年月日 未定)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員： 河野 茂 教授)

緒 言：

近年マクロライド系抗菌薬に耐性の肺炎球菌 (*Macrolide-resistant Streptococcus pneumoniae*: MRSP)が増加し問題とされている。しかしながら、マクロライド系抗菌薬 (以下、マクロライド)による MRSP の治療失敗例の報告は少なく、その乖離の理由については明らかにされていない。

マクロライドは病原菌の 23SrRNA に結合し、蛋白合成阻害作用により抗菌活性を発揮するが、近年、新たな作用として MIC (minimum inhibitory concentration) 以下の濃度 (sub-MIC)にて病原菌の病原因子の発現を抑制することが報告されている。

肺炎球菌性肺炎において、最も重要な病原因子にニューモリシンがある。この毒素は宿主細胞の細胞膜を溶解することにより、肺炎球菌性肺炎の成立および進展において重要な役割を果たしている。

今回我々は、マクロライドの肺炎球菌に対する MIC 上の耐性化と耐性肺炎球菌に対する臨床的な有効性との乖離の機序を明らかにするために、sub-MIC におけるニューモリシン抑制効果について検討した。

対象と方法：

肺炎球菌は、臨床分離されたマクロライド耐性肺炎球菌 (NU4471 株)を用いた。

まず、クラリスロマイシンおよびアジスロマイシンの MIC を測定した。次に、*in vitro* においてマクロライド耐性肺炎球菌 (NU4471 株) を 1、2 および 4 $\mu\text{g/ml}$ のクラリスロマイシンまたはアジスロマイシンと共培養し、8 時間後に western blot 法および馬赤血球溶血活性測定法にてニューモリシン蛋白産生量および活性を評価した。

さらに、*in vivo* においてマウスに NU4471 株を経鼻感染させ、クラリスロマイシン (40 または 200 mg/kg $\times$ 2 回/日) またはアジスロマイシン (40 または 200 mg/kg $\times$ 1 回/日) を 7 日間経口投与した。感染 72 時間後にマウス肺内のニューモリシン蛋白産生量を評価し、また生存率を感染後 10 日間まで観察した。

結 果：

NU4471 株に対するクラリスロマイシンおよびアジスロマイシンの MIC は、いずれも 256 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*In vitro* において、1、2、4 $\mu\text{g/ml}$ のクラリスロマイシンおよびアジスロマイシンはコントロール (生理食塩水投与群) と比し、ニューモリシン蛋白産生量を抑制した。さらに、クラリスロマイシン (2、4 $\mu\text{g/ml}$) とアジスロマイシン (4 $\mu\text{g/ml}$) はニューモリシンの馬赤血球溶血活性を抑制した。

In vivo において、200 mg/kg 投与のクラリスロマイシンおよびアジスロマイシンはコントロール (生理食塩水投与群) よりマウス肺内ニューモリシン蛋白産生量を抑制した。さらに、クラリスロマイシン (40 および 200 mg/kg 投与群) およびアジスロマイシン (200 mg/kg 投与群) はコントロールより生存率を改善した。

考 察：

今回の検討において、sub-MIC のマクロライドが *in vitro* および *in vivo* にてニューモリシンを抑制した。その機序については明らかでないが、マクロライドは sub-MIC にて病原菌の promoter を制御することが報告されており、ニューモリシンの遺伝子発現を抑制した可能性がある。また、これまでにニューモリシンの抑制による肺炎球菌性肺炎マウスの生存率改善効果についても報告がされており、マクロライドによるニューモリシン抑制が MRSP 肺炎マウスの生存率の改善に参与している可能性が示唆された。