

医療・健康

肺炎球菌毒素による死亡を回避する薬剤を発見 ～気管支喘息治療薬のドラッグ・リポジショニングへ～

概要

順天堂大学大学院医学研究科・生化学・細胞機能制御学の横溝岳彦教授らの研究グループは、肺炎球菌毒素によって死亡に至る分子メカニズムを明らかにしました。さらに、気管支喘息薬として臨床医学の現場で既に使用されている抗ロイコトリエン受容体拮抗薬(モンテルカスト*)が、肺炎球菌毒素による死亡を回避することも見出しました。この成果は、致死率の高い肺炎球菌感染による肺炎の死亡を回避するために、安全性が確立している既存薬を利用できる、ドラッグ・リポジショニング*2の可能性を示しています。本研究は、英科学雑誌 *Scientific Reports* 電子版に発表されました。

本研究成果のポイント

- ・ 肺炎球菌毒素による致死の分子メカニズムを解明
- ・ 抗ロイコトリエン受容体拮抗薬が毒素による致死を回避
- ・ 気管支喘息薬を肺炎球菌肺炎の治療薬とするドラッグ・リポジショニングへ

背景

1年間に国内で10万人に1.15名が感染する侵襲性肺炎球菌感染は致命率が7.4%と高く、2013年からは5歳未満の小児、2014年10月からは65歳以上の高齢者を対象にワクチンの定期接種が行われています。肺炎球菌が産生する毒素ニューモライシンは、感染した細胞の膜を穿孔して細胞死を引き起こすことが試験管内の実験で確められています。しかし、ニューモライシンによって個体が致死するメカニズムはよく分かっていませんでした。そこで、私たち研究グループは毒素ニューモライシンによってマウスが死亡するメカニズムを明らかにするため、肺に発現する受容体BLT2*3とそのリガンドである生理活性脂質12-HHT*3の肺保護作用について調べました。

内容

まず、肺炎球菌毒素ニューモライシンをマウス気道内投与し致死率を検討したところ、12-HHTの受容体であるBLT2の欠損マウスが、短時間で死に至ることを見出しました。また、12-HHTの産生を阻害する非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)投与によっても、ニューモライシンに対する致死率が上がることが分かりました。

ニューモライシンを投与されたマウスが気道抵抗上昇、血管透過性亢進などの気管支喘息様の症状を示したため、肺や肺胞洗浄液を生化学的に調べたところ、気管支喘息誘引物質であるロイコトリエンC₄, D₄, E₄*⁴が産生されていることが分かりました。そこで、ロイコトリエン受容体拮抗薬であるモンテルカストを前投与したところ、ニューモライシンによる致死を抑制することに成功しました(図1)。

以上の結果から、ニューモライシンによる死亡がロイコトリエンC₄, D₄, E₄産生を介していること、および、NSAIDsによる12-HHT産生抑制が、ニューモライシンによる死亡率を上昇させていることが分かりました。

今後の展開

今まで、肺炎球菌による肺炎に対しては、抗菌剤の投与以外に有効な治療法がなく、また、NSAIDs投与がリスクファクターであることが示されていましたが、本研究で明らかになった12-HHTのニューモライシンに対する肺保護作用は、NSAIDsが肺炎死亡率を上昇させることを理論的に裏付けました(図2)。さらに今回の研究で、ニューモライシンによるマウスの致死を抑制したロイコトリエン受容体拮抗薬(モンテルカスト)は、既に気管支喘息やアレルギー性鼻炎の治療薬として臨床の現場で使用されています。今後、ロイコトリエン受容体拮抗薬を肺炎球菌による肺炎治療薬への転用が、ドラッグ・リポジショニングによって速やかに進むことが期待されます。

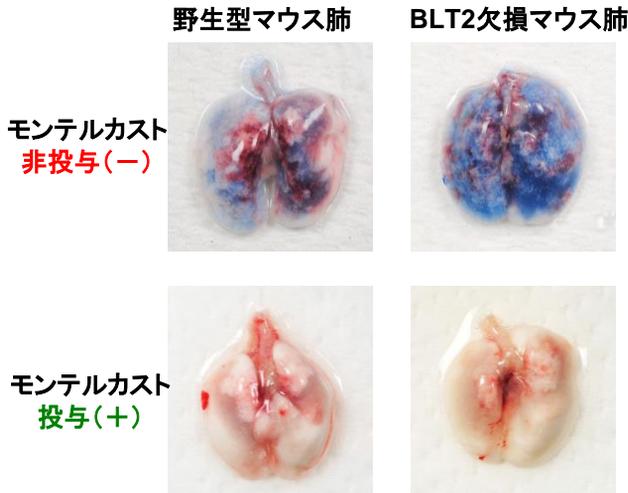


図1：ロイコトリエン受容体CysLT1拮抗薬による肺障害の抑制

マウス血管内に青い色素(エバンスブルー)を前投与し、肺炎球菌毒素を気道内に投与すると、肺血管の透過性亢進に伴う色素の血管外漏出が観察され青く見える。CysLT1拮抗薬モンテルカストを事前投与しておく、色素の漏出が抑えられ、マウスの個体死亡が抑制された。

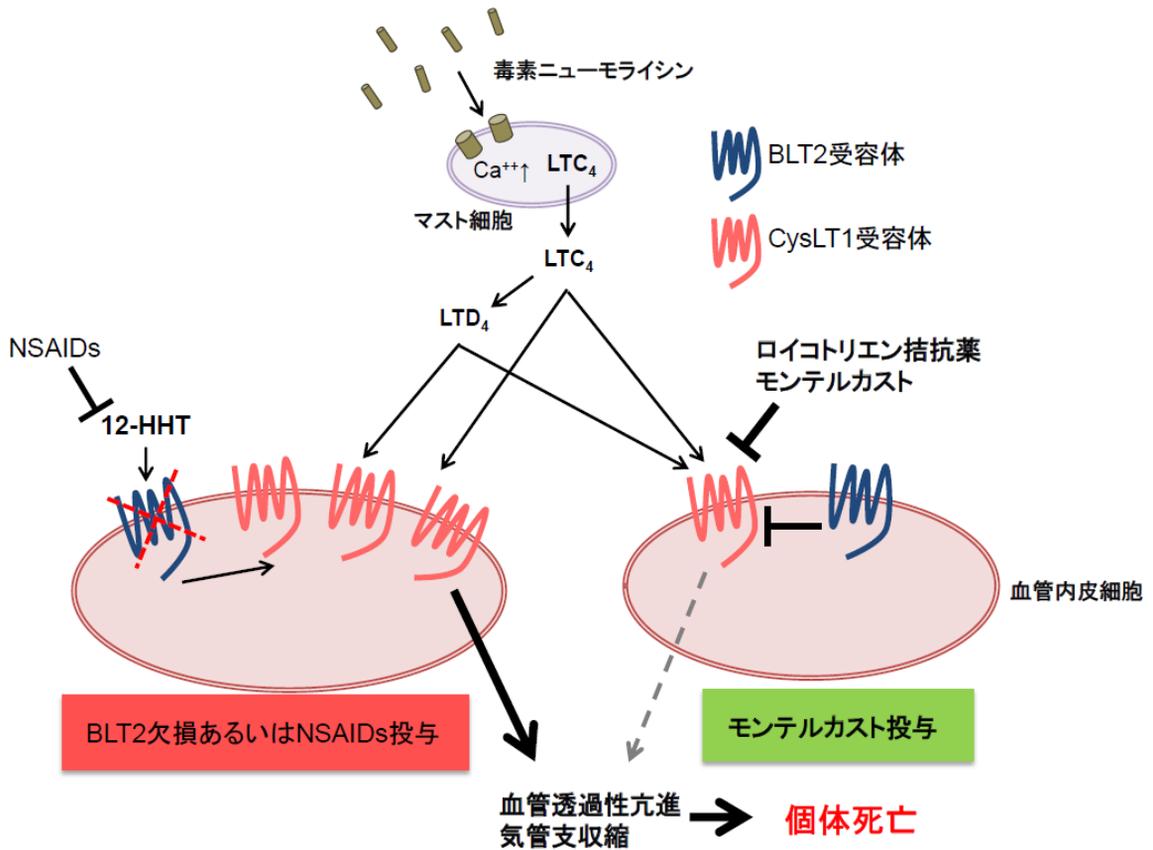


図2：本研究により明らかになったニューモライシンによる致死のメカニズム

肺炎球菌毒素ニューモライシンは、マスト細胞を刺激し、LTC₄、LTD₄を産生させる。これらは血管内皮細胞や気管支平滑筋のCysLT1受容体に作用して、血管透過性亢進や気管支収縮を引き起こし、マウス個体死を誘導する。非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)は、CysLT1発現を抑制する12-HHT産生を抑制することで、ニューモライシンによる個体死の頻度を上昇させる。

用語解説

*1 モンテルカスト

ロイコトリエンC₄, D₄の受容体であるCysLT1の拮抗薬。気管支喘息、アレルギー性鼻炎の治療薬として広く用いられている。

*2 ドラッグ・リポジショニング

他の疾患の治療薬として既に使用されている薬剤を、他の疾患の治療薬として使用すること。既に安全性や体内動態が分かっている薬剤であるため、迅速に認可し、臨床応用することが可能となる。

*3 生理活性脂質12-HHTと受容体BLT2

アラキドン酸から産生される生理活性脂質、12-ヒドロキシヘプタデカトリエン酸。その受容体であるBLT2は横溝研究室で遺伝子同定され、皮膚や腸管上皮の保護作用を有していることが明らかになっている。

*4 気管支喘息誘引物質 ロイコトリエンC₄, D₄, E₄

アラキドン酸から産生される生理活性脂質であり、古くはSRS-A(Slow reactive substance for anaphylaxis)とも呼ばれた。気管支平滑筋を収縮させるとともに、血管透過性を上昇させる作用を有し、気管支喘息を引き起こす物質として有名である。

原著論文

本研究は、Nature Publishing Groupの電子版雑誌「*Scientific Reports*」(<http://www.nature.com/srep/>)で(日本時間:2016年10月5日)公開されました。

英文タイトル: Leukotriene B4 receptor type 2 protects against pneumolysin-dependent acute lung injury

日本語訳: ロイコトリエンB4第二受容体はニューモライシンによる急性肺障害から個体を防御する

著者: Misako Shigematsu, Tomoaki Koga, Ayako Ishimori, Kazuko Saeki, Yumiko Ishii, Yoshitaka Taketomi, Mai Ohba, Airi Jo-Watanabe, Toshiaki Okuno, Norihiko Harada, Takeshi Harayama, Hideo Shindou, Jian-Dong Li, Makoto Murakami, Sumio Hoka, Takehiko Yokomizo

Sci. Rep. **6**, 34560; doi: 10.1038/srep34560 (2016)

研究助成先: 本研究は、文部科学省科研費(新学術領域研究22116001、22116002、15H05901、15H05904、基盤研究B15H04708)、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業の支援を受け実施されました。

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科

生化学・細胞機能制御学

教授 横溝 岳彦 (よこみぞ たけひこ)

TEL:03-5802-1031 FAX:03-5802-8421

E-mail: tyokomi@juntendo.ac.jp

http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

担当: 植村 剛士 (うえむら つよし)

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>