

## 研究成果報告

研究課題 機能性糖脂質による細菌性肺炎制御法の探索

研究期間 2018 年 4 月 1 日～2021 年 12 月 10 日

### 1)研究目的

我が国の肺炎による死者数は年間 12 万人（誤嚥性肺炎を含む）を超えており、特に高齢者肺炎患者の死亡率が高く、かつ薬剤耐性菌の蔓延に伴い、治療に難渋するケースも増えている。我々の研究グループでは、自身の生体防御能力、すなわち自己免疫力を向上させることにより、ガンや感染症（特に薬剤耐性菌による感染症）を克服できるのではないかと考え、免疫賦活物質（免疫ビタミンの一種）であるビザンチンを開発し、特許を取得した。本研究では、水溶性化に成功した硫酸化ビザンチンの肺炎予防および治療につながる基礎研究、さらに硫酸化ビザンチンの合成ルートリファイメントによる大量合成や新規水溶性ビザンチンの開発を行った。

### 2)実施内容

①肺炎起因菌である緑膿菌に対する硫酸化ビザンチンの影響について、緑膿菌のスィミング運動、特に鞭毛運動に関わる遺伝子群の発現に焦点を当て解析した。②誤嚥性肺炎の増悪因子である歯周病菌（ジンジバリス菌）由来 LPS によるサイトカイン産生（TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10）に対する硫酸化ビザンチンの影響を解析した。③市中肺炎や院内肺炎の感染モデルマウスの構築を目指し、肺炎レンサ球菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、アシネトバクター・バウマニを用いた感染実験を行った。④硫酸化ビザンチンの合成ルートリファイメントを行った。

### 3)研究成果

硫酸化ビザンチンは、①緑膿菌の鞭毛に物理的な影響を与えることなく、鞭毛運動に関わる *CheR*、*CheW*、*CheZ* 遺伝子の発現を低下させ、運動機能の低下を引き起こしていること、さらに②ジンジバリス菌 LPS で刺激した RAW264.7 細胞からの炎症性サイトカイン（TNF、IL-1 $\beta$ 、IL-6）遊離を阻害し、抗炎症性サイトカイン（IL-10）遊離を増加させていることが判明した。③アシネトバクター・バウマニの感染モデルマウスの構築に成功した。④硫酸化ビザンチンの合成方法を見直した結果、合成効率の向上に成功した。①の研究成果については、国際誌(PLoS one)において掲載されるとともに、第 53 回緑膿菌感染症研究会などにおいて口頭発表を行った。

### 4)研究組織

#### <本学>

研究代表者 小田真隆（京都薬科大学・薬学部・微生物・感染制御学分野・教授）

#### <共同研究先>

研究代表者 山本博文（徳島文理大学・生薬研究所・教授）

## 成果発表

### 1)原著論文

Naoki Hayashi, Yui Furue, Daichi Kai, Noriteru Yamada, Hirofumi Yamamoto, Takashi Nakano, Masataka Oda, Sulfated vizantin suppresses mucin layer penetration dependent on flagella motility of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. PLoS one, 1, p: e0206696 (2018)

### 2)産業財産権 該当なし

### 3)招待講演

林直樹, 小田真隆、緑膿菌トランスロケーション機構の解析と制御法の探索, 第 53 回緑膿菌感染症研究会 (2019)

### 4)学会発表

- ① 林直樹, 古江由依, 甲斐大智, 山田倫暉, 小田真隆、機能性糖脂質による緑膿菌のムチン層透過抑制メカニズムの解析, 第 30 回微生物シンポジウム (2018)
- ② 古江由依, 甲斐大智, 山田倫暉, 林直樹, 山本博文, 小田真隆, 緑膿菌の鞭毛運動に対する多機能性糖脂質の影響, 日本薬学会第 139 年会 (2019)
- ③ 林直樹, 山本博文, 中野隆史, 小田真隆, Sulfated vizantin suppresses mucin layer penetration dependent on the flagella motility of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 strain, 第 92 回日本細菌学会総会 (2019)
- ④ 林直樹, 小田真隆, 緑膿菌による上皮細胞層透過メカニズムの分子生物学的解析と制御法探索, 第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (2019)