

2024年5月9日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 多剤耐性菌の最終救済薬であるポリペプチド系抗菌薬の 副作用が発症する仕組みを解明

-副作用の原因となる炎症を抑えて多剤耐性緑膿菌感染症の克服に期待-

### 【発表のポイント】

- ポリペプチド系抗菌薬（多剤耐性緑膿菌に対する最終救済薬）が、腎臓で炎症（重篤な副作用）を引き起こす仕組みを解明しました。
- ポリペプチド系抗菌薬が免疫細胞を腎臓へ集積させることを発見しました。
- ポリペプチド系抗菌薬がインターロイキン-1 $\beta$ <sup>(注1)</sup>という炎症を引き起こす物質の分泌を促進させることを発見しました。
- インターロイキン-1 $\beta$ の分泌を抑えると、ポリペプチド系抗菌薬による重篤な副作用である腎障害が治まることを見出しました。
- ポリペプチド系抗菌薬による副作用の原因である炎症を抑えることで、多剤耐性緑膿菌感染症の克服につながる成果です。

### 【概要】

優れた殺菌作用を持つポリペプチド系抗菌薬は、様々な抗菌薬が無効である多剤耐性緑膿菌に対しても有効な抗菌薬として注目を集めています。しかし、ポリペプチド系抗菌薬の投与によって重篤な副作用である腎障害が頻発することが問題となっています。

東北大学大学院薬学研究科の鍵智裕大学院生、野口拓也准教授、松沢厚教授らの研究グループは、ポリペプチド系抗菌薬が腎障害を引き起こすメカニズムを解明しました。ポリペプチド系抗菌薬は、免疫応答を担うマクロファージという細胞を腎臓に集積させるとともに、腎臓に集積したマクロファージを刺激し、炎症誘導物質であるインターロイキン-1 $\beta$ の分泌を促すことで腎障害を引き起こすことが明らかになりました。

本研究の成果は、2024年4月19日に科学誌 The Journal of Immunology に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

様々な細菌に対して優れた殺菌作用を示すポリペプチド系抗菌薬は 1960 年代に開発されて以降世界各地で使用されましたが、重篤な副作用として腎障害が高頻度で報告されたことに加え、より効果が高く、安全性も高い抗菌薬が次々と開発されたことから、臨床使用される機会はほとんどなくなりました。しかし近年、ほとんどの抗菌薬に対して耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌が出現したことで、ポリペプチド系抗菌薬が多剤耐性緑膿菌に対する最終救済薬として注目を集めています。しかし、残念なことに、ポリペプチド系抗菌薬は重篤な腎障害を引き起こすために臨床での使用が制限されています。従って、腎障害発症メカニズムの解明は、既薬無効な多剤耐性緑膿菌感染症を克服するための喫緊の課題です。

### 今回の取り組み

鍵智裕大学院生、野口拓也准教授、松沢厚教授らの研究グループは、ポリペプチド系抗菌薬が腎障害を引き起こす原因の解明を目的として研究を行いました。当研究グループは最近、ポリペプチド系抗菌薬がマクロファージに作用して NLRP3 インフラマソーム<sup>(注 2)</sup>という分子複合体を活性化することでインターロイキン-1 $\beta$  の分泌を促進することを発見しました (*J. Antibiot.*, 75 (1), 29-39, 2022)。そこで、NLRP3 インフラマソームの活性化がポリペプチド系抗菌薬による腎障害に関与するのではないかと仮説を立て、個体レベルで腎障害のメカニズムを解析しました。その結果、ポリペプチド系抗菌薬により腎臓でインターロイキン-1 $\beta$  の分泌が促進され、NLRP3 インフラマソームの阻害剤によりポリペプチド系抗菌薬による腎障害が軽減されることを見出しました。さらに、ポリペプチド系抗菌薬は腎臓の尿細管細胞<sup>(注 3)</sup>に作用して、マクロファージの集積を促進する物質を分泌させることも突き止めました。以上の結果から、ポリペプチド系抗菌薬はマクロファージを腎臓に集積させる作用と、マクロファージにおいてインターロイキン-1 $\beta$  の分泌を促進する 2 つの作用を持つことが明らかとなりました。そして、これら 2 つの作用が同時に起こることにより、重篤な副作用である腎障害が発症することが示されました (図)。

### 今後の展開

ポリペプチド系抗菌薬による腎障害には有効な治療薬がなく、投薬を中止するしか対処法はありません。一方で、近年、多剤耐性菌の出現が大きな社会問題になっており、数十年後には多剤耐性菌が日本人の死因の上位となる可能性も示唆されています。ポリペプチド系抗菌薬は多剤耐性緑膿菌に対しても殺菌作用を示す一方で、その副作用が投薬の障壁となっています。本研究では、ポリペプチド系抗菌薬による腎障害の発症メカニズムの一端を解明しました。そ

の成果は、ポリペプチド系抗菌薬の発症を予測するバイオマーカーの開発やその予防・治療法開発に繋がることを期待されます。

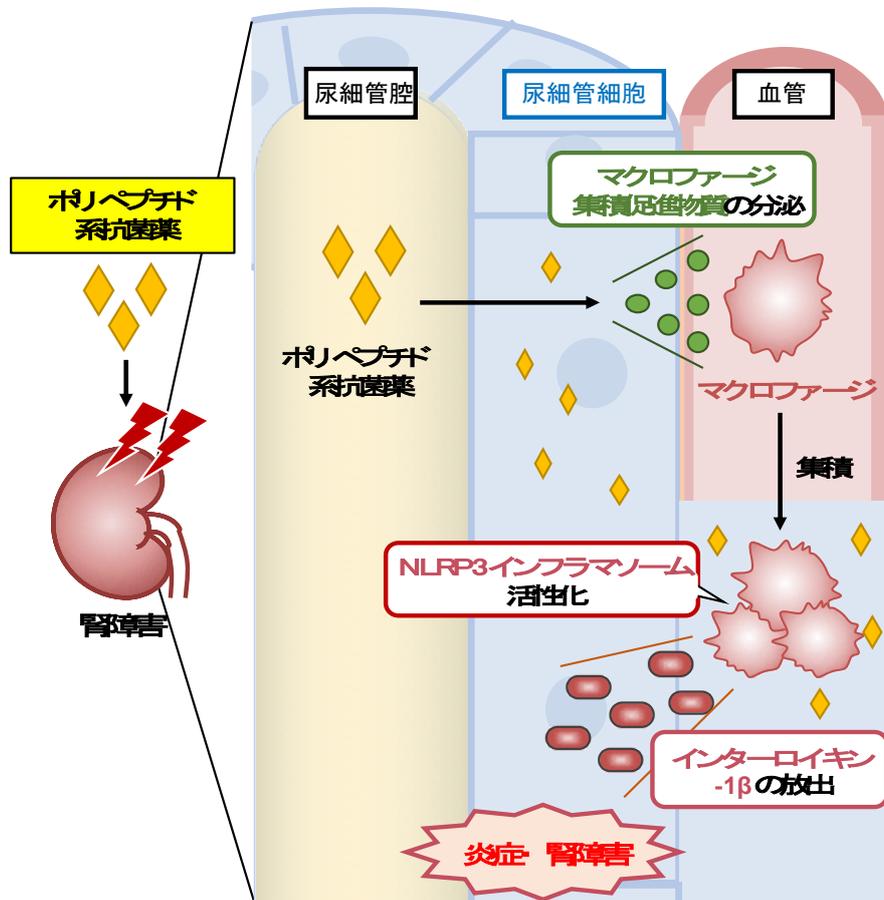


図 1. ポリペプチド系抗菌薬による腎障害誘導機構

ポリペプチド系抗菌薬は尿細管細胞に作用し、マクロファージの集積を促進する物質の分泌を促進する。さらに、ポリペプチド系抗菌薬は腎臓に集積したマクロファージに作用し、NLRP3 インフラマソームを活性化することでインターロイキン-1 $\beta$  の放出を促進する。インターロイキン-1 $\beta$  により炎症反応が惹起され、腎障害が発症する。

#### 【謝辞】

本研究は、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業、武田科学振興財団研究助成事業、公益信託 医用薬物研究奨励 富岳基金事業、東北大学学際高等研究教育院の支援を受けて行われました (JP21H02691, JP22J20257, JP21H02620, JP21K19325, JP21H00268)。

#### 【用語説明】

注1. インターロイキン-1 $\beta$

主に単球やマクロファージで産生されるタンパク質で炎症や感染防御に重要な役割を果たす。代表的な炎症性サイトカインの一種である。

注2. NLRP3 インフラマソーム

NLRP3 と呼ばれるタンパク質を核として細胞内に形成されるタンパク質複合体。病原微生物の感染や細胞内のダメージを NLRP3 が感知することによって形成が促進される。形成された NLRP3 インフラマソームは、インターロイキン-1 $\beta$  の分泌を促進し、炎症を誘導する。

注3. 尿細管細胞

腎臓において尿の通り路（尿細管）を構成する細胞。ポリペプチド系抗菌薬は尿細管細胞に吸収され、腎臓に蓄積する。

【論文情報】

タイトル : The NLRP3 Inflammasome Is a Major Cause of Acute Renal Failure Induced by Polypeptide Antibiotics

著者 : †Kagi T, †Inoue A, †\*Noguchi T, Suzuki W, Takano S, Otani K, Naganuma R, Sekiguchi Y, Hirata Y, Shindo S, Hwang GW, \*Matsuzawa A.

†筆頭著者 : 東北大学大学院薬学研究科 大学院生 鍵智裕

東北大学大学院薬学研究科 大学院生 (研究当時) 井上綾

†筆頭著者 \*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 准教授 野口拓也

\*責任著者 : 東北大学大学院薬学研究科 教授 松沢厚

掲載誌 : The Journal of Immunology

DOI : 10.4049/jimmunol.2300193

URL : <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2300193>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 松沢厚

TEL: 022-795-6827

Email:

atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp