

平成21年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2006～2009
課題番号：18390294
研究課題名 細菌間情報伝達機構の分子メカニズムの解明と感染症治療への応用に関する研究
研究課題名 Molecular mechanisms of cell-to-cell signaling in bacteria, and its manipulation for novel therapeutic strategies

研究代表者

館田 一博 (TATEDA KAZUHIRO)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：20236558

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 膠原病・アレルギー・感染症内科学

キーワード：感染症、病原因子、治療法、細菌間情報伝達

1. 研究計画の概要

近年、細菌の産生するホルモン様物質 autoinducer を介した Quorum-sensing 機構が注目されている。グラム陰性菌から陽性菌まで臨床的に重要な多くの病原体が本機構を使って病原因子の発現・biofilm 形成等を制御していることが明らかとなっている。さらに最近では、この autoinducer 分子が生体細胞に対しても多彩な影響を及ぼしていることが報告され、菌側・生体側の両面から感染症の病態形成に関与するシステムとして注目されている。本研究では、緑膿菌の Quorum-sensing 機構に焦点をあて、(1)Quorum-sensing 機構による病原因子発現制御の分子メカニズムの解明、(2)感染病態形成における Quorum-sensing 機構の役割と重要性、(3)Quorum-sensing 機構の制御による新しい感染症治療の可能性、について検討する。

2. 研究の進捗状況

これまでに、本プロジェクトの最も重要なテーマである“細菌Quorum-sensing機構をターゲットとする感染症治療の可能性”について動物実験モデルにおいてその有効性が確認されている。特に、マクロライド剤およびその誘導体の再スクリーニングによりQuorum-sensing阻害活性が強い化合物がいくつか見出されており、その有効性および臨床応用の可能性について

製薬企業とともに研究を展開している。また、Quorum-sensing機構をターゲットとするワクチン療法の可能性については、これまでに我々が確認していた3-oxo-C₁₂-homoserine lactoneだけでなく、もう1つの autoinducer 分子である C₄-homoserine lactone 分子に対するワクチン療法の有効性が確認されている。今後、さらにQuorum-sensing阻害剤による感染症治療の可能性と、その臨床応用を視野に入れた研究を展開する。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

本研究に掲げた目的について、約 60%は達成できているものと考えられる。残された研究期間の中で、臨床応用の可能性に関してさらに検討を行うことにより、研究の達成度の上昇が期待できる。

4. 今後の研究の推進方策

これまでに蓄積されてきた結果をもとに、“細菌Quorum-sensing機構をターゲットとする感染症治療の可能性”に関して最終的な解析を実施する。具体的には、これまで予備実験として確認されてきたいくつかの候補化合物を用いて、その有効性および臨床応用への可能性に関して研究を行う。特に 15 員環系マクロライド

剤であるアジスロマイシンにおいて、マウス緑膿菌感染モデルでその有効性が確認されたことから、この知見をさらに応用して解析を行う (Kikuchi Y et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009)。また、Quorum-sensing機構をターゲットとするワクチン療法に関しても、緑膿菌感染が大きな問題となっている欧米におけるCystic fibrosisあるいは人工呼吸器関連肺炎などへの応用の可能性について検討を行う。

5. 代表的な研究成果
〔雑誌論文〕 (計 4 件)

- ① Hyperoxia exaggerates bacterial dissemination and lethality in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Kikuchi Y, Tateda K, Fuse ET, Matsumoto T, Gotoh N, Fukushima J, Takizawa H, Nagase T, Standiford TJ, Yamaguchi K. (査読あり) *Pulm Pharmacol Ther.* 2009 Jan 8. [Epub ahead of print]
- ② Efficacy of colistin combination therapy in a mouse model of pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Aoki N, Tateda K, Kikuchi Y, Kimura S, Miyazaki C, Ishii Y, Tanabe Y, Gejyo F, Yamaguchi K. (査読あり) *J Antimicrob Chemother.* 63:534-42, 2009.
- ③ Paradoxically high resistance of natural killer T (NKT) cell-deficient mice to *Legionella pneumophila*: another aspect of NKT cells for modulation of host responses. Hayakawa K, Tateda K, Fuse ET, Matsumoto T, Akasaka Y, Ishii T, Nakayama T, Taniguchi M, Kaku M, Standiford TJ, Yamaguchi K. (査読あり) *J Med Microbiol.* 57:1340-8, 2008
- ④ Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T,

Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. (査読あり) *Intern Med.* 47:915-23, 2008

〔学会発表〕 (計 4 件)

- ① Yoshizawa S, Tateda K, Yamaguchi K. Virulence-Suppressing Effects of Linezolid on MRSA: Possible Contribution to Early Defervescence. 48rd ICAAC, Washington DC, 2008. 10
- ② Ueda C, Tateda K, Kimura S, Ishii Y, Horikawa M, Yamaguchi K. Antibacterial Potential of Tetramic Acid Derived from *Pseudomonas* Quorum-Sensing Autoinducer against *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens*. 48rd ICAAC, Washington DC, 2008. 10
- ③ Tateda K, Sugihara K, Yamamura N, Koga T, Sugihara C, Yamaguchi K. *In Vivo* Efficacy of Tomopenem (formerly CS-023) Human-simulated Exposure against *Pseudomonas aeruginosa* and MRSA. 48rd ICAAC, Washington DC, 2008. 10
- ④ Fujita K, Tateda K, Kimura S, Saga T, Ishii Y, Yamaguchi K. A novel aspect of interspecies communication in *Candida* and *Pseudomonas*: Co-existence of *Candida* modulates dissemination of and lethality in *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection. 48rd ICAAC, Washington DC, 2008. 10