

2022年8月26日

報道関係者 各位

抗生物質が効かない薬剤耐性緑膿菌の弱毒化に成功
～難治性の緑膿菌感染症の治療に光～

群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座の平川秀忠（ひらかわ ひでただ）准教授と群馬パース大学大学院保健科学研究科医療科学領域の木村鮎子（きむら あゆこ）講師らの研究グループは、特殊な炭素素材を用いて既存の抗生物質（抗菌薬）が効かない薬剤耐性（多剤耐性）緑膿菌の弱毒化に成功しました。本研究成果により、現在の医療では治療が困難な薬剤耐性緑膿菌感染症に対する治療法の発展に繋がることが期待されます（下の図1を参照）。

本研究成果は、2022年8月26日に国際科学雑誌『Current Research in Microbial Sciences』にてオンライン掲載されました。

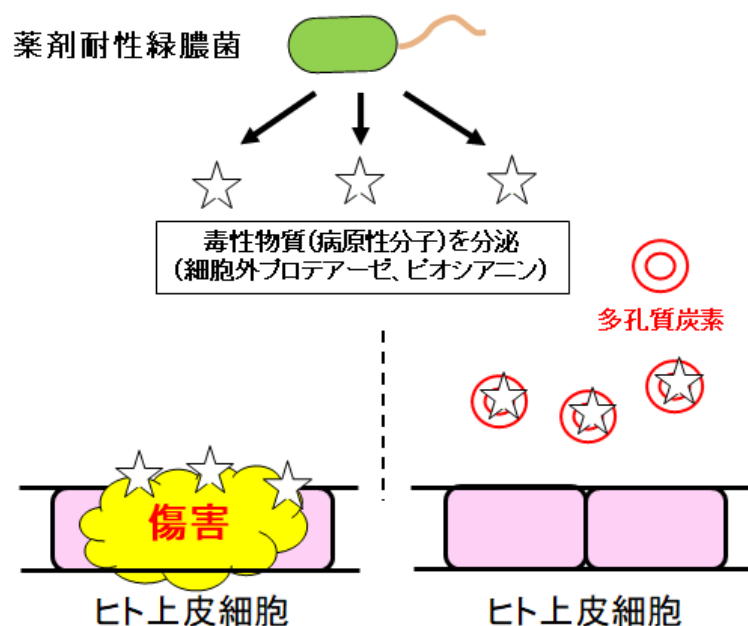


図1 多孔質炭素を利用した薬剤耐性緑膿菌の弱毒化

1. 本件のポイント

- 緑膿菌は、免疫力が低下した高齢者や、手術直後の患者、重度の熱傷を負った人などに感染し、肺や血流に感染することで、重度の肺炎や全身感染症を起こすことが知られています。近年、様々な種類の抗生物質が効かない薬剤耐性緑膿菌が増加しており、医療の現場において大きな問題となっています。
- 本研究では、「吸着性を持つ特殊な多孔質炭素」を用いることで、緑膿菌が産生する細胞外プロテアーゼやピオシアニンといった毒性物質（病原性分子）を吸着し、弱毒化することに成功しました。
- 本多孔質炭素を薬剤耐性緑膿菌に投与したところ、ヒトの細胞に対する毒性を大幅に減弱させることを明らかにしました。
- 一方で、本多孔質炭素は、ヒトの細胞には悪影響を与えませんでした。

以上の結果から、多孔質炭素を用いた薬剤耐性緑膿菌感染症に対する治療法の確立につながることが期待できます。

2. 本件の概要

緑膿菌は、水回りをはじめとする私たちの生活環境中に広く存在する細菌であり、健康な人が感染するのは稀ですが、免疫力が低下した高齢者や手術直後の患者、重度の熱傷を負った人に感染し、重度の肺炎や全身感染症を起こすことが知られています。緑膿菌は、乾燥や洗剤、消毒剤などに強いため、除菌が難しいと言われています。特に病院内においては、様々な医療器具（内視鏡やカテーテルなど）や患者が利用する洗面所やトイレ、バスタブおよび、シャワーヘッドなどに緑膿菌が付着していた場合には、病院内で感染症（院内感染）を起こすことから、緑膿菌感染症は多くの医療従事者を悩ませています。緑膿菌感染症の治療には、様々な抗生物質が投与されますが、近年既存の多くの抗生物質に耐性を示す薬剤耐性緑膿菌が増加傾向にあり、医療の現場において大きな問題となっています。緑膿菌は、細胞外プロテアーゼやピオシアニンと呼ばれる毒性物質を産生します。これらの毒性物質によって、緑膿菌は感染症を引き起こすことが知られています。

平川准教授らの研究グループは、以前に MgOC₁₅₀ と呼ばれる吸着性を持つ特殊な多孔質炭素が、食中毒菌として知られている腸管出血性大腸菌 O157 が産生する毒素を吸着することで、弱毒化することを発表しました（2022年5月）。本研究では、質量分析計を用いた最新技術を用いることで、当多孔質炭素が細胞外プロテアーゼやピオシアニンといった緑膿菌が産生する毒性物質を吸着することを発見しました。さらに、薬剤耐性緑膿菌に MgOC₁₅₀ を添加すると、ヒト上皮細胞に対する毒性を減弱させることができました。

本研究では、精製した細胞外プロテアーゼとピオシアニンを用いて、MgOC₁₅₀ による吸着効果を評価しました。MgOC₁₅₀と上記の毒性物質を混和したところ、90%以上の毒性物質が吸着され、MgOC₁₅₀と一緒に除去できることがわかりました。薬剤耐性緑膿菌の培養液をヒト上皮細胞に添加したところ、99.9%以上の細胞が死滅したのに対し、MgOC₁₅₀を添加することで、70%以上の細胞を生存させることができました。

ヒト上皮細胞に、MgOC₁₅₀を添加し、24時間後の生存率を測定したところ、MgOC₁₅₀を添加していない細胞と比べて同程度の生存率を示したことから、MgOC₁₅₀はヒト上皮細胞に毒性を示さないことを確認しました。

以上の結果は、MgOC₁₅₀が薬剤耐性緑膿菌感染症に対する弱毒化効果を持つことを示唆しています（図2を参照）。

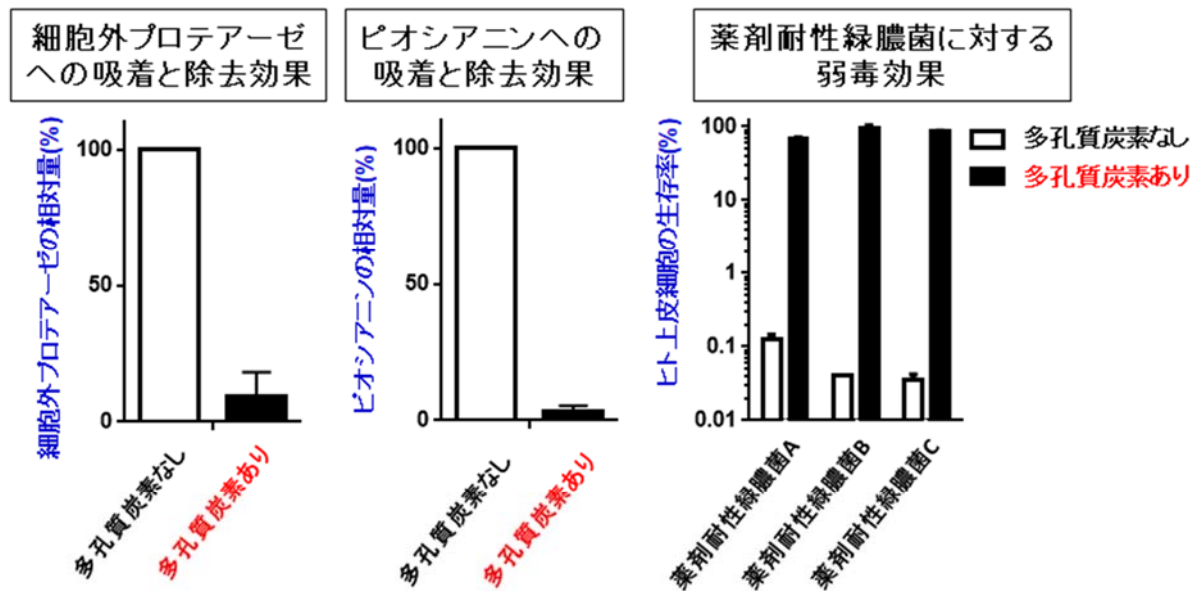


図2 多孔質炭素による緑膿菌由来の毒性物質の吸着除去

3. この研究の社会的意義

1. 既存の抗生物質では治療困難な薬剤耐性緑膿菌感染症の治療法発展への足がかり

本研究で用いた MgOC₁₅₀ は、薬剤耐性緑膿菌が産生する細胞外プロテアーゼとピオシアニンを吸着除去することで、**既存の抗生物質が効かない薬剤耐性緑膿菌を弱毒化できることが示されました。** 本研究を足がかりとして、薬剤耐性緑膿菌感染症に対する新たな治療法の開発につながると期待されます。

2. 他の難治性感染症に対する新規治療法開発への可能性

現在、全世界において年間およそ 70 万人が薬剤耐性病原体による感染症で亡くなっています。薬剤耐性緑膿菌を含む薬剤耐性病原体は世界レベルで増加傾向にあり、人類が有効な対策を講じることができなかった場合、2050年には年間およそ1000万人が薬剤耐性病原体による感染症で亡くなると推計され、がんによる死亡者数を上回る可能性も指摘されています。

本研究で導入した質量分析計を用いた最新技術を利用することで、MgOC₁₅₀ が吸着できる様々な薬剤耐性病原体由来の毒性物質の同定が進むことが期待されます。MgOC₁₅₀ を利用してこれらの毒性物質を除去することが可能になれば、将来的には、様々な薬剤耐性病原体による感染症に対する新たな治療法の開発につながる可能性があります。

4. 論文情報

Adsorption of extracellular proteases and pyocyanin produced by *Pseudomonas aeruginosa* using a macroporous magnesium oxide-templated carbon decreases cytotoxicity.

Hidetada Hirakawa^{1*} (責任著者), Ayuko Kimura², Ayako Takita¹, Sayaka Chihara¹, Koichi Tanimoto³ and Haruyoshi Tomita^{1,3}

¹Department of Bacteriology, Gunma University, Graduate School of Medicine

² Gunma Paz University, Graduate School of Health Science

³Laboratory of Bacterial Drug Resistance, Gunma University, Graduate School of Medicine

掲載雑誌: Current Research in Microbial Sciences (オンライン掲載)

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業および、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 (22fk0108604h0901) による支援を受けて行われました。

【研究に関するお問合せ先】

群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座 准教授 平川 秀忠（ひらかわ ひでただ）

群馬パーズ大学大学院保健科学研究科 医療科学領域 講師 木村 鮎子（きむら あゆこ）

【広報に関するお問合せ先】

群馬大学昭和地区事務部総務課法規・広報係

TEL : 027-220-7895

FAX : 027-220-7720

E-MAIL : m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp

群馬パーズ大学入試広報課

TEL : 027-365-3370

FAX : 027-365-3367

E-MAIL : nyushi-koho@paz.ac.jp