



2014年2月12日放送

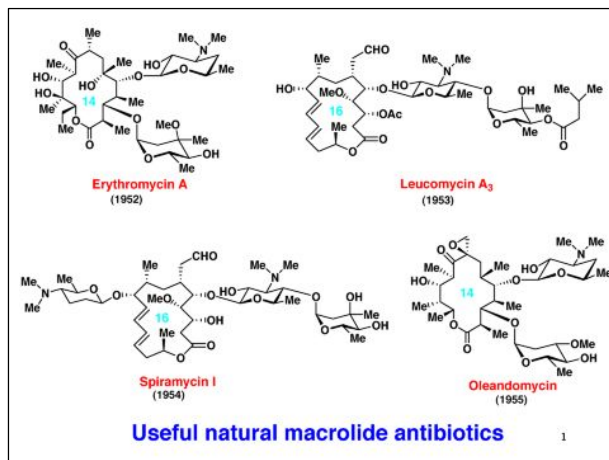
## 「マクロライド抗菌薬の新作用と創薬展開」

北里大学大学院感染制御科学府 生物有機化学教授  
砂塚 敏明

### はじめに

はじめにマクロライド抗菌薬についてお話致します。

エリスロマイシンをはじめとするマクロライド抗菌薬は、大環状ラクトンに1から3個のデオキシ糖やアミノ糖を持ち、かつ抗菌活性を有する一群の抗生物質に名づけられました。通常これらの抗菌薬はラクトンの員数によって12、14および16員環に分類されます。これらマクロライド抗菌薬は、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌、淋菌、コレラ菌などの一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマに対して抗菌活性を示します。その作用機作としては、細菌のリボゾームの50Sサブユニットに選択的に結合し、ペプチド転移反応を阻害することによって、蛋白質合成阻害を引き起こすことが知られています。マクロライド抗菌薬は、一般に真核生物のリボゾームには作用せず、臨床的に極めて毒性の低い抗菌薬でβ-ラクタム系およびアミノグリコシド抗菌薬に次いで広く用いられ、世界の抗生物質市場の中で11%を占めています。現在、臨床上有用なマクロライド系抗菌薬には、14員環マクロライドであるエリスロマイシン、オレンアンドマイシン、16員環マクロライドであるスピラマイシン、ロイコマイシン等、更には、それらの誘導体であるクラリスロマイシン、アジスロマイシン、テリスロマイシン、ロキタマイシン等が臨床で用いられています。(図1)



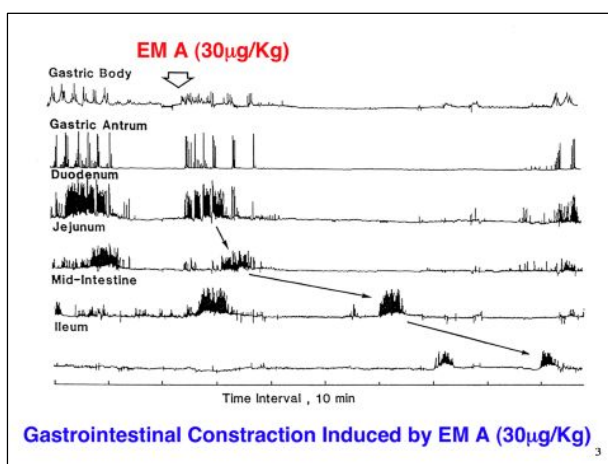
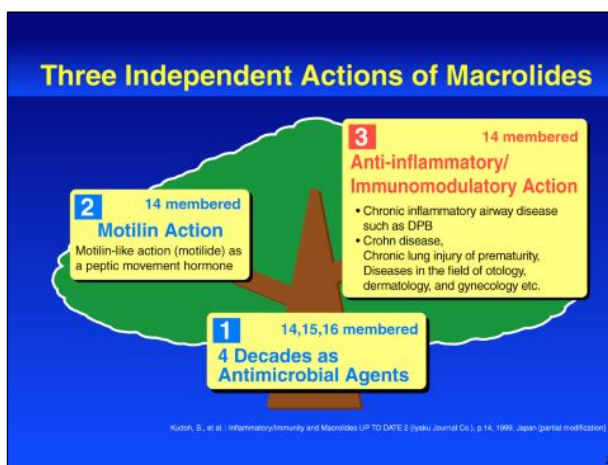
## マクロライド抗菌薬の新作用

次に、マクロライド抗菌薬の新作用についてご紹介致します。

マクロライド抗菌薬は、様々な生物活性（消化管運動亢進作用、抗炎症作用、免疫賦活作用等）を有することが明らかになっており、それは3次元構造が容易に変化することに起因していると考えられています。また、これらの作用には相関性がないことが明らかになっております。（図2）

近年、エリスロマイシンの第二の作用として消化管運動亢進作用が注目され、共同研究者の伊藤らは、エリスロマイシンが抗菌薬として用いられる量よりはるかに少ない量で、消化管蠕動ホルモンであるモチリンのアゴニストとして作用し、モチリンと同様な収縮運動を誘発することを明らかにしました。（図3）

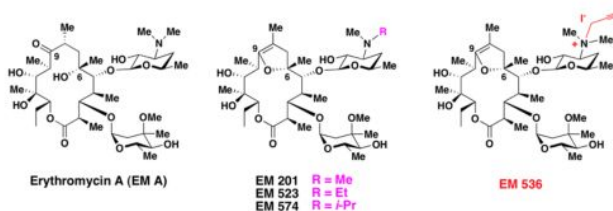
そこで、我々は、このいわば副作用である新しい薬理活性に着目し、逆転の発想で抗菌活性を失わせ、消化管運動亢進作用をさらに増強することを目的に種々エリスロマイシンの化学変換を行いました。その結果、EM201が抗菌活性は著しく減弱しましたが、消化管運動亢進作用がエリスロマイシンの10倍の活性を示しました。続いて、EM201を出発原料として、種々誘導体を合成して構造活性相関を調べたところ、デソサミンのジメチルアミノ基を変換することにより運動亢進作用が著しく変化することを明らかにしました。そのうち、*N*-エチル体EM523が18倍、*N*-イソプロピル体EM574が248倍、エリスロマイシン



### Antibacterial Activity and Gastrointestinal Motor Stimulating (GMS) Activity of Motilides

Compound	Antibacterial activity (MIC, µg/ml) <sup>1)</sup>	GMS activity <sup>2)</sup>
EM A	0.2	1
EM 201	50	10
EM 523	>100	18
EM 574	>100	248
EM 536	>100	2890

1) *Staphylococcus aureus* ATCC 6538P, agar dilution method.  
2) GMS activity was estimated by 2 X 2 points parallel line assay.



より強い活性を示し、更に四級アンモニウム塩誘導体である EM536 では 2890 倍の活性を示しました。しかもいずれの誘導体も抗菌活性は完全に消失させることが出来ました。

(図4)

また、ウサギ胃前庭部平滑筋を用い、<sup>[125I]</sup>モチリンの結合に対する作用を検討したところ、それらがモチリンの特異的結合を用量依存的に阻害し、しかもモチリンと同等の活性を示すことから、エリスロマイシン誘導体が消化管ホルモンであるモチリンのアゴニストであることが明らかになりました。我々は、このようにマクロライド構造を有し、モチリン様作用を示す一群の化合物に対し、モチリンとマクロライドを組み合わせて、“モチライド”という名を提唱しました。現在、EM574 および上記関連物質 GM-611 が消化管運動改善薬を目指して開発研究が進められています。

この成功例は今後、様々な薬理活性を有するマクロライドの作用を分離出来る可能性を示したものであります。以上のように我々はマクロライドの副作用に着目し、新たな医薬品の創製を目指すという今後の医薬品開発の新たな方向性を示しました。

### マクロライド抗菌薬の抗炎症作用

次に、マクロライド抗菌薬の第3の作用であります抗炎症作用に関して紹介致します。

近年、難治性のびまん性汎細気管支炎；DPBが、エリスロマイシンの少量長期投与によって改善することが日本医大の工藤らにより明らかにされ、さらに今日慢性副鼻腔炎の治療にマクロライドの少量長期投与療法が行われ優れた治療効果を発揮しています。

また、慢性気管支炎や気管支拡張症、一部の気管支喘息、更に未熟児肺傷害、滲出性中耳炎にも効果があることが報告され、臨床の場で治療薬として使われ始めました。更に慢性閉塞性肺疾患；COPDの急性増悪の軽減効果およびその機序にかかわるライノウイルス感染の抑制、またインフルエンザ感染時の気道の抗ウイルスIgAを誘導し、インフルエンザ感染を軽減することが最近注目されています。(図5)

エリスロマイシン及び誘導体の新生理活性と臨床応用		
緑膿菌に対する作用	宿主側に対する効果	臨床応用
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ エラスターゼ産生抑制</li> <li>・ プロテアーゼ産生抑制</li> <li>・ アルギネート産生抑制</li> <li>・ <b>バイオフィーム形成阻害</b></li> <li>・ 好中球走化性因子産生抑制</li> <li>・ 血清感受性亢進</li> <li>・ フォスフォリパーゼC産生抑制</li> <li>・ ExotoxinA産生抑制</li> <li>・ ロイコシジン産生抑制</li> <li>・ アミノ配糖体不活化酵素産生抑制</li> <li>・ TypeIII分泌機構阻害作用</li> <li>・ Pili形成阻害作用</li> <li>・ <b>Quorum-sensing機構抑制効果</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消化管運動促進 (モチリン) 作用</li> <li>・ 気道分泌抑制</li> <li>・ 粘液糖タンパク産生抑制</li> <li>・ 水分分泌抑制</li> <li>・ 好中球機能</li> <li>・ 遊走能抑制</li> <li>・ 活性酸素放出抑制</li> <li>・ IL-8産生抑制</li> <li>・ アポトーシスを介した好中球寿命の短縮</li> <li>・ <b>ヒト単球様細胞株THP-1からMφへの分化誘導増強作用</b></li> <li>その他の効果</li> <li>・ 抗カビ活性増強作用</li> <li>・ 薬剤排出ポンプ阻害作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ びまん性汎細気管支炎 (DPB)</li> <li>・ 慢性副鼻腔炎</li> <li>・ 副鼻腔気管支症候群</li> <li>・ 気管支拡張症</li> <li>・ 気管支喘息</li> <li>・ 滲出性中耳炎</li> <li>・ <b>大腸クローン病</b></li> <li>・ 非小細胞肺癌</li> <li>・ 掌せき膿ほう症</li> <li>・ ニキビ</li> <li>・ 尋常性乾せん</li> <li>・ <b>慢性閉塞性肺疾患 (COPD)</b></li> </ul>

このように上気道、下気道を問わず気道粘膜の慢性炎症疾患に対して広く用いられるようになり既存の薬剤の適用拡大はよく見られることがありますが、このエリスロマイシンおよび関連化合物のDPBに対する顕著な治療効果は、近年の最も重要な臨床研究成

果であります。

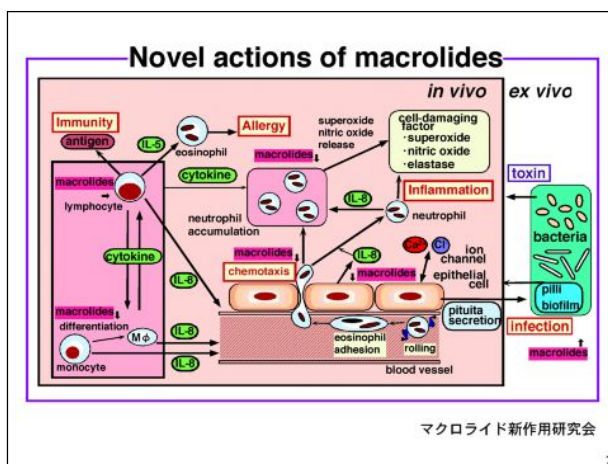
また最近、「好中球性炎症性気道疾患」に対して、マクロライド抗菌薬であるクラリスロマイシンの使用を認める通達が、厚生労働省から発表されました。一般的に好中球性炎症性気道疾患とは、白血球の1種である好中球が気道に炎症を生じる疾患であり、DPB、COPD、気管支拡張症などが考えられます。実際、COPD患者においてエリスロマイシンを1年間長期投与すると、増悪頻度を減少させることが報告され、更にエリスロマイシンやクラリスロマイシンを長期投与しているCOPD患者では、増悪を起こしやすい患者群において増悪や入院頻度の減少効果が認められています。

びまん性汎細気管支炎のような慢性疾患に対するエリスロマイシンの作用機序は、本来の抗菌作用によるものでないと考えられており、慢性気道炎症の場をとりまく免疫炎症細胞を介した抗炎症作用であることを示唆する症例が得られています。例えば、好中球の血管内皮への接着の抑制、上皮細胞からのインターロイキン-8の遊離阻害、好中球自身からのIL-8やロイコトリエンなどの遊離阻害によって、好中球の炎症局所への集積を抑制します。更に、好中球自体の活性をも抑制することによって、全体として活性酸素、エラスターゼ、デフェンシンといった気道上皮に対する傷害因子を減少させます。このような作用は、気道炎症病態の改善に直接結びつく作用であります。また、上皮細胞において、ムチン分泌、クロライドチャンネルを介した水分分泌を抑制することによって、気道の過剰分泌を抑制します。一方、リンパ球、マクロファージ、肥満細胞にも作用し、その増殖やサイトカイン産生を制御したり、また分化を誘導したりする作用があります。更に、エリスロマイシンおよびその関連化合物は、上皮細胞において、転写調節因子であるNF- $\kappa$ BやAP-1の活性化を抑制し、皮細胞からのインターロイキン-8の産生を抑制する作用があります。(図6)

以上のように、マクロライド抗菌薬は免疫制御および抗炎症作用を示す結果、慢性呼吸器疾患を治癒するものと考えられています。このように、慢性気道感染症におけるマクロライド療法は、気道の感染と炎症の悪循環において、気道上皮傷害因子や過剰分泌を抑

**各種細胞へのマクロライド剤の作用**

細胞種	機能	作用
好中球	遊走能、貪食能、活性酸素産生能	抑制
	IL-8産生遊離	抑制
リンパ球	レクチン、PPDでの増殖反応	抑制
	IL-2, IL-3, IL-4の産生	抑制
単球/マクロファージ	単球由来マクロファージ分化	促進
	ラテックスビーズの貪食能	亢進
	殺菌能	亢進
	TNF- $\alpha$ 産生	抑制
	THP-1細胞(LPS刺激)のIL-8産生	抑制
好酸球	IL-8遊離	抑制
肥満細胞	肥満細胞株MMC34からのヒスタミン遊離	抑制
気管支上皮細胞	IL-8産生	抑制
	IL-6, GM-CSFの産生	抑制
	ICAM-1の発現	抑制

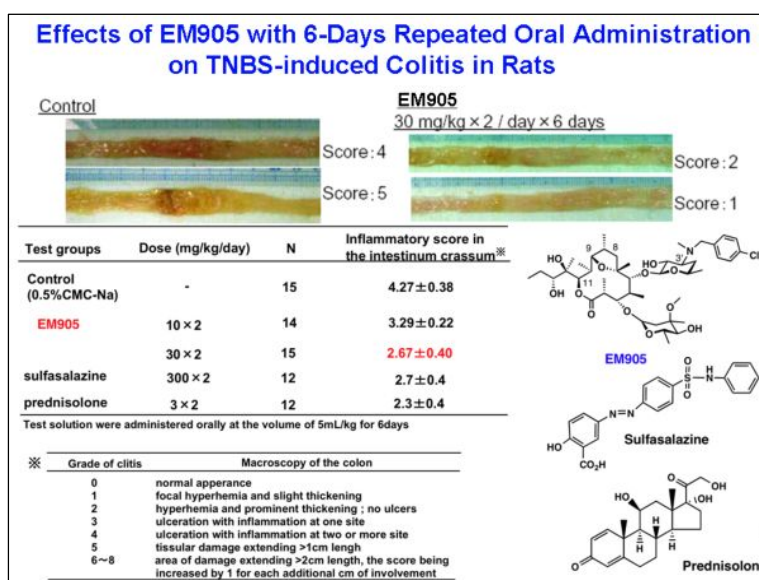


制して、炎症病態の改善をはかることによって悪循環を断ち切り、結果的に感染そのものも良い方向に導いているものと考えられています。(図7)

## EM900

そこで、我々は抗炎症作用のみを有するマクロライドの開発を目指し、感染研の赤川らが確立したモノサイトのマクロファージへの分化誘導促進作用に着目して、様々なマクロライド誘導体の合成を行っています。その中で、12員環にまき直したEM900を見出しました。

このEM900は抗菌活性が消失し、モチリン様活性もほぼ消失しました。しかも、モノサイトのマクロファージへの分化誘導作用は、エリスロマイシンより約30倍増強し、更にラットを用いた難治性の大腸炎モデルにおいて顕著な炎症抑制効果を示しました。また、EM900は、モルモットを用いたタバコ煙誘発によるCOPDモデルにおいて気道抵抗の抑制や残気量の抑制さらに肺胞の拡張抑制を示し、更にマウスを用いたエンドトキシンショックを抑制することが明らかになり、今後の創薬展開が大いに期待されます。(図8)



このように、我々は、エリスロマイシンの抗菌活性が完全に消失し、モチリン様作用が減弱し、更にモノサイトのマクロファージへの分化誘導作用が増強した抗炎症作用に特化した新規マクロライド EM900 シリーズを創製することに成功しました。

有効性が高いが肝臓障害などの深刻な副作用を引き起こす抗炎症剤や免疫抑制剤が多い中、マクロライドは深刻な副作用を示さないの、新しい抗炎症剤や免疫抑制剤あるいは制御剤として用いられることが期待されます。