

2021 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	皮膚細菌由来新規抗 MRSA 物質の同定と機能解析 — 新規抗菌薬開発に向けた新規抗 MRSA 物質の単離と 解析 —
キーワード	① 皮膚常在菌、②MRSA、③抗菌ペプチド

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ナカセ ケイスケ 中瀬 恵亮
配付時の所属先・職位等 (令和3年4月1日現在)	東京薬科大学 薬学部 臨床微生物学教室 助教
現在の所属先・職位等 (令和4年7月1日現在)	東京薬科大学 薬学部 臨床微生物学教室 講師
プロフィール	アクネ菌を中心とした皮膚常在菌の研究をしています。 アクネ菌はざ瘡（ニキビ）の増悪因子として広く知られていますが、最近では手術後の感染症の原因菌としての報告も増加しています。しかし、アクネ菌は主要な皮膚常在菌であり、普段は皮膚の健康維持に貢献しています。私は、善玉アクネ菌と悪玉アクネ菌を学術的に明らかにすることで、悪玉アクネ菌のみを治療する薬剤の開発や善玉アクネ菌を利用した化粧品や疾患予防薬の開発を目指しています。本研究は、その過程で見出した MRSA に対する新規の増殖抑制作用を有する皮膚細菌に関する研究です。

1. 研究の概要

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は、市中においては皮膚・軟部組織感染症の重要な起因菌である。加えて、MRSA は接触感染で拡大することが知られており、医療従事者などを介して、病院内で易感染性宿主を中心とした院内感染の原因となっている。加えて、最近では、海外から強毒株が流入しており、より重要性が増している。MRSA は様々な抗菌薬に耐性を示すため、抗 MRSA 薬による治療が行われている。しかし、抗 MRSA 薬に治療抵抗性を示す MRSA も報告されており、新規薬剤の開発が進められている。しかし、新規抗菌薬の創製は滞っており、手指消毒などの励行も行われているが、明らかな MRSA の減少は認められない。申請者は、新規の治療および予防法として、皮膚常在菌による相互作用に注目した。皮膚科領域において、MRSA は伝染性膿痂疹（とびひ）やせつなどの皮膚感染症だけでなく、アトピー性皮膚炎や乾癬にも関連するとされている。皮膚常在菌は、抗菌ペプチドや脂肪酸などの様々な物質を産生や、宿主の免疫を活性化することで、外部から病原微生物が定着することを妨げている。以上から、皮膚常在菌の中には抗 MRSA 作用を有する細菌が存在する可能性がある。抗 MRSA 作用を示す細菌を単離することができれば、新規の抗菌薬の創製につながると思われる。

本申請では、遺伝学研究として、抗 MRSA 作用関連遺伝子群を特定し、各遺伝子の機能および由来を明らかにする。加えて、新規抗菌薬の創製に向けて、抗 MRSA 物質を単離し、その抗菌スペクトルや真核細胞への毒性などを詳細に解析する。また、感染症モデルマウスを用いて、既存の抗菌薬との治療効果の比較研究を行う。

2. 研究の動機、目的

平素は、アクネ菌を中心とした皮膚常在菌の研究をしている。アクネ菌はざ瘡（ニキビ）の増悪因子として広く知られているが、健康成人の皮膚から分離される菌株と比較すると、異なる遺伝子型の菌株が分離される。アクネ菌は主要な皮膚常在菌であり、普段は皮膚の健康維持に貢献していることから、健康維持と疾患増悪に関連する菌株が異なると考えた。そこで、本研究が保有する皮膚細菌ライブラリーを用いて、皮膚感染症の主要な病原体である黄色ブドウ球菌、中でも薬剤耐性をもつ MRSA の増殖を抑制する皮膚細菌を探索した。

3. 研究の結果

当研究室の有する 1,000 株以上の皮膚細菌ライブラリーを用いて、抗 MRSA 作用を有する菌株のスクリーニングを行った (図 1)。その結果、抗 MRSA 作用を有する表皮ブドウ球菌 TP1524 株を見出した。TP1524 株は試験したすべての MRSA 株に対して増殖抑制作用を示し、その作用は強い殺菌作用であった。一方で、真菌および表皮細胞といった真核細胞への毒性は認められなかった。そこで、作用本体を明らかにするため、ゲノムシーケンスを行った結果、抗 MRSA 作用に関連する遺伝子群を同定した (図 2)。この遺伝子群はデータベース解析により、一部の表皮ブドウ球菌で認められているが、未解析の遺伝子群であった。さらに、活性本体をコードする ORF を翻訳されるアミノ酸配列で比較解析すると、レンサ球菌属菌の産生する抗菌ペプチドであるバクテリオシンと高い相同性を示した。研究室が保有する 350 株のブドウ球菌属菌について、本遺伝子群を保有する菌株を PCR で検出した結果、48 株が有していたが、抗 MRSA 作用を示すのは 1 株のみであった。作用を示さない菌株の遺伝子配列を解析すると、構成する遺伝子に挿入または欠損が認められた。したがって、抗 MRSA 作用を示す遺伝子群保有株は一定数のブドウ球菌属菌が有しているが、そのほとんどが機能していないことが示唆された。現在、抗菌ペプチドの機能解析および単離のため、本遺伝子群のクローニングを行い、形質転換株を作成した。この菌株から、抗菌ペプチドの単離・精製を行い、物性評価を行う。

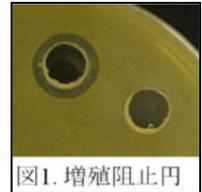


図1. 増殖阻止円

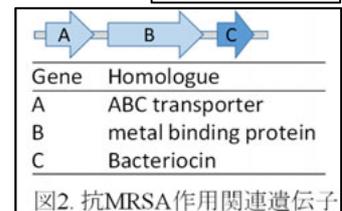


図2. 抗MRSA作用関連遺伝子

4. 研究者としてのこれからの展望

皮膚疾患は致死的になることは非常にまれであるため、治療の重要性は他の感染症に比べて低く感じられている。しかし、目視される部位に生じる疾患であり、美容意識の高まりも相まって QOL に大きく影響する因子であるといえる。ニキビにおいては青年期に約 80% のヒトが経験するといわれてお

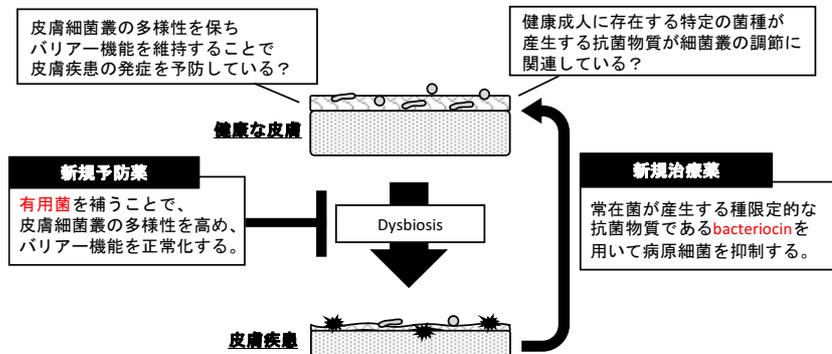


図 3. 皮膚常在菌の治療薬および予防薬への応用

り、治療薬および予防薬においては、医療用医薬品だけでなく、一般用医薬品にも広いシェアを有している。ニキビの主要な増悪因子であるアクネ菌について、更に深く研究を進めることで、悪玉アクネ菌を標的とした新規薬剤の開発や善玉アクネ菌を利用した化粧品や疾患予防薬の開発が可能になり、本研究で見出した抗 MRSA を有する菌株も新規薬剤のシーズになると考える。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ

感染症の研究を通して、細菌の病原性だけでなく、有益性を評価したいと考えています。常在菌は、もともとヒトに定着している細菌であるため、新たな感染症を起こすリスクも非常に少なく、ヒトの健康に有益な作用を持っている可能性も高い。特に、皮膚の健康変化は非常に目につきやすいことから、医療用だけでなく、一般用医薬品、化粧品まで幅広い消費者ニーズがあります。自身の研究を製品化できるよう、エビデンスを構築し、興味を持っていただける方々にプレゼンテーションしていきたい。