

## 2) 日本発のマクロライドの新作用と創薬展開

<sup>1</sup>北里大学 大学院感染制御科学府、<sup>2</sup>北里大学 北里生命科学研究所○砂塚 敏明<sup>1,2</sup>

エリスロマイシン(EM)を代表とする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、マイコプラズマ等に対して抗菌活性を示し、臨床的に極めて毒性の低い抗生物質として広く用いられている。一方、マクロライド抗菌薬は、様々な生物活性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る。1980年代、EMの第2の作用として消化管運動機能亢進作用が注目され、共同研究者である伊藤らは、EMが抗菌薬として用いられる量よりはるかに少ない量でモチリンと同様な収縮運動を誘発し、さらに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することを明らかにした。我々は、このようにEM誘導体のような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、“モチライド”という名を提唱した。一方、工藤らにより難治性のびまん性汎細気管支炎(DPB)にEMが著明な治療効果を示すことが明らかとなり、更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る。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ている。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ってきている。このEMによる慢性疾患に対する作用機序は、慢性気道炎症の場をとりまく免疫炎症細胞を介する抗炎症作用である。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(IL-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する。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る。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る。また、上皮細胞において、ムチン分泌、クロライドチャ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する。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、また分化を誘導する作用がある。更に、EM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、上皮細胞からのIL-8の産生を抑制する作用がある。そこで我々は、第3の作用である抗炎症作用のみを有するマクロライドの開発を目指し、共同研究者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た。その中で、特にEMAを酢酸で処理することで得られるEM201を塩基性条件下におくと11位水酸基が1位ラク톤のカルボニル基を攻撃してトランスラクトン化を起こして12員環にまき直したEM701が得られた。このEM701の分化誘導促進作用はEMAより増強し、抗菌活性もモチリン様活性(第2の作用)もほぼ消失するが、酸に対して不安定であった。そこで、EM701のエノール部分を還元してより酸に安定なEM900を得た。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た。しかも、モノサイトのマクロファージへの分化誘導促進作用は、EMAより約30倍増強した。更にラットを用いた難治性の大腸炎モデル(IBD)において顕著な炎症抑制効果を示した。このように、マクロライド抗菌薬には、様々な新作用がある事が明らかになりつつあり、今後とも広い臨床応用の展開が期待されるが、耐性菌の増加が問題になっており、それぞれの作用を分離した薬剤の開発が求められる。