

# ヒト肺組織上における呼吸器細菌間クロストークの解明

東京薬科大学大学院 薬学研究科 博士課程 3年/名城大学 薬学部 研究員 (助成時)

名城大学 薬学部 研究員 (日本学術振興会特別研究員 PD) (現在)

田中 愛海

## ■ 研究背景

昨今、新型コロナウイルス感染症が猛威を振るっているが、細菌による呼吸器感染症も依然として存在し、高齢者をはじめとした多くのヒトの命を奪っている。加えて、ウイルス感染後に二次感染症としておこる細菌性肺炎は、重篤化しやすく重大な問題となっている。市中における細菌性呼吸器感染症の主要な起炎菌として、肺炎球菌がある。肺炎球菌は、病原菌となる一方で常在菌としての側面を持つため、保菌が発症につながるとは限らない。実際に、小児ではほとんどが鼻咽頭に保菌しているとされ、発症につながるメカニズムは依然として不明である。さらに、肺炎球菌はヒトにのみ感染する病原体であるため、動物実験等で病態を再現することには限界がある。そこで、発表者は 2020 年度に笹川科学研究助成を受け、ヒト由来肺細胞を 3 次元培養して作出した肺組織モデルを使用した肺炎球菌の病原性評価系を構築した (図 1)。実際のヒト組織上には、複数の常在菌が存在することから、本研究 (2022 年度笹川科学研究助成採択課題) では、複数の菌種と肺炎球菌の共感染実験を行い、肺炎球菌の病原性発揮機構を解明することを目的とした。

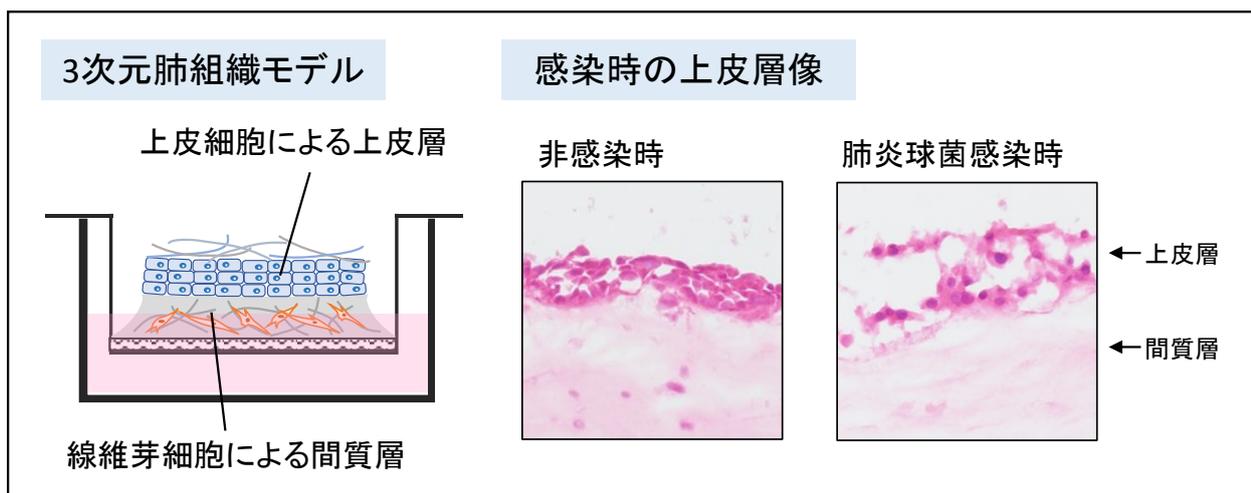


図 1. 3 次元肺組織モデルを用いた肺炎球菌の病態評価の様子

## ■ 研究内容

肺炎球菌の病原性発揮機構を解明するために、3次元肺組織モデル上で複数の菌種との共感染実験を行った(図2)。共感染させる菌種には、鼻咽頭の常在菌や肺炎球菌と同様に呼吸器感染を引き起こす菌を使用した。その結果、肺炎球菌の単独感染時に生じる上皮層の障害が、特定の菌種と共感染させた場合に抑制されることが明らかとなった(図3)。一方、それ以外の菌を共感染させた場合には、障害抑制が認められなかった。これらのことから、この現象は特定菌種により特異的に生じることが示された。また、この障害抑制は、共感染の初期段階から起こり、菌数依存的反応であった。すなわち、肺炎球菌は他の菌とバランスよく共存することで常在状態を維持し、ヒト肺組織が健全な状態に保たれることが示唆された。加えて、肺炎球菌の上皮障害を抑制する菌としない菌の違いを比較ゲノム解析にて評価し、相互作用因子の候補を推定した。これは、本研究の最終目的である「なぜ常在性菌が病原性を発揮するのかを解明する」ために非常に有益なデータになると考えられる。

## ■ 今後の展望

今後は、比較ゲノム解析によって得られた候補因子の解析や肺炎球菌の炎症が抑制されている状態の種々の炎症性マーカーの蛍光染色などを行い、遺伝子解析ならびに物理的な炎症抑制効果という側面から解析を行う。さらに、本モデルは倫理的問題なしにヒト組織の障害を評価できるため、治療効果のスクリーニングなどにも応用利用する予定である。

なお、未発表データを多く含むため、詳細を非公開とさせていただきますこと、ご理解のほどよろしくお願い申し上げます。

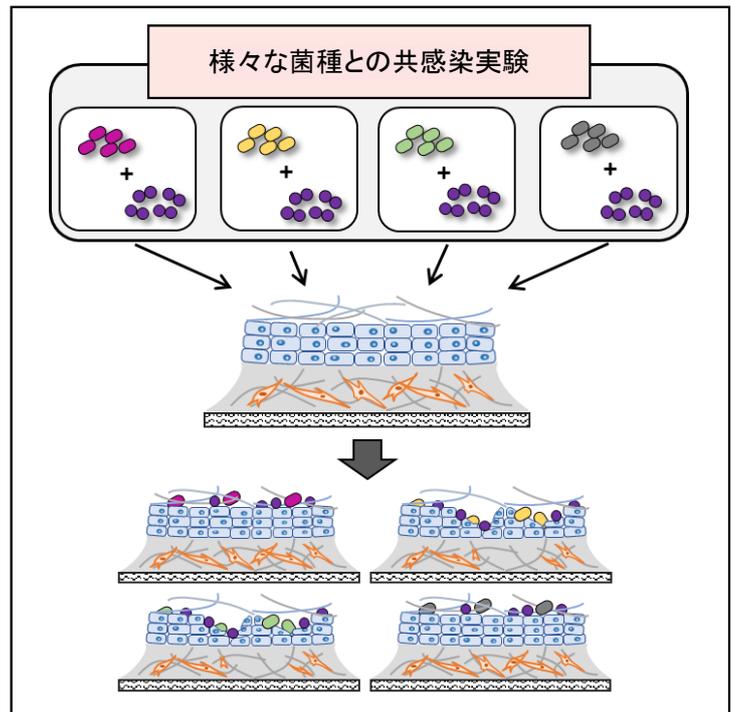


図2. 本研究のイメージ

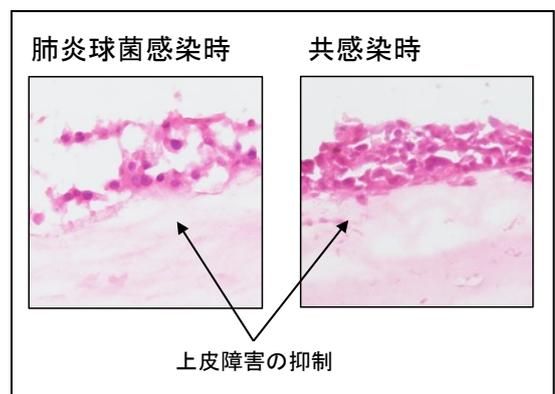


図3. 共感染実験の結果