

# 山田 康一 論文内容の要旨

主 論 文

## *In vivo* efficacy of KRP-109, a novel elastase inhibitor, in a murine model of severe pneumococcal pneumonia

新規好中球エラスターゼ阻害薬 KRP-109 は重症肺炎球菌肺炎  
マウスモデルにおいて有効である

山田 康一、柳原 克紀、荒木 伸子、原田 陽介、森永 芳智、  
泉川 公一、掛屋 弘、山本 善裕、長谷川 寛雄、河野 茂、上平 憲

(Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 24: 660-665, 2011)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：河野 茂)

### 緒 言

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、市中肺炎における最も頻度の高い原因菌であると同時に重症化しやすい菌でもある。重症化すると適切な抗菌薬治療を行っても致命的な経過をとるため、補助療法が必要になることも多い。

好中球エラスターゼは本来、好中球内で貪食した細菌を分解する生体防御作用を有するが、細胞外に過剰に放出されると組織破壊が起こり、急性肺障害 (ALI) の要因となる。好中球エラスターゼ阻害薬は全身性炎症反応症候群 (SIRS) に伴う ALI に有用であり、重症肺炎に伴う SIRS、ALI/急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) にも効果が期待できる。肺炎のガイドラインにおいても補助療法の選択肢の一つとなっている。今回我々は、肺炎球菌性肺炎モデルにおける新規好中球エラスターゼ阻害薬 KRP-109 の有効性について検討した。

### 対象と方法

CBA/J SPF マウス (雌、5 週齢) に肺炎球菌 (ペニシリン感受性-ATCC49619 株)  $2.5 \times 10^8$  CFU を経鼻投与し、肺炎球菌肺障害モデルを作成した。治療として KRP-109 (30mg/kg 群、50mg/kg 群) を感染 8 時間後より、1 日 3 回 8 時間毎に腹腔内投与した。非治療群として生理食塩水を同様に投与した。治療は 7 日間行った。評価法として、感染 7 日後の生存期間、感染 48h 後の肺内生菌数、肺病理組織像、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の総細胞数、好中球数、エラスターゼ活性、ならびにサイトカイ

ン (IL-1 $\beta$ 、MIP-2) を解析し、KRP-109 の有効性を検討した。

## 結 果

KRP-109 投与群では 30mg/kg 群、50mg/kg 群ともに非治療群に対し、感染 7 日後の生存期間では有意差がみられないものの、用量依存的に延長傾向にあった(P=0.12)。感染 48 時間後の肺内生菌数は治療群、非治療群において明らかな差はみられなかった。肺の病理組織学的所見では、治療群において明らかに炎症細胞浸潤の抑制が認められた。BALF 中の総細胞数、好中球数は治療群で有意に減少していた(P<0.01)。BALF 中エラスターゼ活性は治療群において低下傾向にあったが、明らかな差はみられなかった。BALF 中のサイトカイン産生(IL-1 $\beta$ 、MIP-2)は 50mg/kg 群で非治療群に比べ、有意に低下していた(P<0.05)。

## 考 察

本研究により、新規好中球エラスターゼ阻害薬 KRP-109 は肺炎球菌肺障害モデルにおいて重症化を抑制することが明らかとなった。KRP-109 は好中球エラスターゼの競合阻害活性を有し、肺組織移行性に優れている。今回の検討では KRP-109 が BALF 解析において細胞数、ならびにサイトカイン (IL-1 $\beta$ 、MIP-2) 産生を低下させる効果がみられた。また肺内の生菌数に差がみられなかったことから KRP-109 投与により肺炎球菌感染が増悪しないことも示された。エラスターゼ活性が有意に抑制できなかった要因としては、KRP-109 の投与方法が間欠的投与であったことや、ヒトとマウスでのエラスターゼ抑制効果の違いがあったためと推測する。今後、抗菌薬との併用による有効性の検討、ならびに KRP-109 の体内動態について検討をする必要があるだろう。

結論として KRP-109 は肺での抗炎症作用が主な機序として考えられた。KRP - 109 の肺への高い組織移行性を考慮すると、重症肺炎に伴う急性肺障害にも有効性が期待できる。