

## 第11回 マクロライド新作用研究会 編集後記

第11回目を迎えたマクロライド新作用研究会は、三重大学医学部耳鼻咽喉科の間島雄一教授が当番世話人をつとめられ、昨年同様、東京大学構内の「鉄門記念講堂」を会場として、平成16年7月16、17日の両日開催された。今年は米国におけるマクロライド療法の権威であるRUBIN教授をお迎えして、発展的な研究成果が発表され、活発な討論が展開した。

特別講演1では奈良県立医科大学細菌学の喜多教授が「マクロライドの非抗菌活性」について自己哲学を語られた。マクロライドは多義にわたる作用が総合的に機能し、有機的・統合的作用の解明によってはじめて作用の全貌を解明することができるであろうことを提起した。またリボソームに対するストレス作用に言及し、生体防御調節作用の本体について推論した。

ウイルスに対する作用は教育講演1「COPDの急性増悪の抑制」で山谷らの報告に始まり、HIV感染、RSウイルス感染に対する有効性も報告された。新たなウイルス治療の視点が提示された。

癌に対する作用はCAMと抗癌剤との相乗作用が期待される結果が提示された。気道上皮あるいは好中球に対するマクロライドの作用は、過去にも多数報告されている。今回は直接抑制作用のみならずさらに次の因子に対する間接的制御の可能性を示唆する結果も提示された。喜多先生の提示された有機的・統合的作用にも相通ずる視点である。これから3次的あるいは4次的解析が提示される可能性を示唆している。

昨年に引き続き、創薬の視点から抗菌作用のないEM703誘導体を用いた抗炎症作用の検討結果が報告された。12員環系に分類されるEM703はEM-Aの誘導体として抗菌活性が無く、かつモチライド作用もほとんどない化合物である。あらかじめ委託された複数の施設で検討された研究成果を一堂に会して比較した。Cl<sup>-</sup>イオンチャネル、細菌の機能に対する作用、ムチン産生に与える影響、線維芽細胞に与える影響、そして細胞内シグナル伝達、特にmRNA翻訳系にあたる影響などが検討され報告された。EM、CAMと同程度の阻止効果を示す結果が有る一方、細菌機能ではEM703が影響しないなど、異なる作用も明らかとなった。ラバマイシンとの類似作用もあり、力価は低いものの免疫抑制作用が有るものと見込まれる。さらに商品化のためには、ヒト由来細胞での安全性を確保しなければならない。

二日目は細菌に対する作用が報告され、Quorum-Sensing機構や緑膿菌病原因子に対する抑制作用が確認された。DPBでも難治例が残された課題であり、今後の展開が注目される。シンポジウム2では「慢性副鼻腔炎病態に基づく治療戦略」が討論され、手術療法との併用タイミング、他の治療薬との併用など、テトラメドな治療の必要性が確認された。RUBIN教授の講演では我が国から発信したマクロライド療法の世界的な広がりにつれ、喘息、COPD、嚢胞性線維症などへの応用が広がっていること、一方マクロライド耐性菌の拡大など問題も生じていることが紹介された。すでに世界的な視点で議論を進める必要性を感じた。耐性菌の話題は一般演題でも討議され、*in vitro*における耐性菌の増加と臨床効果との乖離が興味を引いた。

臨床現場へのケトライドの導入により、抗菌薬としての選択の幅が広がった。教育講演2では北里大学医学部の井上先生がケトライドの作用機序や耐性メカニズムを紹介した。構造の類似性からマクロライド同様の抗炎症効果が期待されている。今回はじめてミニシンポジウム「ケトライド」を企画し、その実際が披露された。しかし、おしなべて14員環マクロライドのもつ宿主の抗炎症作用は認められなかった。さらに検討が集積される必要があるが、大変興味深い結果である。当面、適応を吟味して抗菌薬として使用するべきであると結論づけられた。

様々な事象が解明され、新たな知見も加わったマクロライド新作用であるが、統合した理解が必要な時期にいたっている。しかし、全貌が見渡せるまでには今しばらく時間がかかると考えられる。新薬開発につながる動きも期待される。引き続き会員一同、邁進したいと考えている。

最後に、本研究会は厚生科学研究びまん性肺疾患調査研究班との共催により運営され、また日本抗生物質学術協議会の前理事長、清水喜八郎先生のご厚意により、後援をいただいている。この場を借りて深謝申し上げたい。