

バイオフィルム感染症の制圧に向けて

奥田 賢一

バイオフィルムとは細菌が固体表面あるいは気液界面において形成する構造体である。バイオフィルム内では多数の菌体が集合しており、その間を縫う様にして生育に必要な栄養素の通り道となるチャンネル（空洞）が存在している（図1）。細菌が固体表面に接着する足場となり、また細胞間の結合にも関与するのがマトリックスと呼ばれる細胞外物質である。同じ菌種であってもバイオフィルムの量や生化学的性質は株ごとで異なる。その理由は、マトリックスが多糖、タンパク質、核酸、脂質など多種多様な成分から構成されており、菌種や菌株によってそれらの比率が異なるためである。

バイオフィルム形成に起因する感染症はバイオフィルム感染症と呼ばれ、外科、内科、整形外科、泌尿器科など広範囲の診療科で問題となっている。バイオフィルム内の細菌は化学療法剤や生体の防御機構に高い耐性を示すため、バイオフィルム感染症は治療が困難となる。それゆえ、カテーテル、ペースメーカー、人工関節などの医療用デバイスを使用している患者においてバイオフィルム感染症が疑われた場合、現状ではそれらを取り除く以外に根本的な治療法がない。バイオフィルム感染症は患者へ身体的負担を与えるだけでなく治療期間の延長や医療費の増大にもつながる問題であるといえる。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の報告によると、2011年に106の医療機関で集中治療室に入室した70,095人を対象とした調査で、168件のカテーテル感染が報告されている。菌種の割合をみると、上位3菌種は表皮ブドウ球菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）、コアグラゼ陰性黄色ブドウ球菌の順となっている。この調査においてカテーテル感染とバイオフィルム形成の相関性を示すデータはないが、米国National Institutes of Health (NIH)の報告によれば細菌感染症の80%以上にバイオフィルムが関与しているとされ¹⁾、カテーテルの刺入部やポート、内外腔におけるバイオフィルム形成が疑われる。

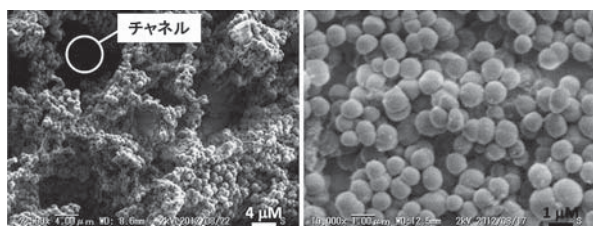


図1. 黄色ブドウ球菌バイオフィルムの走査電子顕微鏡像

これまで人類は新たな抗生物質を開発することで感染症と戦ってきた。その一方で、抗生物質が細菌に与える進化的選択圧は新たな薬剤耐性細菌の出現を惹起し得ることを忘れてはならない。このような背景を踏まえ、バイオフィルム感染症に対する治療薬・予防薬の開発を目指す研究者の間では「細菌増殖を阻害せずバイオフィルム形成のみを選択的に阻害する」というコンセプトが浸透しつつある。そのようなコンセプトに基づきバイオフィルム形成阻害物質のスクリーニングが行われた例を紹介したい。Oppermanらは表皮ブドウ球菌のバイオフィルムをターゲットとして88,000化合物からスクリーニングを行い、アリルローダミン化合物がバイオフィルム形成阻害活性を示すことを報告している²⁾。Sambanthamoorthyらはコレラ菌のバイオフィルムをターゲットとして66,000化合物からスクリーニングを行い、ベンゾイミダゾールを構造内に含む化合物にバイオフィルム形成阻害活性があることを報告している³⁾。この化合物はコレラ菌だけでなく、緑膿菌、肺炎桿菌、赤痢菌、黄色ブドウ球菌のバイオフィルム形成も阻害したことから、その分子標的が明らかになればグラム陽性菌と陰性菌の多くの菌種で共通したバイオフィルム形成に関わる因子が明らかになるかもしれない。最近、枯草菌のバイオフィルムに関して興味深い報告があった。枯草菌のバイオフィルムを8日以上 of 長期間培養した場合、ポリアミンの一種であるノルスペルミジンを分泌して自身のバイオフィルムを破壊することが明らかになった⁴⁾。ノルスペルミジンはマトリックスを構成する多糖に作用することが示唆されている。このようなメカニズムは成熟したバイオフィルム内の細菌が遊離して新たな場所に定着するための戦略であると考えられている。

バイオフィルム感染症に対する効果的な予防法の開発は臨床における大きな課題である。バイオフィルム形成阻害物質を医療用デバイスにコーティングすることができれば、バイオフィルム感染症の発症を未然に防ぐことができるかもしれない。

- 1) <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-03-047.html>
- 2) Opperman, T. J. *et al.*: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **53**, 4357 (2009).
- 3) Sambanthamoorthy, K. *et al.*: *Antimicrob. Agents Chemother.*, **55**, 4369 (2011).
- 4) Kolodkin-Gal, I. *et al.*: *Cell*, **149**, 684 (2012).