

〈総説〉

宿主免疫を考慮した呼吸器感染症の新治療戦略 ～マクロライド系薬とToll様受容体アゴニストの 抗感染症作用に着目して～

中村茂樹¹⁾・泉川公一²⁾・柳原克紀³⁾・宮崎義継¹⁾・
迎寛⁴⁾・河野茂⁴⁾

¹⁾ 国立感染症研究所真菌部

²⁾ 長崎大学病院感染制御教育センター

³⁾ 長崎大学病院検査部

⁴⁾ 長崎大学第二内科

(2016年3月14日受付)

感染症の病態は、「宿主-病原体-抗微生物薬」の相互関係の上に成立している。昨今の患者背景の多様化や薬剤耐性菌の蔓延などによって、たとえ適切な抗菌薬の投与が行われたとしても治療に難渋するような、重症・難治性感染症に遭遇する機会が増している。また医療の進歩や優れた抗菌薬の登場にも関わらず、本邦の肺炎死亡率は年々増加し、現在は死因の第3位となったことはいうまでもない。抗菌薬のみに依存した従来の治療戦略は飽和状態にあると思われ、この状況を打開する新治療戦略の確立が急務である。本稿では、非抗菌薬治療の感染症克服における可能性について、特にマクロライド系薬とToll様受容体作動薬に焦点をあて、その抗感染症作用についての知見を概説する。

呼吸器系における自然免疫の役割

呼吸器系は他臓器と比べても広く外界にさらされるため、病原体の侵入門戸となり易い。肺での感染防御機構は、宿主が有する自然免疫とその後の免疫応答による獲得免疫によって行われる。肺での自然免疫は主に物理的バリア、化学的バリア、そして免疫担当細胞などによって担われている(表1)。病原体はまず粘膜上皮の粘液や線毛な

どによって捕らえられるが、この物理的バリアをくぐり抜け上皮細胞上で定着・増殖する。これらに対する第一線の防御機構の一つに血清蛋白(自然抗体や補体、C-reactive proteinなどを含む)が挙げられるが、特に膜侵襲結合体によって溶菌させる補体殺菌機構は強力である。しかし肺炎球菌をはじめ、厚い莢膜を有する病原体は補体殺菌機構に耐性を示すため、容易に全身感染症へと進展

表1. 呼吸器系の主な自然免疫構成因子

物理的バリア	粘液、線毛、上皮細胞間結合
化学的バリア	肺サーファクタント蛋白、リゾチーム、ラクトフェリン、デフェンシン
血清蛋白	補体、自然抗体、CRPなど
免疫細胞	好中球、マクロファージ、NK細胞、NKT細胞、 γ δ T細胞
その他	分泌型IgA (主にIgA1)

する。また莢膜を有しない病原体の中にも補体耐性化するものも存在し、例えば無莢膜型インフルエンザ菌は菌外膜表層構造を変化させ、IgMの結合と古典的経路による補体活性化を抑制する¹⁾。補体の活性断片 (C3a, C5aなど) は血管透過性を亢進し、感染局所へ好中球や単球などの免疫細胞を遊走させるほか、細菌表面に付着し食細胞による病原体の貪食を助ける (オプソニン化)。II型肺胞上皮細胞から産生される肺サーファクタント蛋白は、病原体の表面に結合し補体のレクチン経路を活性化する。気道上皮細胞から産生される β -デフェンシンや粘膜下腺漿液細胞から分泌されるリゾチームなどの抗菌ペプチドによる殺菌作用も重要である。感染局所に遊走した好中球は貪食した病原体を活性酸素種 (次亜塩素酸など) や抗菌蛋白 (ラクトフェリンなど)、エラスターゼなどの分解酵素によって消化する。肺に多数存在する肺胞マクロファージは、食細胞として病原体を処理するほか、様々な炎症性サイトカインの産生や抗原提示細胞として液性免疫誘導の役割も果たす。これら免疫細胞は、パターン認識受容体で病原体の持つ共通した分子構造を認識後、細胞内シグナル伝達系を活性化し、迅速かつ強力に病原体排除に必要な生体防御機構を誘導する。代表的なパターン認識受容体にToll様受容体 (toll-like receptor: TLR)、C型レクチン様受容体、スカベンジャー受容体、NOD様受容体、RIG-Iなどがあり、病原体

由来の高分子多糖体やリポ蛋白、核酸成分などを認識する。NK細胞やNKT細胞などの自然免疫リンパ球も細菌由来および自己細胞由来成分を認識して活性化され感染細胞を障害する自然免疫細胞であるが、その詳細は成書を参照されたい。

感染症発症の抑制における 鼻咽頭定着制御の重要性

肺炎球菌やインフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌などの呼吸器病原体は、上気道粘膜へ無症候性に定着し、集団内伝搬や局所/全身性感染症を引き起こす。鼻咽頭における高濃度の肺炎球菌の定着は肺炎発症の危険因子であることが報告されている²⁾。また呼吸器感染症を発症した小児の鼻咽頭スワブの解析で、ウイルスの混合感染と、鼻咽頭における肺炎球菌定着菌数の有意な増加が指摘されている³⁾。最近我々は、インフルエンザウイルスと肺炎球菌の鼻咽頭重複感染マウスモデルを用いて、鼻咽頭での重複感染で引き起こされるI型インターフェロンの過剰産生によって局所へのマクロファージの集積が抑制され、肺炎球菌の鼻咽頭クリアランスが低下し、感染症へ進展することを明らかにした⁴⁾。幼若マウスを用いた重複感染実験では、インフルエンザ感染後におこる肺炎球菌の鼻咽頭定着菌数の増加が周囲への伝搬の要因となることが指摘されている⁵⁾。また高齢マウスを用いた解析によって、加齢による鼻咽頭常在細菌

菌叢の変化が、肺炎球菌クリアランスを低下させることが明らかとなった⁶⁾。さらに鼻咽頭で肺炎球菌とインフルエンザ菌がTLRにより認識されると、p38 MAPKおよびTGF- β の活性化によってclaudinの発現が低下し、上皮細胞間隙が開大した結果、血流感染症へと進展することが報告されている⁷⁾。このように呼吸器病原体の鼻咽頭定着は様々な感染症発症の第一段階として重要であり、その制御は集団内伝搬や感染症の発症そのものの抑制に重要であると考えられる。

感染症に対する免疫療法

感染免疫獲得の手段は主に能動免疫と受動免疫に大別される。能動免疫は、ワクチンに代表されるように病原体の断片や毒素などを接種し、元来備わった宿主免疫を賦活化する方法であり、受動免疫は特定の病原体もしくは病原因子に対する抗体を直接投与する方法である。能動免疫の例として肺炎球菌ワクチンを挙げる。本邦では現在、23価莢膜多糖体ワクチン（ニューモバックス[®]）と13価結合型ワクチン（プレベナー13[®]）が使用可能である。いずれのワクチンも侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率を約70%減少させるが、その効果はカバーする血清型に依存するため限定的である。さらに結合型ワクチンでは、ワクチン非対象株による侵襲性感染症の増加（serotype replacement）が指摘されている⁸⁾。このような莢膜多糖を免疫抗原とした獲得免疫誘導型ワクチンの弱点を克服すべく、IgAによる粘膜免疫を誘導する弱毒化生ワクチン⁹⁾や、3種類の肺炎球菌抗原（細胞壁多糖/surface adhesin A (PsaA)/ニューモリシン）を結合し免疫抗原として用いる自然免疫誘導型ワクチンの研究が進んでいる¹⁰⁾。一方、病原蛋白特異的抗体を接種する受動免疫の例として、緑膿菌III型分泌装置を構成するPcrV蛋白に対する特異抗体を挙げる。抗PcrV抗体投与によって免疫を獲得したマウスでは、緑膿菌による急性肺障害の改

表2. 緑膿菌感染症に対する非抗菌薬療法

1. 病原因子の抑制
2. 薬剤排出ポンプ阻害
3. クオラムセンシング阻害
4. レクチン阻害
5. 鉄獲得阻害
6. ファージ療法
7. ラクトフェリン/hypothiocyanite併用療法
8. 抗菌ペプチド
9. プロバイオティクス
10. ワクチン
11. ナノ粒子療法

善およびTNF- α レベルの低下が認められている^{11,12)}。抗PcrV抗体は遺伝子組換えヒト化抗体KB001として改良後、米国およびフランスで第II相臨床試験が行われ、人工呼吸器管理中の患者の肺炎発症率の抑制や、嚢胞性線維症の患者の気道炎症改善効果などが認められている^{13,14)}。このような非抗菌薬療法の開発状況は病原体によって異なっており、表2に緑膿菌に対する非抗菌薬療法の例を示す¹⁵⁾。

マクロライド系薬の免疫修飾作用

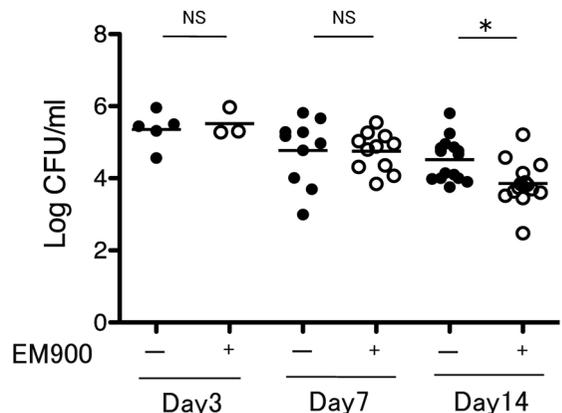
抗菌薬としてのマクロライド系薬は、非定型病原体や非結核性抗酸菌症に対し優れた臨床効果を発揮する。また、びまん性汎細気管支炎に対する少量長期療法の有効性¹⁶⁾が報告されて以降、本邦を中心にマクロライド系薬の免疫修飾作用に関する研究が急速に進み、現在ではImmunomodulatorとして広く認知されるようになった。マクロライド系薬は主にMAPK (mitogen-activated protein kinase)およびERK1/2(extracellular signal-regulated

表3. マクロライド系薬の免疫修飾作用

マクロライドの効果		
宿主-微生物の効果	Quorum-sensing機構のシグナル転写	抑制
	緑膿菌バイオフィルムの破壊	亢進
	フラジェリン発現	抑制
	気道上皮細胞の β -デフェンシン産生	亢進
シグナル経路	気管支上皮細胞のNF- κ BとAP-1活性経路抑制	抑制
	MMP-9発現	抑制
	CF由来気道上皮細胞のTNF- α 産生抑制	抑制
サイトカイン反応	気道上皮細胞と平滑筋細胞によるIL-8産生	抑制
	IL-1 β , IL-6, GM-CSF, TNF- α 産生	抑制
酸化ストレス	多核球からのスーパーオキシド、エラスターゼ産生	抑制
自然免疫	好中球走化性	抑制
	リンパ球、組織球、好酸球のアポトーシス	亢進
その他	粘液分泌	抑制

kinase 1/2) と下流の転写因子NF- κ Bに作用し、様々な免疫修飾作用を示す。その代表的なものとして炎症性サイトカイン産生や好中球接着因子発現の抑制、気道上皮細胞の粘液繊毛運動の亢進や細胞間Tight junctionの増強、ムチン過剰産生の抑制、アポトーシスの誘導などが挙げられる(表3)。一方、マクロライド系薬の病原因子抑制作用も知られており、sub-MIC濃度下における緑膿菌のエキソトキシンAやエラスターゼ、ホスホリパーゼCなどの抑制^{17,18)}、緑膿菌のアルギン酸塩産生やクオラムセンシング機構を抑制することによるバイオフィルム形成阻害^{19,20)}、さらに肺炎球菌の菌体内毒素ニューモリシンの産生抑制²¹⁾などが報告されている。我々はこのようなマクロライド系薬の免疫修飾作用による感染症予防効果について明らかにするため、肺炎球菌鼻咽頭定着マウスモデルを用いて検討を行った。前述のように呼吸器感染症の発症にはその第一段階として病原体の鼻咽頭定着が重要である。免疫修飾作用のみ

図1. EM900による鼻腔内定着菌数の抑制作用

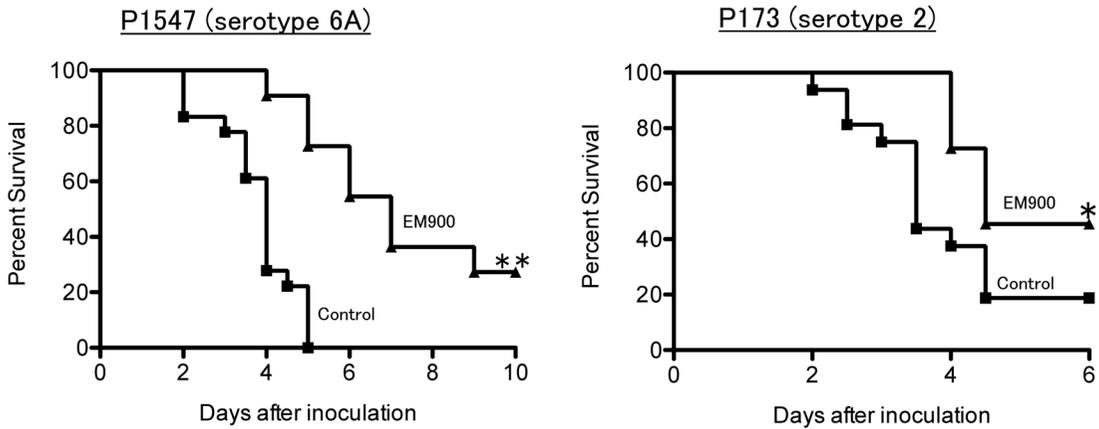


野生型マウスにEM900 (10mg/kg/回, 2回/日, 経口)を7日間先行投与し、肺炎球菌P1121株を鼻咽頭に定着させ、3日後、7日後、14日後の鼻咽頭定着菌数を解析。EM900は観察終了まで継続。黒丸: EM900非投与群(コントロール群)、白丸: EM900投与群。
* $P < 0.05$ (vs control)

IWANAGA, N., S. NAKAMURA, et al.: J. Infect. Dis. 212: 1150~1159, 2015 より改変引用

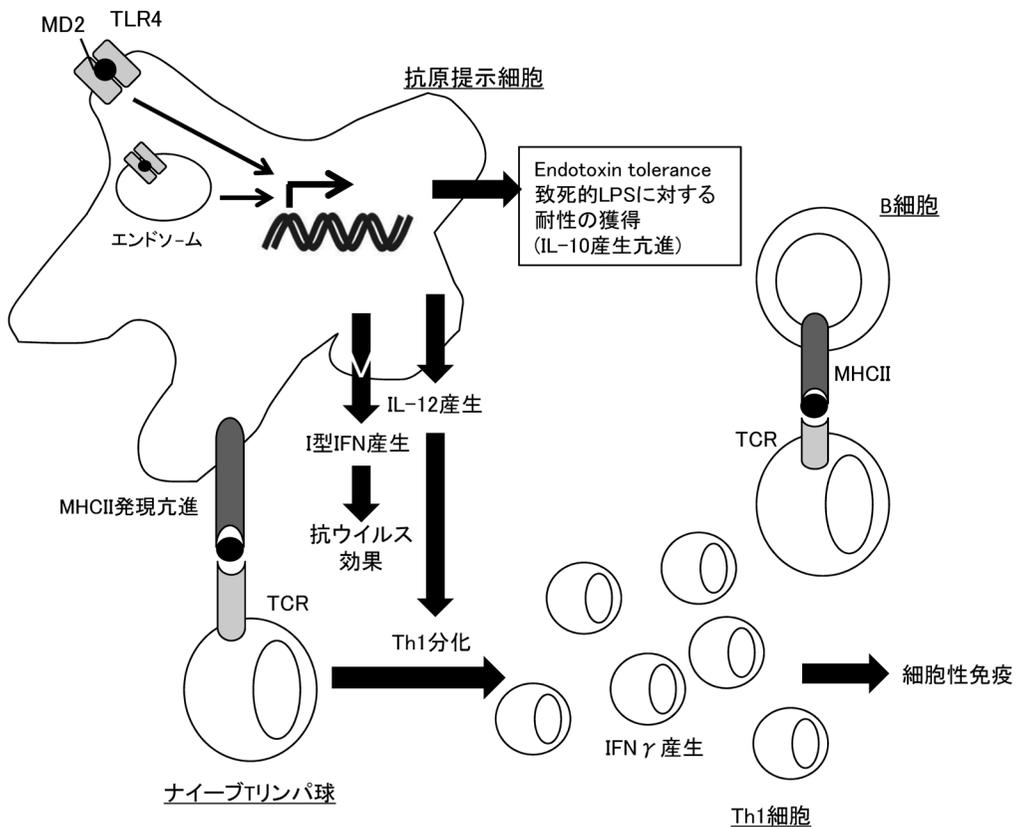
を有するエリスロマイシン誘導体EM900を投与し、経時的に鼻咽頭定着菌数を定量したところ、肺炎球菌接種21日後においてコントロール群と

図2. EM900による肺炎球菌感染症の予防効果



野生型マウスにEM900 (10mg/kg/回, 2回/日, 経口)を21日間先行投与し, 肺炎球菌P1547株 (serotype 6A) およびP173株 (serotype 2)を鼻咽頭にて定着させ, 生存率を解析. EM900は観察終了まで継続. * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$ (vs control)
IWANAGA, N., S. NAKAMURA, et al.: J. Infect. Dis. 212: 1150~1159, 2015より改変引用

図3. TLR4によって誘導される免疫反応の概略図

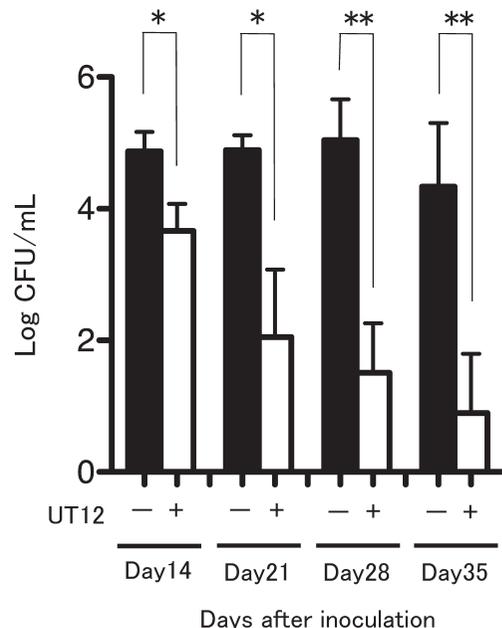


比較し、鼻咽頭定着菌数が有意に減少していた(図1)。また、マクロライド系薬によるマクロファージの1)肺炎球菌貪食能の亢進、2) CCL2依存性鼻咽頭集積数の増加が認められた²²⁾。さらに、血清型非依存的な肺炎球菌感染症の予後改善効果も認められた(図2)。我々の報告以外にも、クラリスロマイシンによる鼻粘膜の抗インフルエンザ特異的IgAの産生増加作用²³⁾や、アジスロマイシンによる人工呼吸器関連肺炎の発症抑制効果やCOPDの増悪抑制効果^{24,25)}などが認められており、マクロライド系薬の感染症予防薬としての役割について、将来的に更なる臨床的・基礎的知見の集積が望まれる。

TLRを標的とした感染症治療戦略

TLRは外来微生物の一部分を特異的に認識し、自然免疫誘導を行う代表的なパターン認識受容体である。ヒトでは10種類が知られており、例えばTLR2はリポ蛋白を、TLR3はdsDNAを、そしてTLR4はLPSを認識する。TLRは樹状細胞の分化・成熟を促し、ナイーブT細胞のTh1細胞への分化を誘導する(図3)。中でもTLR4とTLR9は炎症性サイトカイン産生や細胞性免疫に関与し、TLR2は制御性T細胞を活性化するなど、TLRは病原体に対する早期防御において極めて重要な役割を果たしている。近年、様々な感染症に対するTLRの役割が明らかになるに従い、TLRを標的とした新規のアゴニスト/アンタゴニストが開発され、ワクチンアジュバントや感染症治療薬として注目を集めるようになった。*Salmonella enterica*のLPS誘導体であるMonophosphoryl lipid A (MPLA)は、その毒性はLPSの1000分の1と低い免疫原性は残存しており、すでにB型肝炎ウイルスやヒトパピローマウイルスなど、様々なウイルス感染症のワクチンアジュバントとして臨床応用されている。TLRアゴニストの主な作用は、I型インターフェロン産生誘導による抗ウイルス活

図4. TLR4/MD2モノクローナル抗体UT12による肺内生菌数抑制効果(緑膿菌慢性気道感染症モデル)

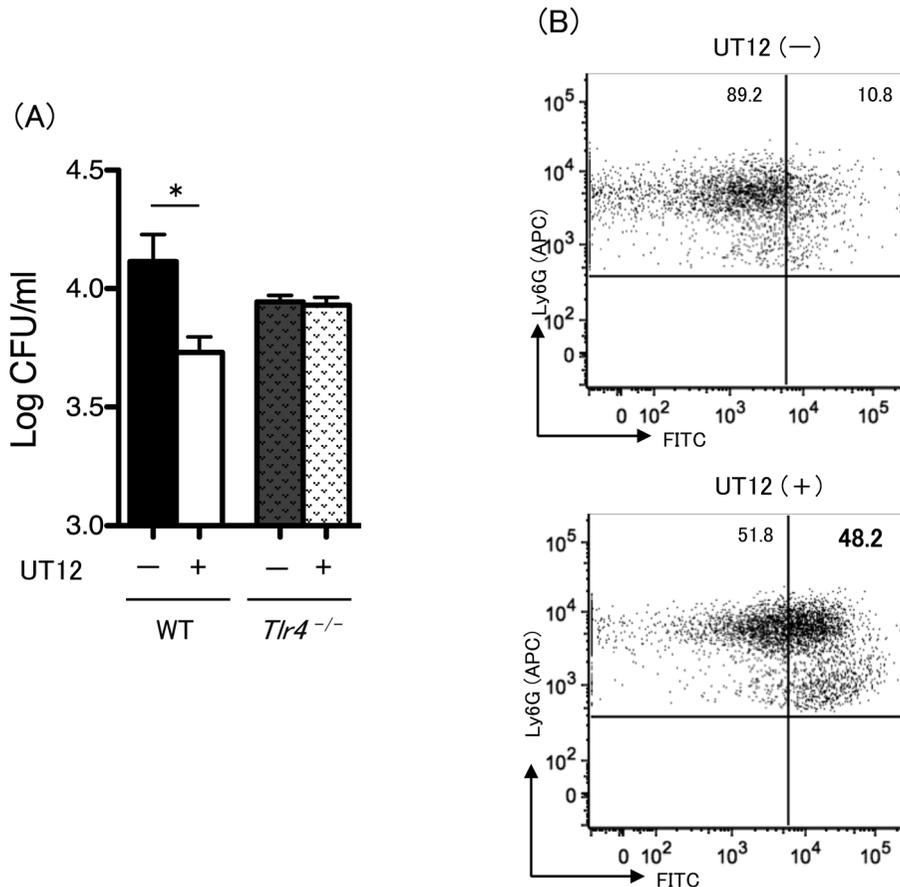


緑膿菌による慢性気道感染症マウスモデルに対しUT12 (1 μ g/回/週、腹腔注)を投与し、肺内生菌数を経時的に定量。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (vs control)。

性誘導であり、IFN誘導遺伝子の発現によってウイルスおよび宿主細胞蛋白合成の抑制やウイルス感染細胞のアポトーシスを誘導する。またMHC I/II分子の発現を促進し、CD8陽性T細胞の活性化や細胞性免疫を促進する。TLRアンタゴニストの主な作用は、過剰な炎症性サイトカイン産生による急性肺障害や敗血症性ショックの抑制であり、様々な基礎研究の成果が報告されている²⁶⁾。臨床研究として、*Rhodobacter sphaeroides*由来の非毒性リポドA誘導体E5564 (Eritoran)を用いた成人敗血症におけるランダム化二重盲検(phase 2)試験が行われたが、残念ながらプラセボ群と比較し28日後死亡率に有意差は認められていない²⁷⁾。また近年、TLR4アゴニストの抗細菌作用についても少しずつではあるが報告が認められるようになった。ROMEROらは、緑膿菌腹膜炎マウスモデルにMPLAを投与し、非投与群と比較し感染

図5. TLR4/MD2モノクローナル抗体UT12による好中球機能の活性化



好中球の貪食能・殺菌能解析 (A) 野生型および *Tlr4*^{-/-}マウスの腹腔内好中球を抽出。UT12投与群において野生型マウスでは殺菌能の亢進が認められたが、*Tlr4*^{-/-}マウスでは消失。(B) FITCラベルした緑膿菌と好中球を共培養しLy6G⁺FITC⁺細胞数をフローサイトメトリーで計測。UT12投与群の好中球では緑膿菌の貪食能亢進が認められた。**P*<0.05 (vs control)

局所への好中球数が増加ならびに腹腔内生菌数の減少効果を報告している²⁸⁾。またRoQUILLYらは、黄色ブドウ球菌による全身感染症マウスモデルに対しMPLAの投与によって、樹状細胞の抗原提示能の亢進およびNK細胞におけるIL-10 mRNAの過剰発現を抑制し、肺における炎症反応を改善すると報告している²⁹⁾。我々は重症肺炎であるインフルエンザ後の二次性肺炎球菌性マウスモデルを用いて、TLR4アゴニスト抗体UT12の予防投与による生存率および肺の炎症改善効果を明らかにした³⁰⁾。一方、緑膿菌による慢性気道感染症は一旦成立すると除菌が困難であり、既存肺構造の破

壊が進行した症例ではマクロライド少量長期療法に対し十分な反応が得られない場合も多い。このような症例では慢性気道感染症の急性増悪や肺炎などを繰り返し、患者のQOLは著しく低下し、度重なる抗菌薬投与による耐性菌の増加も懸念される。そこで我々は慢性気道感染症に対するTLR4アゴニスト抗体UT12の有用性について、緑膿菌慢性気道感染症マウスモデルを用いて検討した。慢性感染成立後UT12 (1μg/回/週)を投与し、経時的に肺内生菌数を定量した。その結果、UT12投与群において有意に緑膿菌の肺内クリアランスが亢進し、さらにUT12による好中球貪食・殺菌

能の増強効果を明らかにした(図4, 図5)。このようにTLRを介した自然免疫の活性化は、抗菌薬投与のみでは改善し得ない難治性感染症の新たな治療法として、将来の臨床応用への期待が高い。

おわりに

抗菌化学療法の発展によって人類が享受した恩恵は計り知れないが、一方でその乱用による多剤耐性菌の出現という大きな代償を払う結果となった。新規抗菌薬の開発には莫大な費用と開発期間が必要である上、使用方法を誤れば耐性化する危険性は常に存在する。従来の「Hit and Destroy」に重点をおいた感染症治療のみに依存することのない、新しい治療戦略の確立は喫緊の課題である。宿主免疫は感染症の克服において不可欠な因子であり、特にマクロファージや好中球など自然免疫の第一線で働く免疫細胞の活性化は効果的であり、既存の抗菌化学療法との併用によりさらにその効果は期待できる。新しい感染症治療戦略の開発を目指し、産学官連携の構築が望まれる。

謝辞

2015年度の日本感染症医薬品協会奨励賞受賞にあたり、これまで御指導頂きました長崎大学第二内科の河野 茂 先生ならびに諸先生方、EM900を御提供頂いた北里大学北里生命科学研究所の砂塚敏明教授、UT12を御提供頂いた佐賀大学全学教育機構の福留健司教授、および本賞の選考委員の先生方に心より感謝申し上げます。

【この総説は2015年度 日本感染症医薬品協会奨励賞受賞者 中村茂樹氏より投稿されたものです。2015年度奨励賞の対象研究について、10月20日(火)に学士会館にて受賞記念講演会が開催され(座長; 館田一博先生)、その内容をまとめられたものです。】

引用文献

- 1) NAKAMURA, S.; M. SHCHEPETOV, A. B. DALIA, *et al.*: Molecular basis of increased serum resistance among pulmonary isolates of non-typeable *Haemophilus influenzae*. PLoS Pathog. 7: e1101247, 2011
- 2) ALDRICH, W. C.; S. A. MADHI, P. V. ADRIAN, *et al.*: Use of a rapid test of pneumococcal colonization density to diagnose pneumococcal pneumonia. Clin. Infect. Dis. 54: 601~609, 2012
- 3) VU, H. T.; L. M. YOSHIDA, M. SUZUKI, *et al.*: Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children. Pediatr. Infect. Dis. 30: 11~18, 2011
- 4) NAKAMURA, S.; K. M. DAVIS & J. N. WEISER: Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice. J. Clin. Invest. 121: 3657~3665, 2011
- 5) DIAVATOPULOS, D. A.; K. R. SHORT, J. T. PRICE, *et al.*: Influenza A virus facilitates *Streptococcus pneumoniae* transmission and disease. FASEB J. 24: 1789~1798, 2010
- 6) KRONE, C. L.; G. BIESBROEK, K. TRZCIŃSKI, *et al.*: Respiratory microbiota dynamics following *Streptococcus pneumoniae* acquisition in young and elderly mice. Infect. Immun. 82: 1725~1731, 2014
- 7) CLARKE, T. B.; N. FRANCELLA, A. HUEGEL, *et al.*: Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium. Cell Host & Microbe 9: 404~414, 2011
- 8) WAIGHT, P. A.; N. J. ANDREWS, N. J. LADHANI, *et al.*: Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. 15: 535~543, 2015
- 9) ROCHE, A. M.; S. J. KING & J. N. WEISER: Live attenuated *Streptococcus pneumoniae* strains

- induce serotype-independent mucosal and systemic protection in mice. *Infect. Immun.* 75: 2469~2475, 2007
- 10) LU, Y. J.; S. FORTE, C. M. THOMPSON, *et al.*: Protection against Pneumococcal colonization and fatal pneumonia by a trivalent conjugate of a fusion protein with the cell wall polysaccharide. *Infect. Immun.* 77: 2076~2083, 2009
- 11) SAWA, T.; T. YAHR, M. OHARA, *et al.*: Active and passive immunization with the *Pseudomonas* V antigen protects against type III intoxication and lung injury. *Nature Med.* 5: 392~398, 1999
- 12) SHIME, N.; T. SAWA, J. FUJIMOTO, *et al.*: Therapeutic administration of anti-PcrV F (ab')₂ in sepsis associated with *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Immunol.* 167: 5880~5886, 2001
- 13) FRANÇOIS, B.; C. E. LUYT, A. DUGARD, *et al.*: Safety and pharmacokinetics of an anti-PcrV PEGylated monoclonal antibody fragment in mechanically ventilated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.* 40: 2320~2326, 2012
- 14) MILLA, C. E.; J. F. CHMIEI, F. J. ACCURSO, *et al.*: Anti-PcrV antibody in cystic fibrosis: a novel approach targeting *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Pediatr. Pulmonol.* 49: 650~658, 2014
- 15) CHATTERJEE, M.; C. P. ANJU, L. BISWAS, *et al.*: Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int. J. Med. Microbiol.* 306: 48~58, 2016
- 16) KUDOH, S.; A. AZUMA, M. YAMAMOTO, *et al.*: Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158: 846~850, 1998
- 17) KITA, E.; M. SAWAKI, D. OKU, *et al.*: Suppression of virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by erythromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 27: 273~284, 1991
- 18) MIZUKANE, R.; Y. HIRAKATA, M. KAKU, *et al.*: Comparative *in vitro* exoenzyme-suppressing activities of azithromycin and other macrolide antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 528~533, 1994
- 19) KOBAYASHI, H.: Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *Am. J. Med.* 99 (Suppl. 6A): 26S~30S, 1995
- 20) TATEDA, K.; Y. ISHII, T. MATSUMOTO, *et al.*: Direct evidence for antipseudomonal activity of macrolides: exposure-dependent bactericidal activity and inhibition of protein synthesis by erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2271~2275, 1996
- 21) FUKUDA, Y.; K. YANAGIHARA, Y. HIGASHIYAMA, *et al.*: Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur. Respir. J.* 27: 1020~1025, 2006
- 22) IWANAGA, N.; S. NAKAMURA, S. OSHIMA, *et al.*: Macrolides promotes CCL2 mediated macrophage recruitment and clearance of nasopharyngeal pneumococcal colonization in mice. *J. Infect. Dis.* 212: 1150~1159, 2015
- 23) TAKAHASHI, E.; K. KATAOKA, I. L. INDALAO, *et al.*: Oral clarithromycin enhances airway immunoglobulin A (IgA) immunity through induction of IgA class switching recombination and B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family molecule on mucosal dendritic cells in mice infected with influenza A virus. *J. Virol.* 86: 10924~10934, 2012
- 24) VAN DELDEN, C.; T. KÖHLER, F. BRUNNER-FERBER, *et al.*: Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing: a randomized control trial. *Intensive. Care Med.* 38: 1118~1125, 2012
- 25) ALBERT, R. K.; J. CONNETT, W. C. BAILEY, *et al.*: Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 365: 689~698, 2011
- 26) ROGER, T.; C. FROIDEVAUX, D. LE ROY, *et al.*: Protection from lethal Gram-negative bacterial sepsis by targeting Toll-like receptor 4. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106: 2348~2352, 2009
- 27) LEON, C. G.; R. TORY, J. JIA, *et al.*: Discovery and development of toll-like receptor 4 (TLR4)

- antagonists: a new paradigm for treating sepsis and other diseases. *Pharm. Res.* 25: 1751~1761, 2008
- 28) ROMERO, C. D.; T. K. VARMA, J. B. HOBBS, *et al.*: The toll-like receptor 4 agonist monophosphoryl lipid A augments innate host resistance to systemic bacterial infection. *Infect. Immun.* 79: 3576~3587, 2011
- 29) ROQUILLY, A.; A. BROQUET, C. JACQUELINE, *et al.*: TLR-4 agonist in post-haemorrhage pneumonia: role of dendritic and natural killer cells. *Eur. Respir. J.* 42: 1365~1378, 2013
- 30) TANAKA, A.; S. NAKAMURA, M. SEKI, *et al.*: Toll-like receptor 4 agonistic antibody promotes innate immunity against severe pneumonia induced by coinfection with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Clin. Vaccine Immunol.* 20: 977~985, 2013

New therapeutic strategies for pulmonary infection: the potency of immune activation by macrolides and Toll-like receptor agonist

SHIGEKI NAKAMURA¹⁾, KOICHI IZUMIKAWA²⁾, KATSUNORI YANAGIHARA³⁾,
YOSHITSUGU MIYAZAKI¹⁾, HIROSHI MUKAE⁴⁾ and SHIGERU KOHNO⁴⁾

¹⁾ Department of Chemotherapy and Mycoses, National Institute of Infectious Diseases

²⁾ Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

³⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

⁴⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University

The balance of “Host-Pathogen-Antimicrobials” is crucial for the establishment of infectious diseases. Recently the ineffective cases, even though the appropriate antibiotics use, have been increasing since the several ineludible problems are rising, such as varied patient’s background and the epidemic of the drug resistant pathogens, *etc.* Despite of the medical progression and the development of novel antimicrobials, the mortality of pneumonia has increased gradually and been the third cause of death in Japan. The conventional treatment depended on only bactericidal effect of antimicrobials faces a limit and the alternative strategies are required to overcome the current situation. This review addresses the potency of non-antibiotic antimicrobial agents as an alternative therapeutic strategy, especially focused on the activation of the innate host immunity induced by the macrolides and toll-like receptor agonist.