

M20230731\_03\_UNC

## バクテリア障壁破壊、新しい治療

UNC 医学部、微生物学と免疫学と州立 UNC-NC 共同バイオメディカル工学部の研究者は、慢性創傷に薬剤デリバリーを改善する新しい戦略を開発した。

慢性創傷は、適切な治癒ができない開いた傷口、損傷組織。これらのキズのタイプは、黄色ブドウ球菌、*S. aureus* のような細菌感染のために治療が難しいことで有名である。加えて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症などの抗生物質に強い耐性がある細菌感染は、入院患者では生命を脅かす感染の主因の一つである。



われわれの免疫系や他の脅威から自己防衛するために *S. aureus* (黄色ブドウ球菌) は、結束して周りにツルツルした、粘液性のフォースフィールド、バイオフィルムを作る。バイオフィルム障壁は、非常に厚いので、免疫細胞も抗生物質も浸透して、その有害な細菌の効力を消すことはできない。

UNC (ノースカロライナ大学) 医学部、微生物学と免疫学と州立 UNC-NC 共同バイオメディカル工学部の研究者は、パルミトレイン

酸、ゲンタマイシン、非侵襲的超音波を組み合わせ、S. aureus に感染した慢性創傷への薬剤送達向上に役立つ新しい方法を開発した。

新しい戦略を使い研究チームは、糖尿病マウスの難しい MRSA 感染を 94%減らすことができた。複数のマウスでは、キズを完全に殺菌することでできた、また残りは細菌負荷が著しく減少した。研究成果は、Cell Chemical Biology に発表された。

「慢性創傷から細菌が完全に除去されない場合、患者は感染症再発、第 2 の感染発症の高いリスクがある」とシニアオーサ、Sarah Rowe-Conlon, PhD は言う。同氏は、微生物学と免疫学部の研究助教。「この治療戦略は、患者の予後改善、慢性創傷再発を減らす可能性がある。われわれは、これの臨床への移行可能性を楽しみにしている、またそれは、われわれが当座、探求していたことである」。

バイオフィームは、多くの種類の抗生物質に対して物理的障壁となる。共同バイオメディカル工学部、研究助教、Virginie Papadopoulou, PhD, は、非侵襲的空洞化強化超音波が十分な攪拌を起こし、バイオフィームに空隙を作って薬剤デリバリーを容易にするかどうかに興味を持っていた。

超音波によって活性化できる液滴、いわゆる相変化造影剤 (PCCA) が、局所的にキズに適用される。超音波トランスデューサは、キズに焦点を当てスイッチを入れ、液滴内の液体が広がり、微細ガス充填マイクロバブルとなり、次に動きが急になる。

これらマイクロバブルの振動がバイオフィームを攪拌し、それを機械的に破壊し、流体フローを増やす。最終的にバイオフィームの崩壊とバイオフィームを通じた薬剤浸透増の組合せにより薬剤が中に入って、極めて高効率に細菌のバイオフィームを殺す。

「マイクロバブルと相変化造影剤は、超音波エネルギーの局所増幅器として働き、われわれはキズと身体のエリアを正確に狙って、標準的な超音波ではできなかった治療結果を出す。われわれは、同じ技術が頑固な腫瘍に化学療法を局所的に送達し、損傷した細胞に新しい遺伝物質を送り込む」と Dayton は、話している。同氏は、William R. Kenan Jr. 名誉教授、UNC-NCSU Joint Department of Biomedical Engineering のチエア。

細菌細胞がバイオフィルムにトラップされると、それらは栄養や酸素に対するアクセスがほとんどなくなる。そのリソースとエネルギーを温存するために細胞は、不活発、つまり休眠状態に移行する。この状態で、残存細胞として知られる細菌は、抗生物質に対する耐性が極めて高い。

研究者は、ゲンタマイシンを選択した。これは、広範な抗生物質耐性、生存細胞に対して低活性のために *S. aureus* には、通常は効果がない。研究チームは、モデルに対して、新しい抗生物質、アジユバンド、パルミトレイン酸も導入した。

パルミトレイン酸、不飽和脂肪酸は、強い抗菌性を持つ人体の自然の物質である。脂肪酸は、バクテリア細胞内に埋め込まれており、研究チームは、それが *S. aureus* 細胞への抗生物質の進入を促進し、パーシスタセルを殺し、抗生物質耐性を逆転させることを発見した。

全般的にチームは、新しい局所的、非侵襲的アプローチを歓迎している。研究者や医者は、抗生物質耐性と闘い、抗生物質の経口摂取の重篤な副作用を減らすことができるツールが利用できるようになるからである。

「経口または点滴(IV)のような抗生物質の全身投与は、非常によく効くが、毒性などに関連する大きなリスクをとらなければならないことがある、腸内細菌叢、クロストリジオイデス・ディフィシル感染などだ」と

Rowe-Conlon は、話している。「このシステムを使うと、われわれは、局所的に薬品を機能させ、非常に高濃度で感染箇所に応用できる、全身送達に関わるリスクはない」。