

薬剤耐性ピロリ菌に除菌効果を 有するコレステロール類似物質

信州大学 医学部医学科
分子病理学教室

講師 川久保 雅友

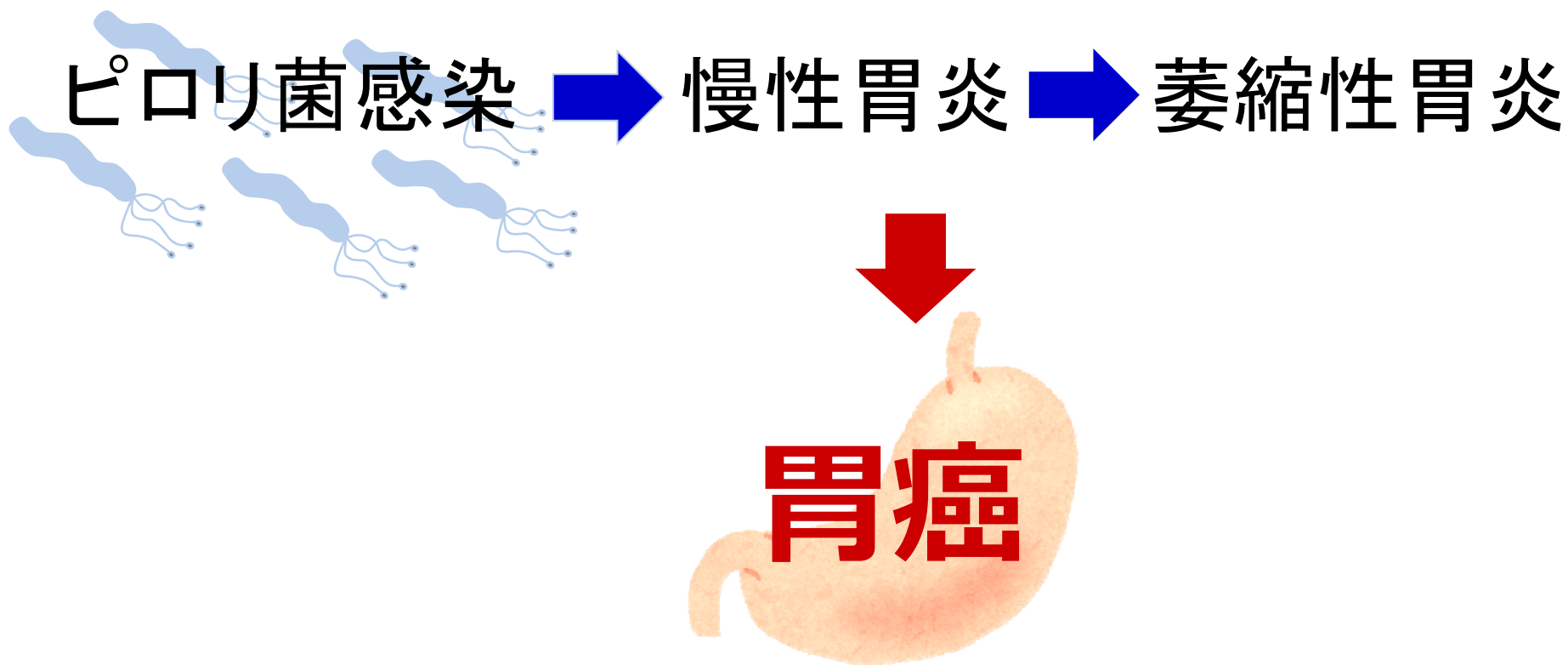
ピロリ菌(ヘリコバクターピロリ)とは

1. 1983年 にウォーレン博士とマーシャル博士により胃液中から発見、培養に成功
2. 長さ約3～5 μ mのらせん状桿菌で、4～8本の鞭毛を有する
3. 菌体表面のウレアーゼは尿素を分解してアンモニアを産生し、胃酸を中和する
4. 慢性胃炎、消化性潰瘍、胃癌、胃悪性リンパ腫の原因菌
5. 1994年に世界保健機関(WHO)はピロリ菌を胃癌の**“確実な発癌因子”**と定義



ピロリ菌のイメージ図

ピロリ菌感染と胃癌



ピロリ菌を除菌すると、
胃癌の発生確率を減らすことができる。

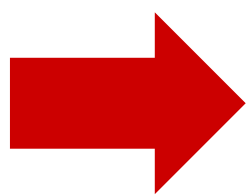
従来技術とその問題点

従来技術

抗生物質および胃酸分泌抑制剤による
ピロリ菌除菌治療法等があるが...

問題点

- ・ 薬剤耐性菌に起因する除菌失敗が発生
- ・ 薬剤耐性菌の上昇により除菌率の低下



**抗生物質に変わる「ピロリ菌
の除菌法」**が求められている。

現在のピロリ菌の除菌療法

一次除菌法

胃酸の分泌を抑える薬(PPI)
+ アモキシシリン
+ クラリスロマイシン

1日2回
7日間服用



除菌成功率: 約90%

二次除菌法

胃酸の分泌を抑える薬(PPI)
+ アモキシシリン
+ メトロニダゾール

1日2回
7日間服用



除菌成功率: 75~80%

新規作用機序を有した、ピロリ菌感染に対する

新たな抗菌薬の開発 が望まれる

新技術の特徴・従来技術との比較

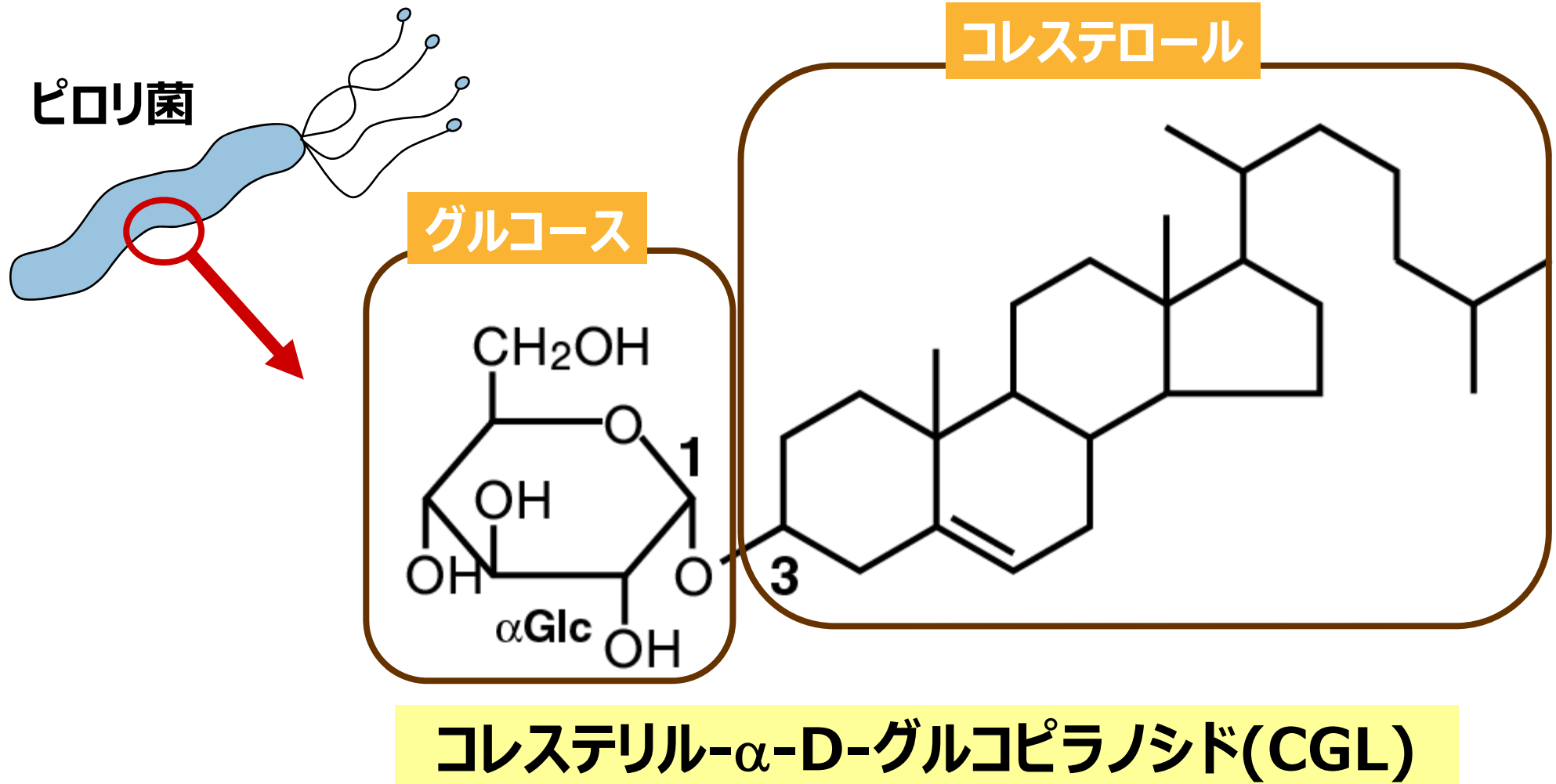
新技術の特徴

従来の抗生物質と異なる作用機序を有する
新規の抗菌剤である。

従来技術との比較

従来、除菌には抗生物質を含む **3 剤**を併用。
新技術は **単剤でピロリ菌を除菌できる可能あり**。
また、腸内常在菌の中間代謝物として生産される**コレステロール類似物質**であるため**安全である**。

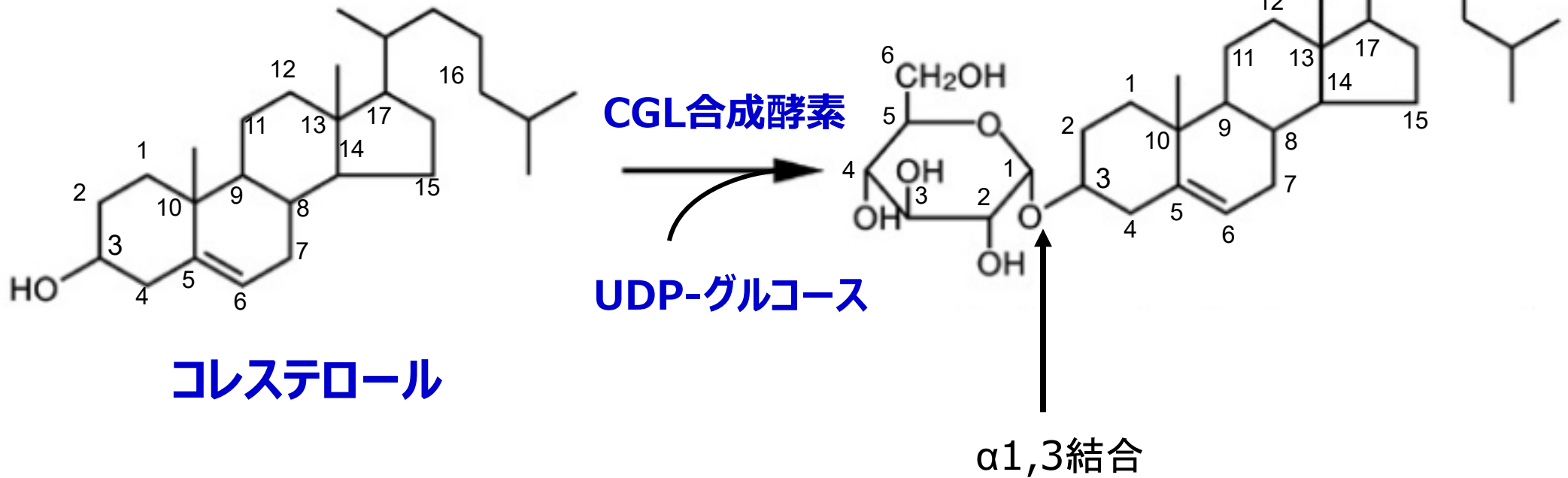
ピロリ菌の細胞壁に特徴的な コレステリル- α -D-グルコピラノシド:CGL



CGLの生合成

コレステリル- α -D-グルコピラノシド

CGL



CGLに関する報告

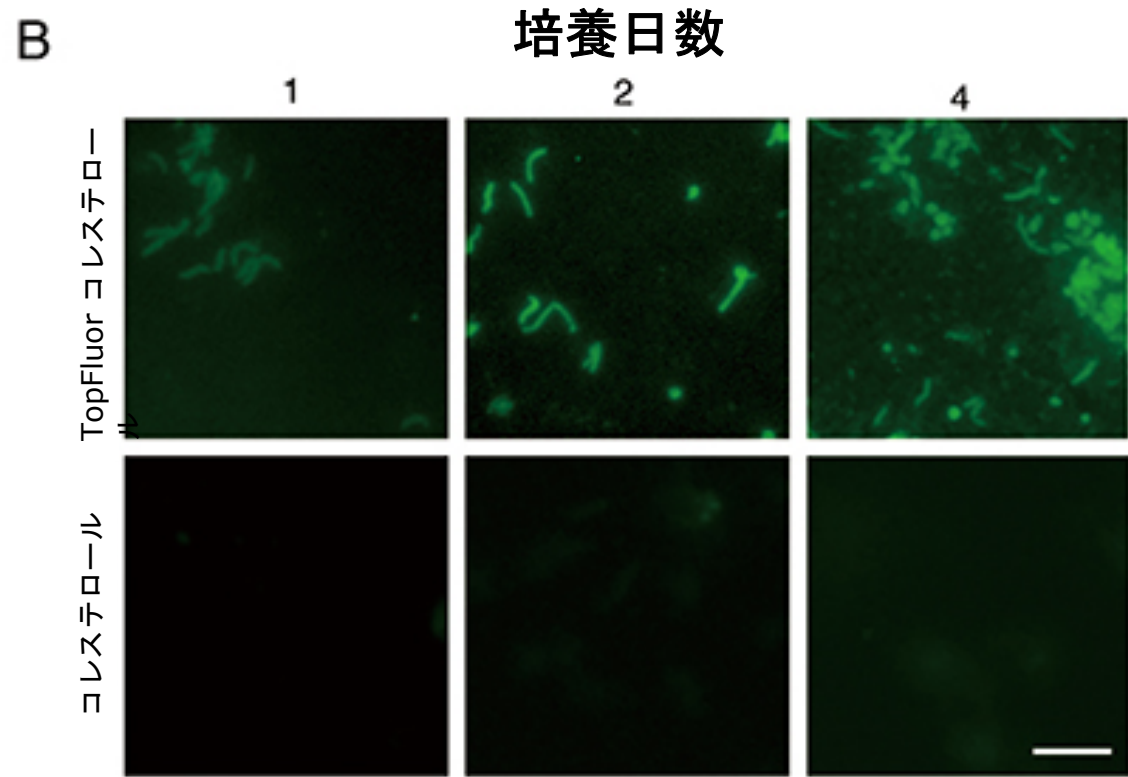
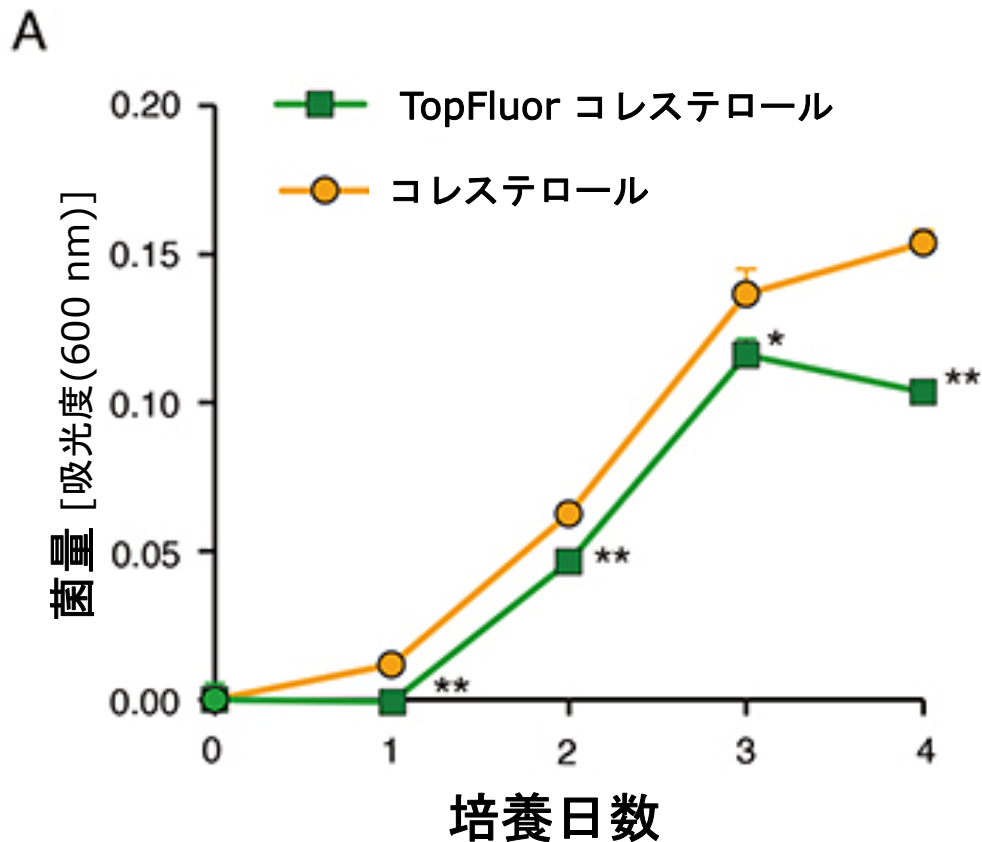
- CGLの材料となるコレステロールは、ピロリ菌の周りにあるものを利用している。

Marais et al, Mol Biol Rev (1999)

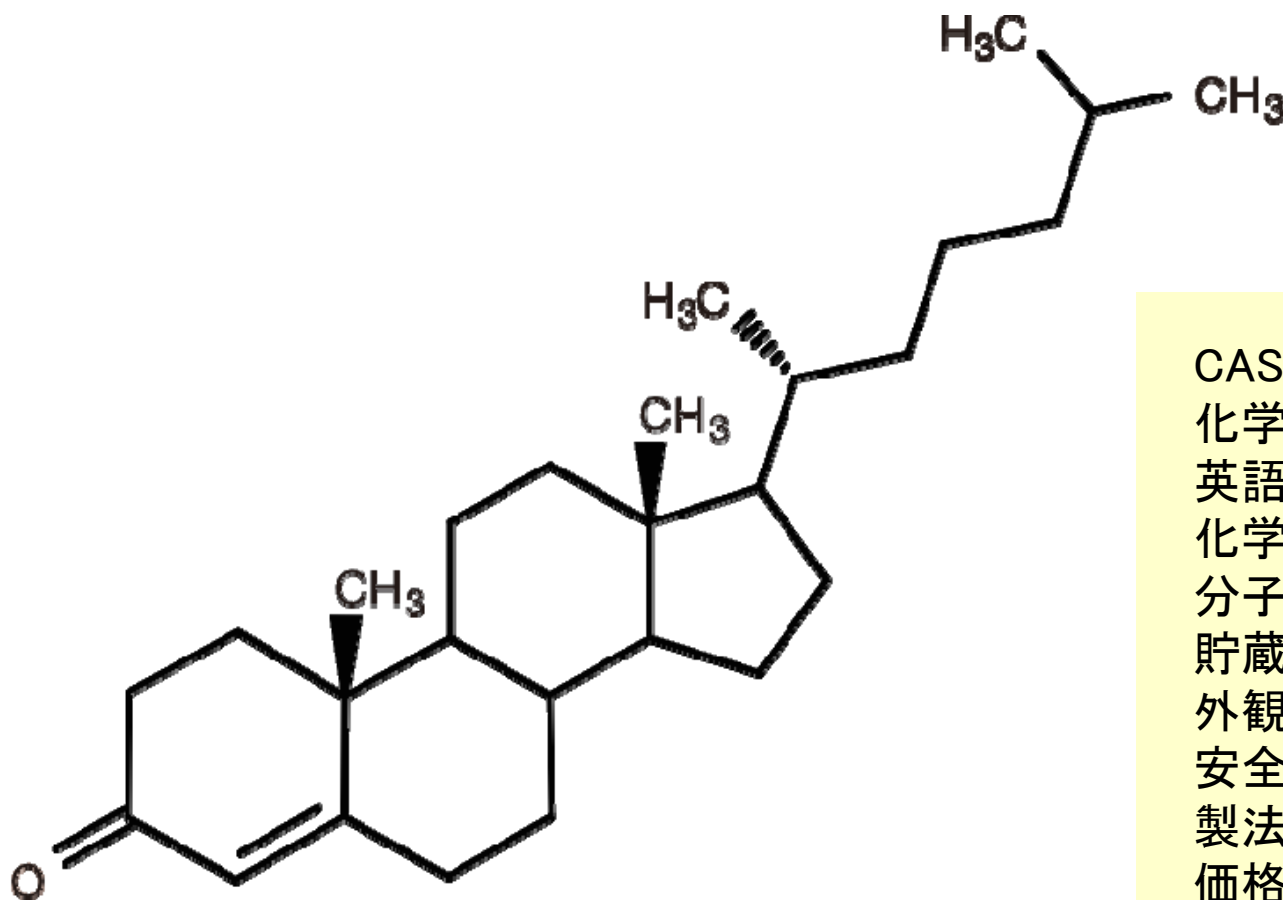
- CGLは、ピロリ菌の生存や運動能・形態の保持に重要である。

Kawakubo et al, Science (2004)

ピロリ菌は周りにある コレステロールを利用する

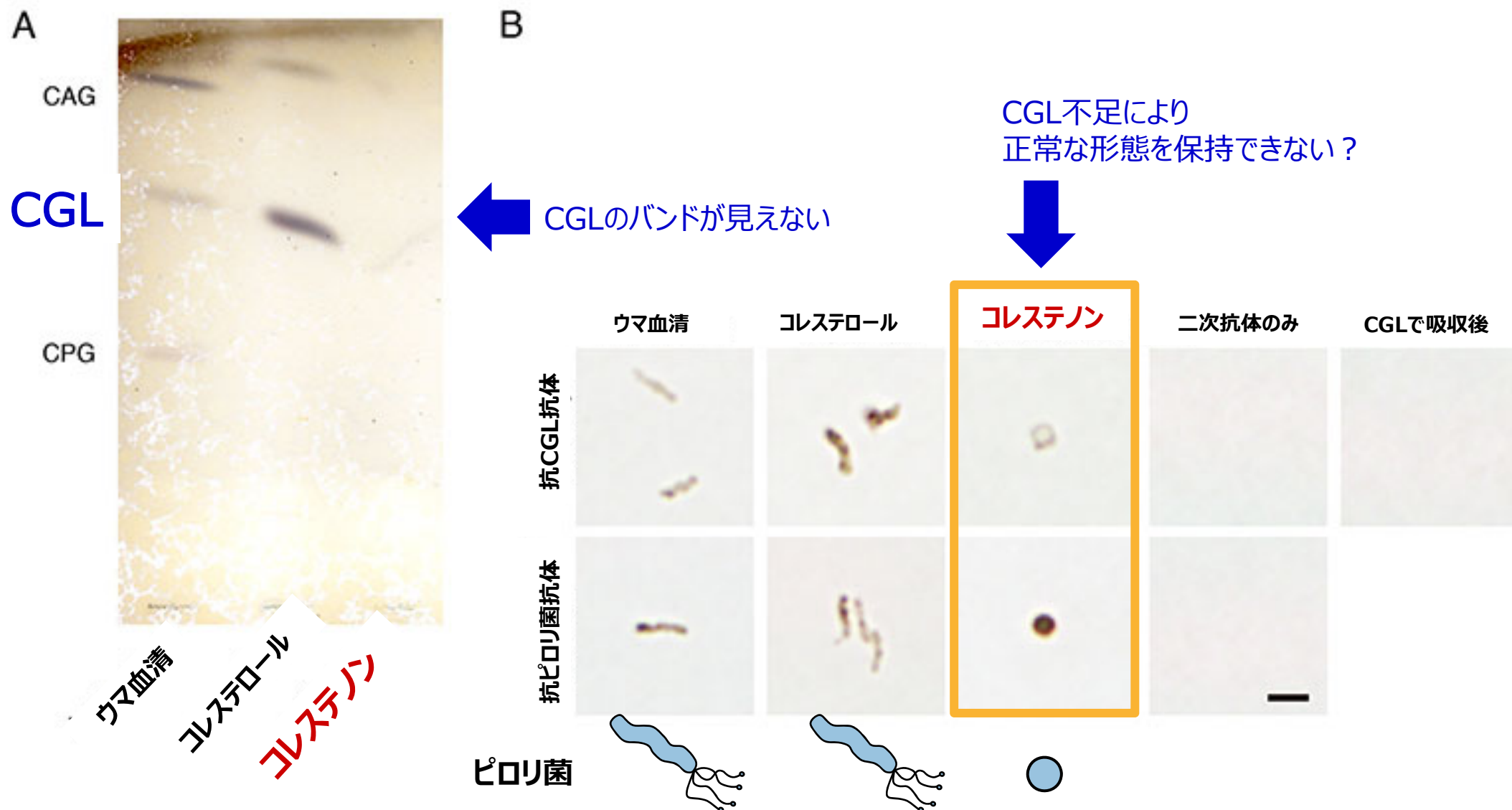


新しい抗菌剤 コレステノン



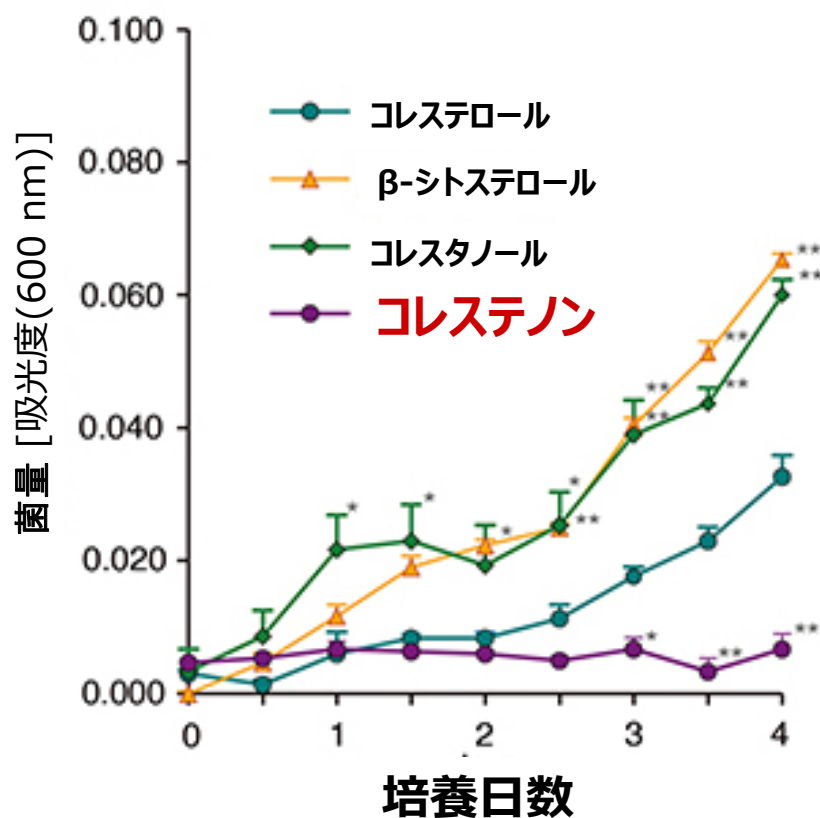
CAS番号: 601-57-0
化学名: (+)-4-コレステレン-3-オン
英語化学名: 4-Cholesten-3-one
化学式: C₂₇H₄₄O
分子量: 384.64
貯蔵温度: 常温
外観: 白色の結晶性の粉末
安全性: 皮膚に刺激性
製法: 化学合成, 微生物由来
価格: ¥5000/1g, ¥10000/5g~
入手容易性: 試薬メーカーより入手可

コレステノンの存在下で ピロリ菌ではCGLの産生が低下する

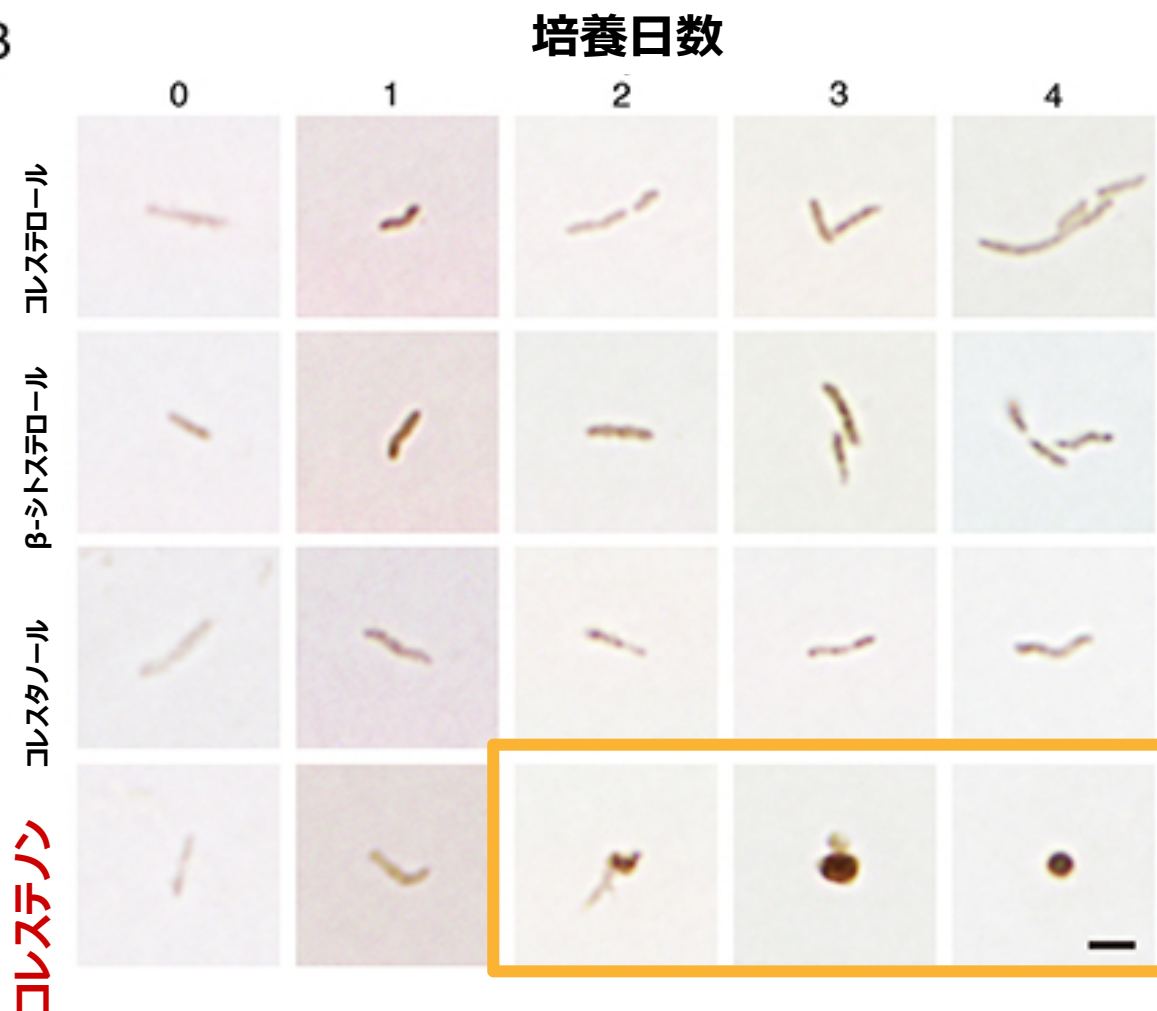


コレステノンは ピロリ菌の増殖を抑制する

A

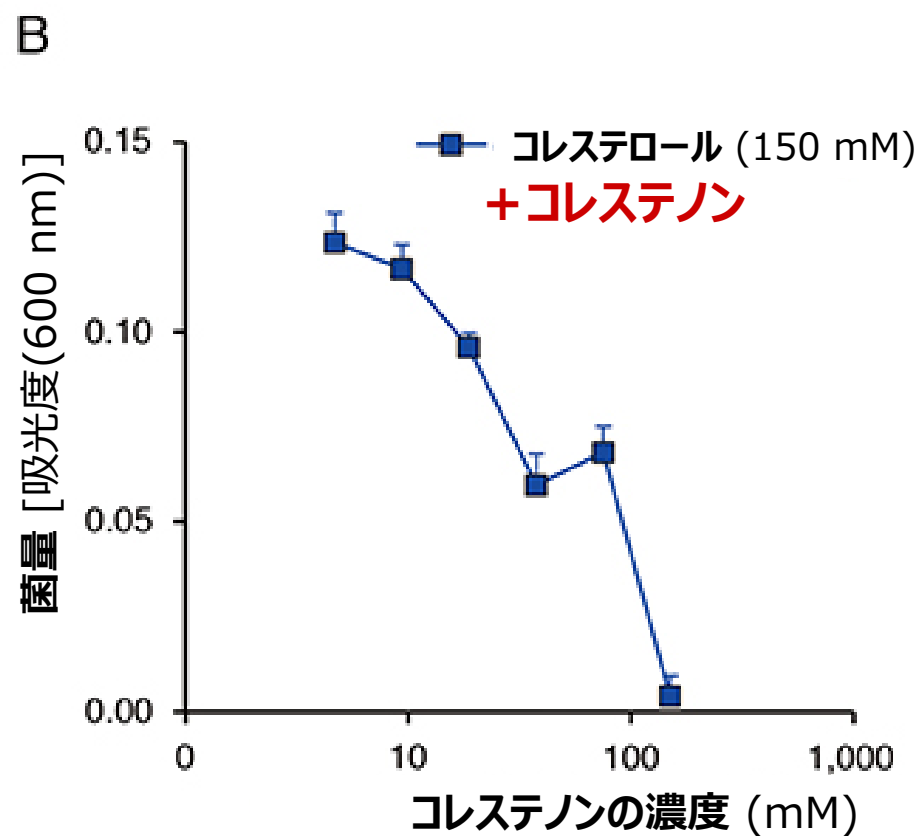
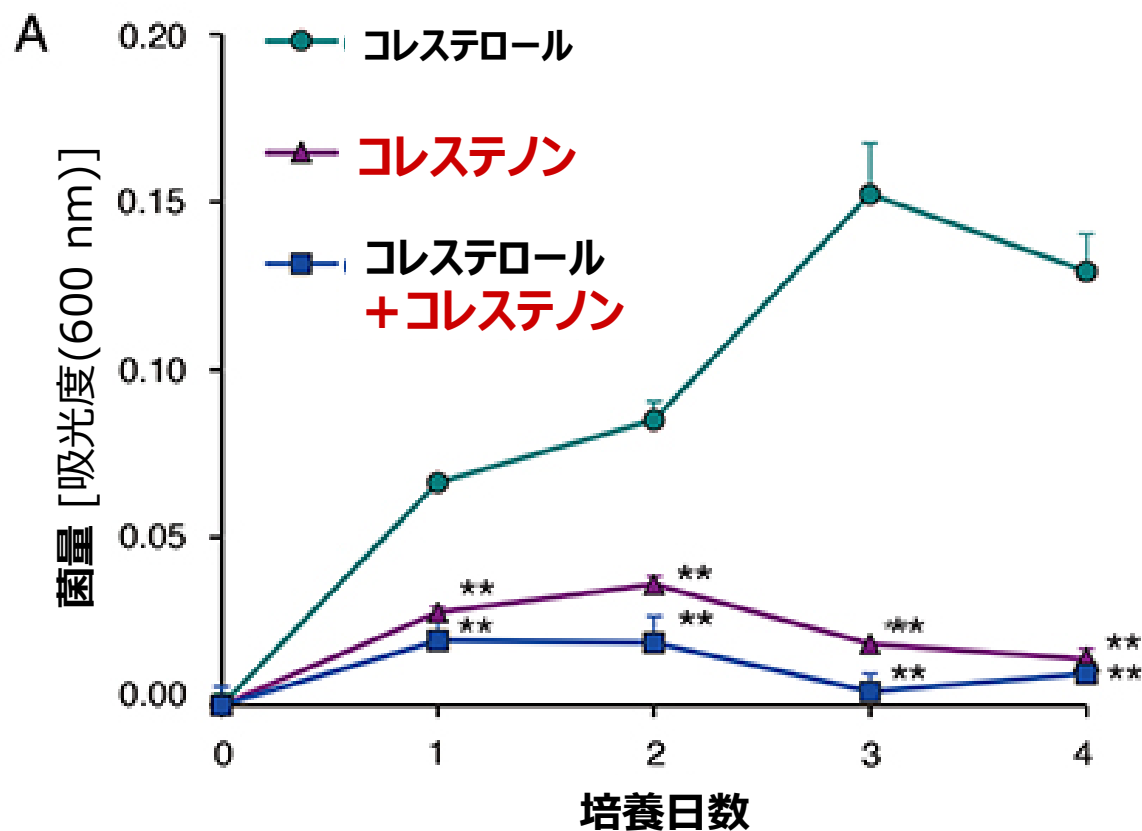


B

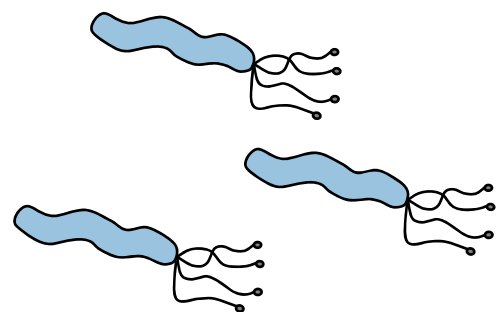


CGL不足により正常な形態も保持できない？

コレステノンの抗菌効果は コレステロール存在下でも保持される



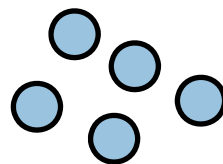
ピロリ菌に対する コレステノンの抗菌効果



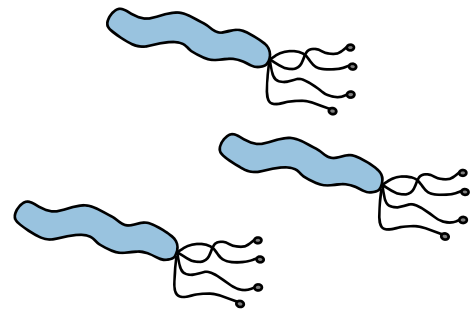
4日間培養



コレステノン



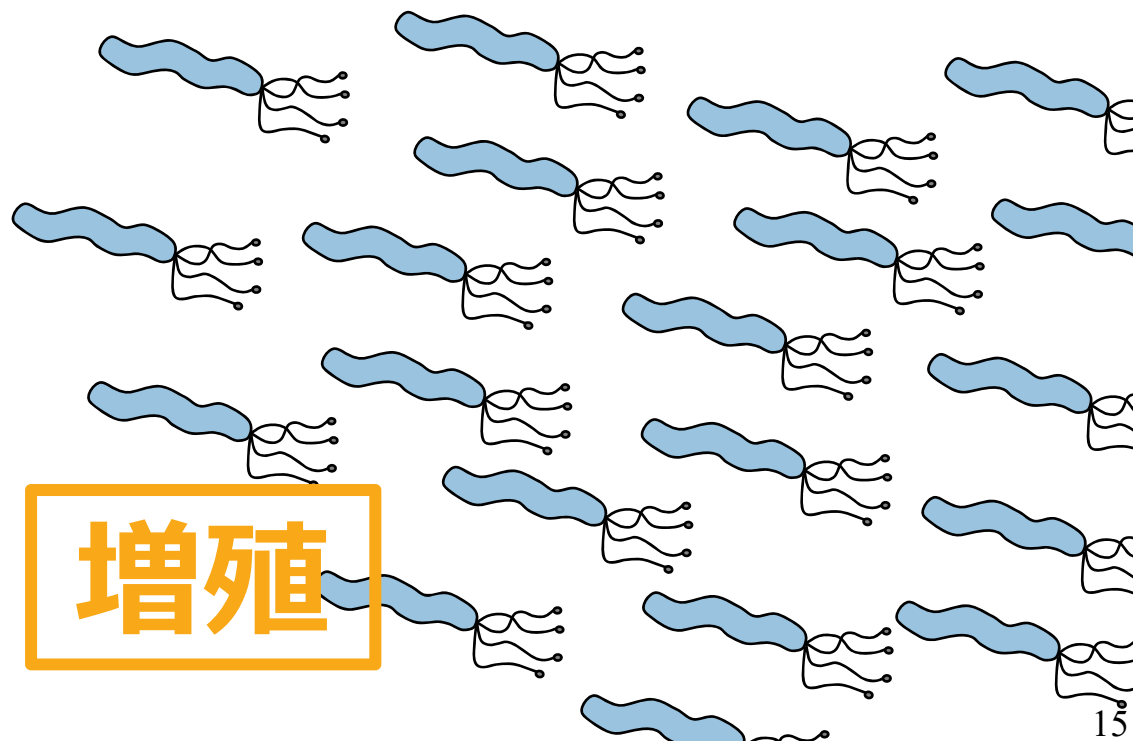
- ・増殖できない
- ・形態を保持できない
- ・動けない



4日間培養



コレステロール
β-シトステロール
コレスタノール

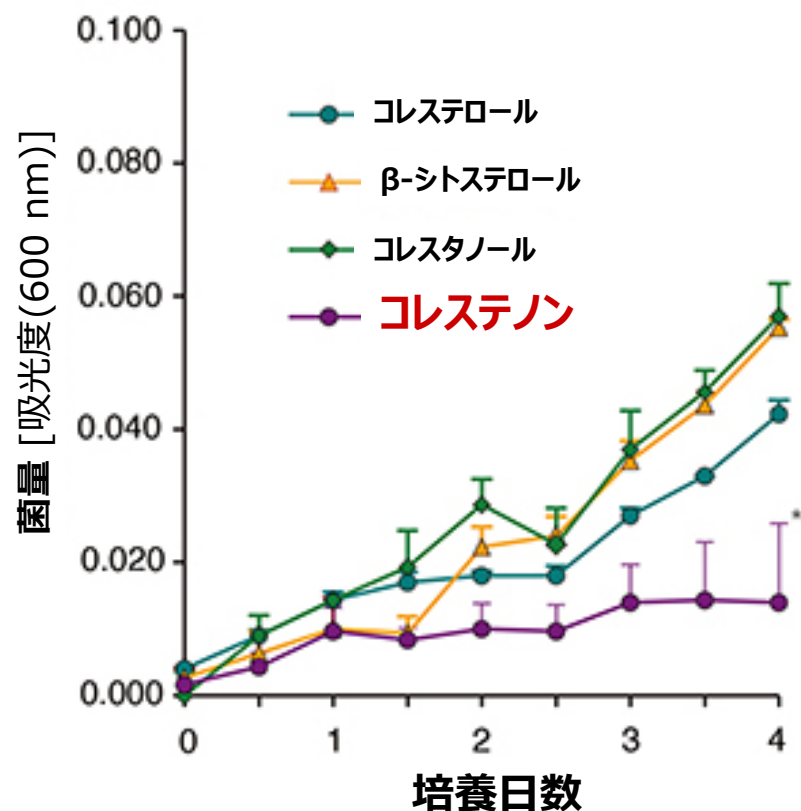


増殖

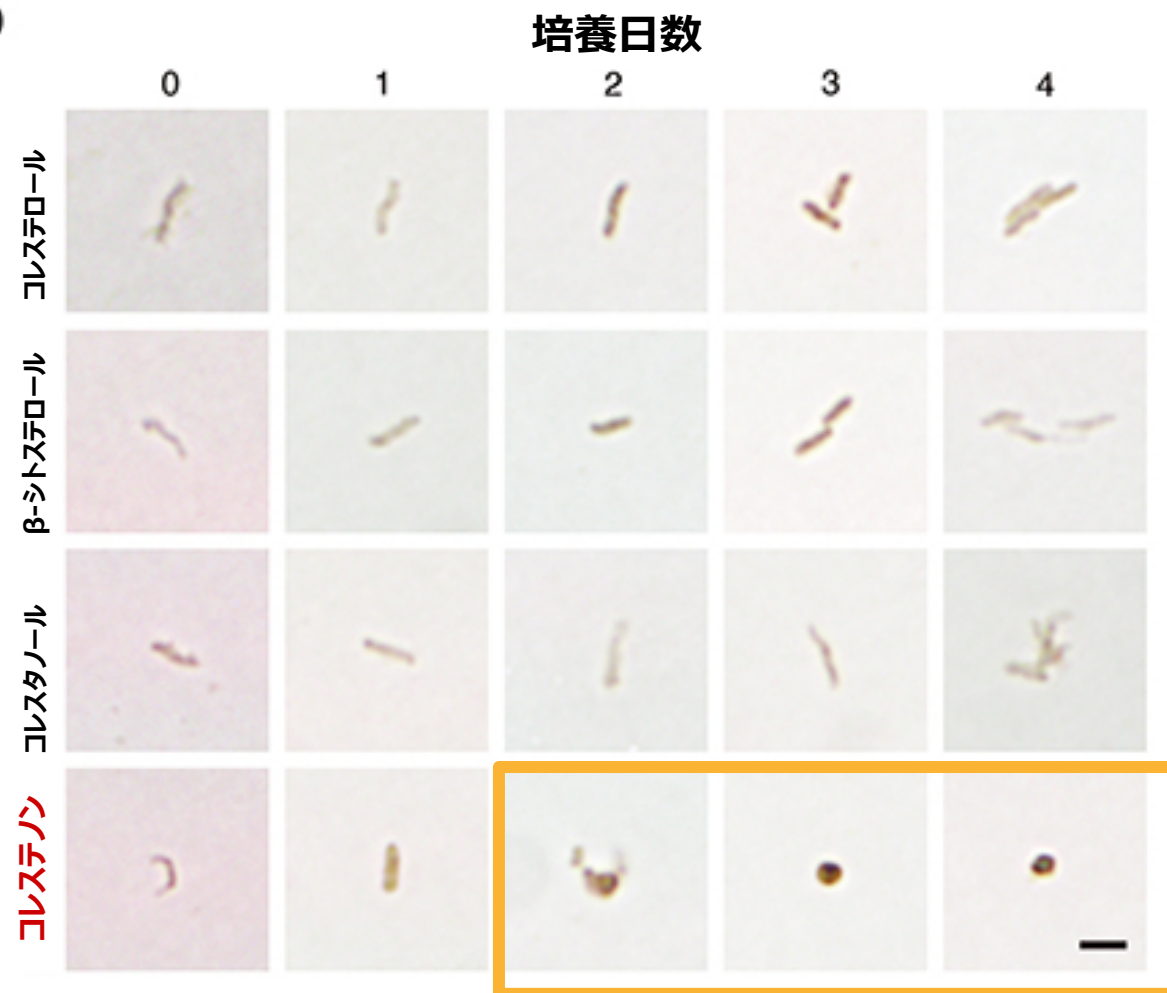
コレステノンは 薬剤耐性ピロリ菌の増殖も抑制

クラリスロマイシン耐性ピロリ菌

C



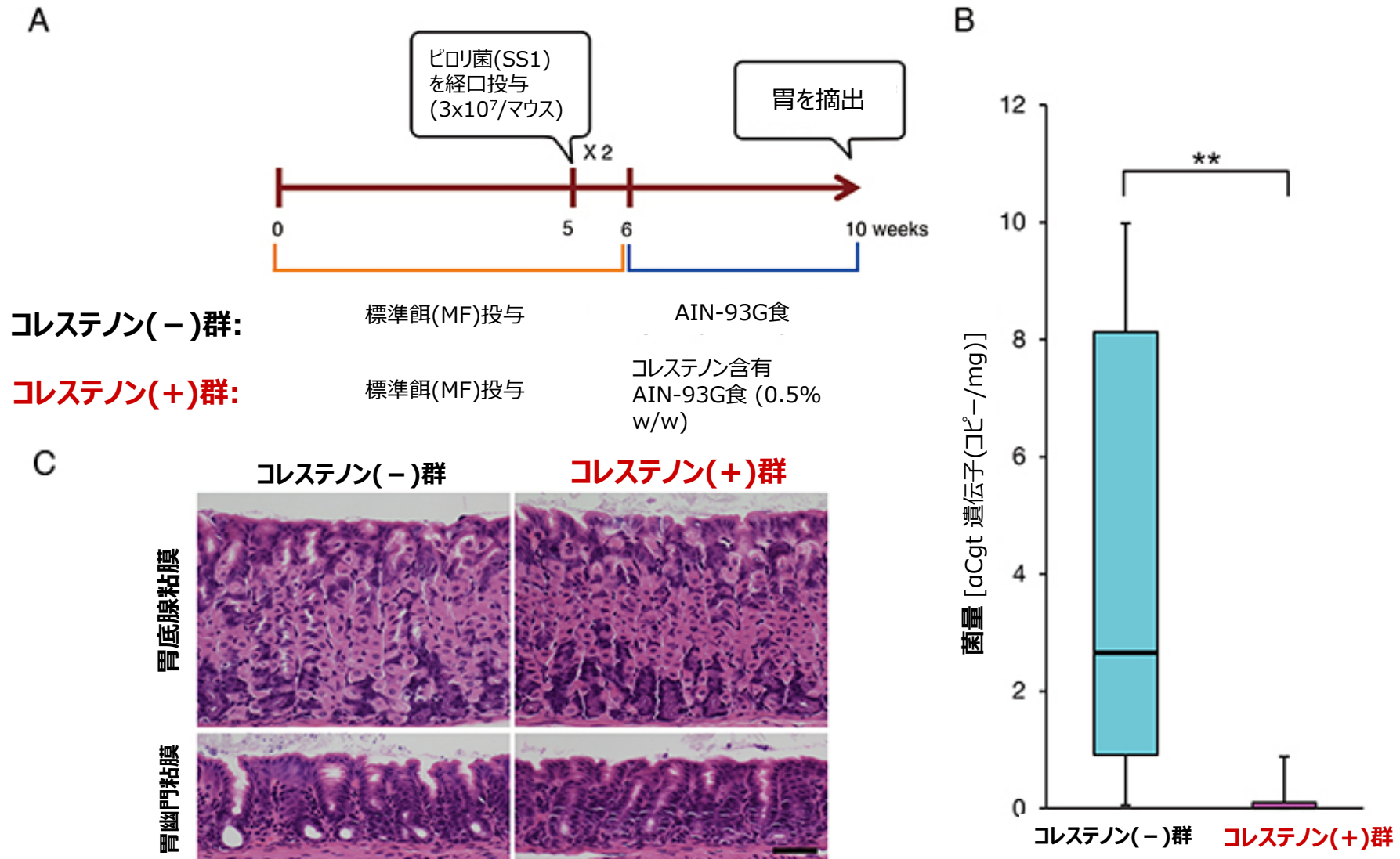
D



CGL不足により正常な形態を保持できない？

コレステノンの除菌効果

～ピロリ菌を感染させたマウスに経口投与した結果～



想定される用途

1. ピロリ菌の除菌薬

- ① 単剤・短期服用で除菌可能な抗菌剤
- ② 抗生物質服用に抵抗のある患者への代替除菌薬

2. 薬剤耐性ピロリ菌の除菌薬

3. 従来の除菌薬の補助剤

併用により、ピロリ菌の増殖・形態保持・運動機能を低下させて、
従来薬の除菌効果を増強する（服用量・期間を軽減する可能性あり）

4. ピロリ菌の感染・増殖を予防する食品

特定保健用食品／機能性表示食品（食品・飲料・サプリメント）

実用化に向けた課題

1. ピロリ菌感染者に対する除菌効果

これまでのピロリ菌の除菌効果は動物実験によるもの。
実際のピロリ菌感染者における効果は未確認。
薬剤耐性ピロリ菌の感染者における効果も確認が必要。

2. 除菌・予防のための投与条件の設定

ピロリ菌の除菌又は感染予防のために必要な投与量(摂取量)、投与期間(摂取期間・間隔)などについて、臨床研究を通じて検討が必要。

本技術に関する論文発表

原著タイトル

Cholestenone functions as an antibiotic against *Helicobacter pylori* by inhibiting biosynthesis of the cell wall component CGL

掲載誌

Proc Natl Acad Sci USA.

2021 Apr20;118(16):e2016469118 / doi:10.1073/pnas.2016469118

著者

Junichi Kobayashi, Masatomo Kawakubo , Chifumi Fujii,
Nobuhiko Arisaka, Masaki Miyashita, Yoshiko Sato, Hitomi
Komura, Hisanori Matoba, Jun Nakayama

企業への期待

1. 製薬企業

- ・**新規な抗菌剤(新薬)**の研究開発に向けて、共同研究(非臨床試験、臨床試験)を行ってくれる企業
- ・**既存除菌薬の補助剤(添加剤)**としての利用を検討してくれる企業

2. 食品会社

- ・**ピロリ菌の感染・増殖防止の効果、予防に必要な摂取量**等についての共同研究又は検討を行ってくれる企業
- ・**コレステロン含有食品**の開発を行ってくれる企業

本技術に関する知的財産権

発明の名称 : 抗ピロリ菌活性を有するコレステロール
類似物質

国際出願番号 : PCT/JP2021/ 003143

国際出願日 : 2021年1月29日

出願人 : 国立大学法人信州大学

発明者 : 中山 淳 (医学部分子病理学教室 教授)
川久保 雅友 (医学部分子病理学教室 講師)

お問い合わせ先

株式会社信州TLO



T E L 0268－25－5181

F A X 0268－25－5188

e-mail info@shinshu-tlo.co.jp

<https://shinshu-tlo.co.jp/>