

アクター シャヒヌル 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Development of potent antipseudomonal β -lactams by means of polycarboxylation of aminopenicillins

(アミノペニシリンのポリカルボン酸化による抗緑膿菌性 β ラクタム剤の開発)

緑膿菌は、院内感染や免疫の低下した患者に日和見感染を起こす病原性グラム陰性桿菌である。緑膿菌の特性として、薬剤排出ポンプや β -ラクタマーゼなどの抗菌剤不活化酵素を発現することから、多くの抗菌剤に抵抗性を持つことが挙げられる。さらに強力な薬剤耐性を持つ「多剤耐性緑膿菌」は、有効な抗菌薬が少ないことから治療に難渋することも多く、臨床上大きな問題となっている。申請者は、緑膿菌感染症に対する新たな薬剤および治療法の開発を目的として、 β -ラクタム系抗菌薬であるアミノペニシリン (Amoxicillin) のアミノ基に、カルボキシル基の数が異なる種々の化学修飾を施し、ポリカルボキシル化アミノペニシリン誘導体を合成、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) での精製、質量分析 (LC-MS) や赤外分光法 (IR spectroscopy) での化合物同定を行った。得られた誘導体の抗緑膿菌作用を微量液体希釈法にて検討し、特に高い抗菌活性を示した、diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) を附加した Amoxicillin (DTPA-Amox) に着目した。DTPA-Amox の溶液中での安定性の検討を行った上で、緑膿菌以外の菌種に対する抗菌活性や、臨床分離された緑膿菌に対する抗菌活性、さらに β -ラクタム系抗菌薬の細菌標的分子であるペニシリン結合タンパク質 (DacC) に対する活性阻害効果や、 β -ラクタマーゼである IMP-1 に対する分解感受性を解析した。最後に白血球減少マウスを用いた緑膿菌感染モデルを樹立し、DTPA-Amox の治療効果を評価した。

その結果、DTPA-Amox の安定性の検討では、弱酸性条件下 (pH 6.5) では不安定なもの、中性条件 (pH 7.4) では安定に保持されることを明らかにした。緑膿菌を含むグラム陽性、陰性合わせて 10 種類の菌種に対する DTPA-Amox の抗菌活性の検討においては、緑膿菌に対する最小阻止濃度が 20 μM に対して、他菌種では 40~200 μM と、DTPA-Amox は緑膿菌特異的な抗菌作用を示すことを明らかにした。臨床分離された緑膿菌に対する抗菌活性の検討も行い、メタロ β -ラクタマーゼを発現している株に対しても、DTPA-Amox は顕著な抗菌活性を示した。生化学的な手法を用いた DTPA-Amox 作用機序の解析も行い、DacC に対する阻害効果は Amoxicillin と同程度であることを示し、さらに、IMP-1 に対する分解感受性の検討では、DTPA-Amox が完全に分解耐性を持つことを明らかにした。白血球減少マウスを用いた緑膿菌感染モデルにおいては、DTPA-Amox を投与することで、非治療群と比べて死亡率が優位に改善されることを見出した。

審査では、(1) メタロ β -ラクタマーゼに抵抗性を示す理由、(2) 臨床分離株に対する感受性の違いが生じる機序、(3) 大腸菌に対して有効性が低い理由、(4) 動物実験のデザインの妥当性、(5) 動物実験での効果に対する解釈など、についての質疑がなされ、申請者からはおおむね適切な回答が得られた。本研究は、臨床で特に問題となっている緑膿菌に対する特異的な抗菌薬を開発し、その作用機序と治療効果を明らかにしたものである。これは既存抗菌剤のポリカルボン酸修飾が、緑膿菌に対する特異性や抗菌活性を上昇させることを示すもので、常在菌には作用せず病原菌である緑膿菌のみを狙い撃ちする新規感染症治療法の開発につながるものと期待されることから、博士学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 感染免疫学担当教授

上野貴将