

演題番号

P-22

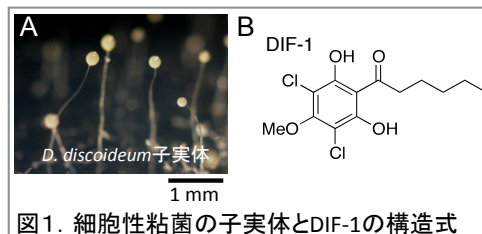
細胞性粘菌由来の低分子化合物DIFをリードとした新規抗菌剤の開発

久保原 禪

順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科

<研究の背景>

世界中の森に生息する土壌微生物「細胞性粘菌類」は、カビ（真菌）によく似た子実体を形成するが、分類学的に真菌類とは異なる「界」に属する生物群である（図1Aは粘菌の一種 *Dictyostelium discoideum* 「和名：キイロタマホコリカビ」の子実体）。我々は、細胞性粘菌類を「未開拓創薬資源」と位置づけ、細胞性粘菌由来の生物活性物質の探索とそれらをリードとした新規薬剤開発を進めている。



<本研究の目的>

近年我々は、*D. discoideum*由来の低分子化合物DIF-1 (Differentiation-inducing factor-1：図1B) とその誘導体が抗菌活性を有することを発見し、DIFをリード化合物とした新規抗菌剤の開発と、その作用機序解析を進めることとした。

<研究結果と考察>

各種DIF誘導体（約30種類）を用いて、黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性を検討した。その結果、いくつかのDIF誘導体が、黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus*、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、腸球菌 *Enterococcus faecalis*、バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）等のグラム陽性菌の発育を強力に阻害することが明らかとなった（図2 & 表1：解析結果の一部）。

我々の用いたMRSA株は、ペニシリンとストレプトマイシン以外にも、イミペナム、レボフロキサシン、クリンダマイシン等の抗菌薬に対する多剤耐性を示したことから、それら既存薬とDIFの作用機序は少なくとも一部異なると考えられる。

DIF誘導体は、黄色ブドウ球菌通常株、MRSA株、腸球菌通常株、VRE株など、我々が調べた全てのグラム陽性細菌の発育を強力に阻害したが、大腸菌などのグラム陰性細菌の発育を阻害しなかった（not shown）。

我々は、DIFの作用機序を解明することを目的として、黄色ブドウ球菌のDIF耐性株の単離を試みた。トランスポゾンを利用して黄色ブドウ球菌遺伝子に変異を入れDIF存在下で生育する菌の単離を試みているが、現段階ではDIF耐性株を得ていない。

次に我々は、透過型電子顕微鏡を用いて、DIF存在下での黄色ブドウ球菌の形態変化を観察した（not shown）。その結果、DIF存在下の菌細胞内には細胞壁/膜の特異な多層構造が形成されることが判明した。この構造体形成とDIFの抗菌作用の因果関係は不明だが、我々の知る限りこのような構造変化を引き起こす既存抗菌薬は存在しない。今後、DIFと当該構造体形成の関係性を解明して行く。

今回の解析結果は、DIF誘導体がまったく新しいタイプの抗菌薬（グラム陽性菌に対する抗菌薬）開発のためのリード化合物として利用できる可能性を示唆している。

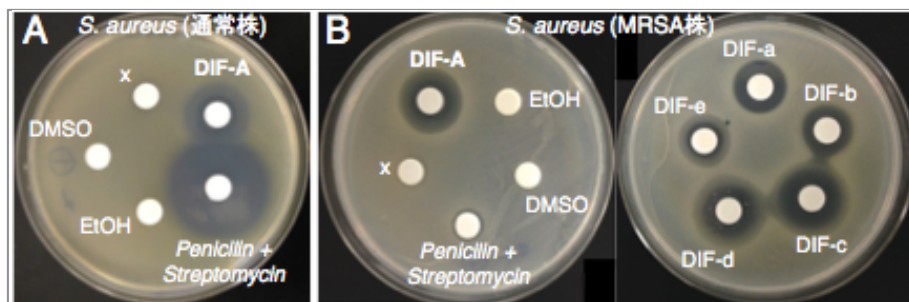


図2. 発育阻止円の形成実験

黄色ブドウ球菌（A：通常株、B：MRSA株）をまいたプレート上に円形紙を置き、2 μ LのDMSO, EtOH, あるいは10 mM 各種DIF誘導体、1 μ LのPenicillin/Streptomycin混合液をろ紙に添加、20時間（37°C）培養後、発育阻止円の有無を観察した。

表 1. DIF誘導体とバンコマイシンのMIC値

化合物	黄色ブドウ球菌	MRSA	腸球菌	VRE
DIF-A	12.5 (μ M)	12.5	25	50
DIF-B	25	12.5	25	>100
DIF-C	1.56	0.39	3.13	1.56
DIF-D	0.78	0.39	1.56	1.56
Vancomycin	0.63	1.38	2.76	> 88