

古い薬が救世主

山本 甲斐

抗生物質をはじめ、様々な抗菌剤への耐性菌の出現により新規骨格や作用機序を有する薬の創出は急務となった。ペニシリン、ストレプトマイシンを始め数多くの化合物が発見されてきた微生物代謝産物は、新規物質探索の有望なソースであるといえる。しかしながら、現在の一般的な培養条件ではごく一部の微生物しか培養できず、新規物質の発見率は非常に少なくなってしまった。ゲノム解析によって微生物が多様な二次代謝産物生産遺伝子を有していることが明らかになったものの、その休眠遺伝子を活性化させる方法はまだまだ模索中である。

このような現状を鑑みると、我々は今あるものを有効に活用して対応していく必要があるといえるのではないだろうか。今回の JC ではスーパー耐性菌とまで言われた耐性菌に対して有効な化合物が、過去に単離された微生物代謝産物より発見されたことを報告する。これは耐性菌の出現と新規物質発見の減少により手札が少なくなってきた我々にも、まだまだ切れるカードがあることを示しているのではないだろうか。

紹介論文

Aspergillomarasmine A overcomes metallo- β -lactamase antibiotic resistance.

King *et al.*, *Nature*. 2014 Jun 26;510(7506):503-6.

要旨

カルバペネム耐性を持つグラム陰性病原菌の出現とその拡大は世界的な問題となっている。その出現の根本的な要因の1つにメタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) の獲得がある。NDM-1のような MBL の獲得が感染症治療薬のペニシリン、シクロスポリン、カルバペネムといった抗生物質の使用を脅かすカルバペネム耐性グラム陰性病原菌の出現の原因となっているのだ。現在までに、カルバペネム耐性グラム陰性病原菌に対し抵抗性を回復させ再感受性に出来る臨床での MBLs 抑制剤は見つかっていない。本論文では真菌由来の天然産物 Aspergillomarasmine A (AMA) が MBL を強力に阻害する事を明らかにした。マウスでの実験においては、AMA とカルバペネム系抗生物質の併用が上記耐性菌に対する治療法と成り得る可能性があることを示している。

参考論文

On functional and structural heterogeneity of VIM-type metallo-beta-lactamases. Docquier, J. D. *et al.*, *J. Antimicrob. Chemother.* **51**, 257–266 (2003)