

抗生物質～細菌との飽くなき戦い

落合 秋人

皆さんは、実験で抗生物質を使用したことがあるだろうか。抗生物質とは、細菌、カビ（真菌）、ウイルス、腫瘍などの特定の細胞の増殖や機能を阻害する物質のことである。近年は、臨床や遺伝子工学的な用途以外にも、動物細胞の培養などで必須ツールとなっている。動物細胞は微生物に比べて増殖が遅いため、一度コンタミネーションを起こすと、細胞を救出することは絶望的だからである。現在では、100種を超える抗生物質がこれらの現場で使用されており、その大半は細菌に対する抗菌薬である。

ところで、抗生物質が効かない細菌が存在することも多くの読者はご存じであろう。これには、(1) もともと薬剤感受性であったがある時点から耐性を得た、(2) もともとその薬剤に対して耐性をもつ、という二つのケースが存在する。前者は『薬剤耐性』とよび、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）が有名な例である。また、後者は『薬剤不感受性』として区別される。ここでは、『薬剤耐性』について詳しく紹介しよう。

抗生物質としての強さを表す指標として、しばしばMIC (Minimum Inhibitory Concentration) が使用される。MICは微生物の成育を阻止する最低濃度を指すが、抗生物質の濃度がMICに達しても、ごく一部の集団はその影響を受けない。この部分集団が、その抗生物質の作用を妨げる変異をもつ薬剤耐性集団である。したがって、MICより少し高いだけの濃度で曝露すると、感受性菌は除去できても耐性菌だけを選択して残す可能性が高くなる。この時の濃度域をMSW (Mutant Selection Window) と呼ぶ。また、MSWより高濃度で暴露すると、耐性菌も含めて排除することが可能となる。この時の濃度をMPC (Mutant Prevention Concentration) と呼ぶ¹⁾(図1)。耐性菌の持つ耐性機序はさまざまであるが、キノロン系

抗生物質に対しては、作用点であるDNAジャイレースやトポイソメラーゼの変異、プラスミド性のQnrタンパク質によるDNAジャイレースやトポイソメラーゼの保護作用が知られている²⁾。MPC以上の濃度では、こうした耐性機序を獲得した菌のMICを培地中の薬剤濃度が上回るため、耐性菌もまとめて除去することが可能となる。近年、これらの変異の多くが、他ならぬ抗生物質の投与に起因することがわかってきた³⁾。すなわち、抗生物質によって細菌がストレスを受けた結果、産生誘導された活性酸素種が細菌の自然変異率を上げるというものである。現在では、活性酸素種の誘導を伴わない抗生物質の必要性が提起されている。

また、この原稿を執筆しているさなか、多剤排出輸送体の薬剤認識と排出の機構を解明した研究が英科学誌Natureに発表された³⁾。多剤排出輸送体とは、構造・作用の異なる薬剤を広範に認識して排出する輸送体で、細菌の多剤耐性化に大きな役割を担っている。現在のところ、多剤排出輸送体として、ATPのエネルギーやプロトンなどの陽イオンの濃度勾配エネルギーを利用する膜輸送体が知られている。この研究では、プロトンの濃度勾配エネルギーを利用するMultidrug And Toxic compound Extrusion (MATE) と輸送基質との複合体構造をX線結晶構造解析により解明した。N末端lobe構造の細胞外部分に集中する酸性アミノ酸残基の配置が基質結合により大きく変化していたことから、この部位の酸性残基のプロトン化がMATEの構造変化を引き起こし、抗生物質の排出を行うという仮説を提唱している。また、MATEの抗生物質排出機能の阻害を指標としてスクリーニングされた環状ペプチドとの複合体の構造解析から、阻害ペプチドがMATEの抗生物質結合ポケットに入り込む形で結合し、その構造変化を抑制することで排出機能を阻害していることが示唆された。これらは、多剤排出輸送体に対する阻害剤（抗生物質）の設計につながる画期的な成果である。

人間と微生物との“イタチごっこ”はまだまだ終わりを見そうにない。ただ、近年の研究により、薬剤耐性のメカニズムは丸裸にされつつあり、確実に抗生物質の進化は進んでいる。人間の勝利が近いことを期待したい。

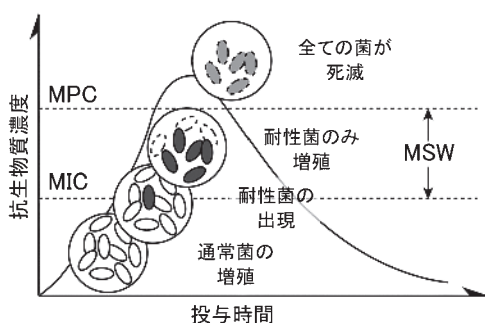


図1. 抗生物質投与時の耐性菌動態

- 1) Cantón, R., and Morosini, M. I.: *FEMS Microbiol. Rev.*, **35**, 977 (2011).
- 2) Kohanski, M. A. et al.: *Mol. Cell*, **37**, 311 (2010).
- 3) Tanaka, Y. et al.: *Nature*, **496**, 247 (2013).