

MRSA に対する β -ラクタム剤 - 感受性誘導薬の創製

企 業 / アルプス薬品工業（株）

研究者 / 樋口富彦（徳島大学薬学部微生物薬品化学教授）

MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)は、ペニシリン等の β -ラクタム剤等に対して高度に耐性を獲得した多剤耐性菌で、病院内の院内感染菌の主要な原因菌として、大きな社会問題となってきた。当研究者は β -ラクタム剤に対するMRSAの感受性を2,000倍にも高め感受性菌に変換する薬剤を世界に先駆けて発見し、これらの薬剤を「 β -ラクタム剤-感受性誘導薬」と命名した。今回、MRSAに対する、 β -ラクタム剤-感受性誘導効果をMRSA感染マウスを用いてその有効性を確認すると共に、それらの作用機作を明らかにし、MRSAに対する抗菌薬の創製をめざした。その結果、MRSA感染マウスに対して、フラボン1,000mg/kgとセフォキシチン200mg/kgを併用する事により100%生存率となり、著しい効果が認められた。セフォキシチン200mg/kg単独では効果がなかったことから、フラボンはマウスにおいても β -ラクタム剤の感受性を増強することが明らかとなった。また、これらの効果はフラボンが β -ラクタム剤耐性遺伝子 *mecA* 及び *mecA* 遺伝子にコードされた Penicillin Binding Protein (PBP-2') の発現を制御することにより得られることが明らかとなった。さらに、より低濃度で効果がある物質を検索するためにフラボンの構造活性相関を調べたところ、3',4'-Dihydroxyflavone,6,7-Dihydroxyflavoneが試験管内において β -ラクタム剤に対するMRSAの感受性を高めることを明らかとした。引き続き、MRSA感染マウスに対して最も効果があるフラボンの投与方法を検討すると共に、毒性が低く、より低濃度で効果がある物質を探索し、MRSA感染マウスに対して評価を続けている。