

論 文 内 容 要 旨

題 目 A *Pseudomonas aeruginosa* Quorum-Sensing autoinducer analog enhances the activity of antibiotics against resistant strains

(緑膿菌クオラムセンシングオートインデューサー類似化合物は耐性菌に対し抗菌薬の活性を増強する)

著 者 天羽 崇

内容要旨

緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)は日和見感染症の原因の一つで、多剤耐性緑膿菌の増加は世界中で大きな問題となっている。岡山大学で行われたマウス大腿部緑膿菌感染モデル実験において、緑膿菌クオラムセンシング機構のシグナル分子の新規類似化合物 AIA-1 (Autoinducer Analog) が、抗菌薬と併用することにより抗菌薬の抗菌活性を増強させることが報告されている。この化合物のクオラムセンシング抑制効果は認められなかった。そこで本研究では、薬剤耐性緑膿菌に対する AIA-1 の併用効果を検討した。

緑膿菌 PAO1 株を親株とし外膜透過孔である OprD ポーリンを欠損させた PAO1 Δ *oprD* 株を作製した。またこの株を親株とし、染色体上に発光遺伝子とプロモーターを組み込んだ発光性カルバペネム耐性株 PAO1 Δ *oprD*-P_{lac}::*lux* 株を作製しマウスモデル実験に使用した。また PAO1 Δ *oprD* 株、臨床分離株 3 株 (TUH44 株、TUH81 株、TH5 株) を用いて、感受性試験及び殺菌試験を行った。

感受性試験において、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したところ、ピアペネム (BIPM) に対し PAO1 Δ *oprD* 株、TUH44 株、TUH81 株の 3 株が 8~16 μ g/ml といずれも中等度の耐性を示した。レボフロキサシン (LVFX) では臨床分離株 3 株とも 8~32 μ g/ml、トブラマイシン (TOB) に対しては TH5 株のみが 16 μ g/ml と中等度耐性を示した。AIA-1 の MIC は各菌株とも 128~512 μ g/ml といずれも非常に弱い抗菌活性を示し、32 μ g/ml の AIA-1 を併用することによる各種抗菌薬の MIC の変化はどの菌株においても確認されなかった。

殺菌試験において、まず PAO1 Δ *oprD* 株、TUH44 株、TUH81 株の 3 株にて、BIPM と AIA-1 の併用効果を検討した。3 株ともに BIPM 単独使用群と比較して、AIA-1 併用群では生存率が約 1/100~1/1000 に減少していた。加えて TUH44 株と TUH81 株においては LVFX で、TH5 株は TOB での殺菌試験を行った。TUH44 株、TUH81 株、TH5 株いずれにおいても抗菌薬単独使用に比べ、AIA-1 併用群では生存率が約 1/10 に減少していた。また、いずれの菌株においても、AIA-1 単独での殺菌効果は確認されなかった。

PAO1 Δ *oprD*-P_{lac}::*lux* 株を用いたマウス大腿部感染実験モデルにおいては、BIPM と AIA-1 を併用することにより、BIPM 単独投与に比べ経時的な菌の増殖が抑制されていた。

以上の結果から、AIA-1 は抗菌薬と併用することにより、薬剤耐性緑膿菌に対しその抗菌薬の効果を高めることが示された。抗菌薬の MIC は変化させなかったことから、AIA-1 は緑膿菌の抗菌薬抵抗性を減少させる効果を有していると考えられた。