

# 学 会 報 告

## ベルベリン誘導体 13-*o*-MBB は薬剤耐性緑膿菌のアミノグリコシド系薬耐性を軽減する

小谷謙太<sup>1</sup>、森田雄二<sup>2</sup>、久綱 僚<sup>1</sup>、富田純子<sup>1</sup>、河村好章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>愛知学院大学大学院 薬学研究科 微生物学研究室

<sup>2</sup>明治薬科大学 薬学部 感染制御学研究室

### 【概要】

2019年2月1日(金)～2月3日(日)ヒルトン東京お台場、グランドニッコー東京お台場にて開催された「第30回日本臨床微生物学会総会・学会集会」に参加し、以下の研究内容を口頭・ポスター発表した。

### 【目的】

*Pseudomonas aeruginosa* (緑膿菌) 感染症の治療は、アミカシン (AMK) やゲンタマイシン (GM) などのアミノグリコシド (AG) 系薬が使用される。しかし、AG 系薬、カルバペネム系薬、キノロン系薬に同時に耐性を持つ多剤耐性緑膿菌 (MDRP) 感染症が出現し問題となっている。我々は、オウレン、オオバクに含まれるベルベリンが緑膿菌の AG 系薬の耐性を軽減することを報告した。また、その作用機序は、薬剤排出ポンプである MexXY 系依存的であった。しかし、ベルベリンのもつ AG 系薬の耐性

軽減作用は弱く、効果の発現に最適なベルベリン濃度は高い。今回、より強く AG 系薬の耐性を軽減するベルベリン誘導体 13-*o*-MBB を合成した。

### 【方法】

13-*o*-MBB 作用機序を明らかにするため、MexXY 系を発現する緑膿菌株と遺伝子操作によりその菌株から MexXY 系を欠損させた緑膿菌の2種類を用いて、GM の MIC を測定した。次に 13-*o*-MBB による緑膿菌臨床株での AG 系薬の感受性増大作用を確認するため AG 系薬に耐性を持つ緑膿菌臨床分離株3株、*Burkholderia cepacia*、*Achromobacter xylosoxidans* の5株を用いて AG 系薬の MIC を測定した。

### 【結果と考察】

MexXY 系をもつ緑膿菌株に 13-*o*-MBB を併

Table 1. 13-*o*-MBB 併用による AG 系薬の感受性増大作用

菌株	MIC (μg/mL)											
	Amikacin			Gentamicin			Tobramycin			Spectinomycin		
	-	Ber* <sup>1</sup>	13- <i>o</i> -MBB* <sup>2</sup>	-	Ber	13- <i>o</i> -MBB	-	Ber	13- <i>o</i> -MBB	-	Ber	13- <i>o</i> -MBB
NCGM2. S1	256	64	16	64	4	2	256	64	16	>2048	>2048	2048
PA7	32	8	1	1024	128	8	256	32	8	512	128	32
Pan-AG	256	64	32	256	32	8	16	8	4	512	256	128
<i>B. cepacia</i>	128	32	4	128	32	4	64	8	2	1024	128	16
<i>A. xylosoxidans</i>	>2048	256	16	>2048	32	4	512	16	4	>2048	512	64

\*1: ベルベリン 256 μg/mL 併用、\*2: 13-*o*-MBB 256 μg/mL 併用

用したところ GM の MIC を 1024  $\mu\text{g}/\text{mL}$  から 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  に軽減した。また、MexXY を欠損している緑膿菌株では、13-*o*-MBB の併用による GM の感受性増大作用は見られなかった。よって、13-*o*-MBB による感受性増大作用は MexXY に依存することが分かった。緑膿菌臨床株及び類縁菌において、13-*o*-MBB を併用した全ての菌株で AMK の MIC は Clinical and Laboratory Standards Institute の定めるブレイクポイント (BP) 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を下回った。更に、GM の MIC も BP 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を下回った。驚くことに、13-*o*-MBB の併用により *Achromobacter xylosoxidans* の AMK および GM の耐性は、128 倍以上減少した。従って、13-*o*-MBB と AG 系薬の併用により、低濃度の AG 系薬で緑膿菌の発育を抑制できることがわかった。これらのことより、13-*o*-MBB は AG 系薬耐性を打破するために有用な化合物であるとわかった。しかし、13-*o*-MBB の併用濃度は 256  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高い、そのため、13-*o*-MBB から、より低濃度で MexXY を阻害する化合物を合成する必要がある。

#### 【感想】

今回、初めて日本臨床微生物学会総会・学会集会という臨床系の学会に参加しました。臨床系の学会と言うことで、発表内容や質問が基礎系の学会とは違った視点のものが多く、実践的な内容でとても勉強になり、いい刺激になりました。

援助していただいた愛知学院大学薬学会に感謝申し上げます。

