

28KA-pm06

多剤耐性結核菌に有効な新規糖化合物の探索

○堀田 康弘¹, 瀧井 猛将¹, 千葉 拓², 小野 寄 菊夫¹ (¹名市大院薬, ²金城大薬)

【目的】結核は、多剤耐性結核 (MDR-TB) の出現により世界中で漸増傾向に転じている新興、再興感染症である。南アフリカ等発展途上国においては HIV との二重感染で感染一ヶ月以内に 90% が亡くなる XDR-TB の出現が確認されており、多剤耐性菌に有効な新規抗結核薬の開発が望まれている。当研究室では、ヒト型結核菌に抗菌活性を有する新規糖鎖誘導体 No. 313 (2-acetamide-2-deoxy- α -D-glucopyranosyl N, N-Dimethyldithiocarbamate) に抗結核作用があることを見いだした。本研究では No.313 の構造活性相関と抗菌スペクトル、及び、作用点について検討を行った。

【方法】No. 313 及び誘導体について、*M. smegmatis*、*M. bovis* BCG、*M.tuberculosis* H₃₇Rv に対する薬剤感受性試験、チェッカーボード法による既存の薬剤との相乗効果試験、ヒト肺繊維芽細胞 MRC-5 を用いた細胞毒性試験、また、薬剤耐性臨床分離株を用いた交叉耐性試験により抗菌薬としての評価を行った。No. 313 の誘導体については、既存の合成法に基づいて、母核、側鎖、官能基の修飾を行った。

【結果及び考察】No. 313 は、対数増殖期及び増殖休止期の結核菌に殺菌作用を示した。薬剤耐性臨床分離株に感受性を示し、多剤耐性結核菌にも有効であることが分かった。グラム陽性菌である *S. aureus* 及び *M. smegmatis*、*M. avium* 等に抗菌活性を示さないことから狭域スペクトルな抗菌活性をもつことが示された。No. 313 の構造活性相関について検討したところ、C1 位の dimethyldithio carbamate 基が活性に必須であることが示された。現在、No. 313 の作用機序について検討中である。