

黄色ブドウ球菌の多剤排出ポンプ NorA に対するアントラキノン系物質の阻害効果
○吉野 秀紀¹, 土屋 友房², 波多野 力³, 笠島 直樹⁴, 黒田 照夫¹, 塩田 澄子⁵
(¹岡山大薬・ゲノム応用微生物学, ²岡山大薬・分子微生物学, ³岡山大薬・生薬化学,
⁴就実大薬・医薬資源化学, ⁵就実大薬・病原微生物学)

【目的】メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は院内感染の主要な原因菌である。MRSA は様々な抗菌薬に耐性を示すため、MRSA 感染症の治療は難渋化する傾向にある。MRSA 感染症対策として、新規抗菌薬の開発だけではなく、耐性系阻害薬の開発も有効であると私たちは考えている。そこで、私たちは MRSA の耐性系阻害薬の開発を目指し、本研究を行った。

【方法】スクリーニングの結果、ケツメイシ抽出物に、黄色ブドウ球菌に対する norfloxacin の最小生育阻止濃度 (MIC) を大きく低下させる効果があった。そこで、種々の方法を用いて有効物質を単離・精製し、NMR 等により構造の決定を行った。また、有効物質と norfloxacin との併用効果の機序を検討した。さらに、有効物質の構造類似体について併用効果の有無を調べた。

【結果】ケツメイシエキスを norfloxacin と併用したところ、黄色ブドウ球菌に対する norfloxacin の MIC が大きく低下した。また、同エキスとの併用により ethidium bromide の MIC の低下も見られた。Norfloxacin と ethidium は黄色ブドウ球菌の多剤排出ポンプ NorA の基質となることから、ケツメイシに含まれる有効物質が NorA を阻害する可能性が考えられた。エキスに含まれる有効物質を単離・同定した結果、aurantio-obtusin であることがわかった。実際に aurantio-obtusin は NorA を介した ethidium の排出を阻害した。また、構造類似体も NorA 阻害効果を示したが aurantio-obtusin ほど強い効果ではなかった。

【考察】私たちはケツメイシの成分である aurantio-obtusin が MRSA の多剤排出ポンプ NorA を阻害することを明らかにした。NorA 阻害効果にはメトキシ基やヒドロキシル基の位置や数などが関係しているのではないかと考えられる。