

ジチオカルバメート誘導体の抗結核作用の機序についての検討

○堀田 康弘^{1,4}, 瀧井 猛将¹, 千葉 拓², 藤原 永年³, 小川 賢二⁴, 黒石 隆司¹, 稲垣 衣美¹, 小野 崙 菊夫¹ (¹名市大院薬, ²金城学院大薬, ³大阪市大院医, ⁴NHO東名古屋病院医)

【目的】直接監視下短期化学療法 DOTS の導入により、わが国における肺結核症の罹患率は年々減少傾向にあるが、多剤耐性結核 MDR-TB、特に超多耐性結核 XDR-TB の出現が新たな脅威となっている。XDR-TB は、治療薬が限られており、新たな薬の開発が望まれている。当研究室は、ジチオカルバメート誘導体の抗結核作用に着目し、抗菌作用の機序について解析を行ってきた。そして、40 株を超える薬剤感受性及び薬剤耐性臨床分離株に対する MIC 測定の結果、ジチオカルバメート誘導体は、既存薬とは交叉耐性が無く、M(X)DR-TB に対して有効である可能性が示唆されている。今回、ジチオカルバメート誘導体の弱酸性条件下での抗菌活性及び、その作用点について検討を行った。【方法】微量液体希釈法による MIC 及び MBC の測定、低 pH における MIC 測定、及び作用点の探索を行った。【結果・考察】ジチオカルバメート誘導体は、酸性条件下では性状が不安定となり分解されると考えられているが、ジチオカルバメート誘導体は、ヒト型結核菌 H₃₇Rv に対して、pH 5.6~6.8 の弱酸性条件下で優れた抗菌活性を有することが示された。一方、可視的な溶菌的作用が認められたことから、菌の細胞壁合成経路が作用点である可能性が示唆された。チオカルバミド誘導体エチオナミドは、菌体内酵素モノオキシゲナーゼ EthA を介してミコール酸合成を阻害する。一方、ジチオカルバメート誘導体は、EthA を介さず、ミコール酸転移酵素 Ag85A にも影響を及ぼさなかった。さらに、ジチオカルバメート耐性株の解析により、コロニー形態の変化や糖脂質 TDM の TLC 展開パターンに違いが認められた。ミコール酸サブクラスの組成には違いが認められなかった。現在、細胞壁合成経路を標的とした作用点の解析を進めている。