

# 28Q-am13

S- ニトロソ化により獲得する  $\alpha$ 1- 酸性糖タンパク質 (AGP) の抗菌活性

○異島 優<sup>1,2</sup>, 渡辺 佳織<sup>1</sup>, 赤池 孝章<sup>3</sup>, 澤 智裕<sup>3</sup>, 黒田 照夫<sup>4</sup>, 小川 和加野<sup>4</sup>, 渡邊 博志<sup>1,2</sup>, 甲斐 俊哉<sup>5</sup>, 小田切 優樹<sup>1,6,7</sup>, 丸山 徹<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本大薬育薬フロンティアセ, <sup>3</sup>熊本大院医, <sup>4</sup>岡山大院医歯薬, <sup>5</sup>東北ニプロ製薬, <sup>6</sup>崇城大薬, <sup>7</sup>崇城大DDS研)

【目的】多剤耐性細菌の出現による感染症の脅威を克服すべく、新規作用機序と薬剤耐性克服効果を併せ持つ抗菌剤の開発が世界中で望まれている。急性期タンパク質である  $\alpha$ 1-酸性糖タンパク質 (AGP) は、183 個のアミノ酸と 5 本の N 結合型糖鎖からなる分子量 40 kDa の血清糖タンパク質であり、アミノ酸配列の 149 番目に遊離型システイン残基 (Cys-149) を有している。本研究では、AGP の Cys-149 に一酸化窒素 (NO) を付加し化学的に安定化させることで、生体内での NO の持続的な供給を可能とした S-ニトロソ化 AGP (SNO-AGP) を作製するとともに、感染症治療への応用を検討した。

【方法】盲腸結紮穿孔モデルは、ICR 系雄性マウス (6 週齢, 約 32 g) の腹部を正中線に沿って開腹し、盲腸を内容物の進行を阻害しないように結紮し、21G の注射針で 2 箇所穴を空け、作成した。縫合後、皮下に生理食塩水を 1 mL 注入し、生存率を評価した。

【結果と考察】SNO-AGP の抗菌活性を *in vitro* で評価したところ、強力 ( $IC_{50} = 10^{-9} - 10^{-6}$  M) かつ広域な抗菌スペクトルを示した。さらに、AGP の糖鎖末端のシアル酸残基を脱シアル化酵素であるシアリダーゼにて除去したアシアロ AGP の NO 付加体は、SNO-AGP の更に 80 倍強力な活性を示した。*In vivo* 検討により、SNO-AGP は敗血症モデルマウスの血中及び肝臓中の菌量を有意に減少させ、生存率を向上させた。また、この活性は、菌体表面のチオール基を介した細菌内への NO 輸送能に依存することが示唆された。本研究結果より、SNO-AGP は、*in vitro* 及び *in vivo* における自身の優れた抗菌作用に加え、多剤耐性菌に対しても有効性を示す新規作用機序の抗菌剤としての応用が期待される。