

【目的】非結核性抗酸菌 (NTM) 症は、結核菌以外の抗酸菌により引き起こされる感染症であり、近年世界的にその蔓延が問題となっている。NTM 症のうち、肺に感染した肺 NTM 症がその 80% を占め、重症化しやすく、10 年生存率は 20~50% 程度である。現在 NTM 症は、公衆衛生上重要なアンメットメディカルニーズの高い感染症として認識されている。NTM 症治療には、リファンピシン (RFP)、クラリスロマイシン (CAM)、エタンブトール (EB) など既存の抗結核薬による多剤併用療法がとられているが、1 年以上の長期投与の必要性、低い治療効果、また耐性菌出現頻度の増加から、世界レベルで新たな治療薬の開発が求められている。そこで我々は微生物培養液から新規 NTM 症治療薬候補の発見を目的に、スクリーニングの実施及び、以前に発見した創薬シーズである新規 OPMA 物質の各種評価を行った。

【方法】スクリーニングでは NTM の中で最も患者数の多い MAC 症起因菌 (*Mycobacterium avium* と *M. intracellulare*、MAC 症はこれらの複合感染で起こる) と最も毒性の強い *M. abscessus* の 3 種を検定菌とした評価系を用い、放線菌及び真菌の微生物培養液より、抗酸菌症原因菌に対して抗菌活性を示すサンプルを探索した。放線菌の生産する新規 OPMA 物質に関しては、全合成及び半合成による OPMA 類縁体を作製した。また、培養開始時に放射標識前駆体である³Hチミジン、³Hウリジン、³Hロイシンおよび³H*N*-アセチルグルコサミンを与え、それぞれの高分子画分、すなわち、DNA、RNA、タンパク質および細胞壁への取り込みに対する OPMA の影響を調べた。さらに、ビオチン標識化した OPMA を半合成し、NTM より調製した抽出液に混合し、標識体をアビジンビーズで回収することにより、結合するタンパク質を検出し、その中から特異的に結合するタンパク質を LC-MS/MS 解析により特定した。加えて、遺伝学的アプローチとして、OPMA に対する抗酸菌耐性株を取得し、ゲノム上の変異部位を特定した。

【結果】放線菌培養液 2,528 サンプル及び真菌培養液 1,356 サンプル、合計 3,884 サンプルをスクリーニングし、NTM に選択的な抗菌活性を示し、RFP、CAM 及び EB に耐性な *M. avium* に対しても抗菌活性を示したサンプルは 37 サンプルであった。放線菌からは *nicrophorusamide A* や *toyocamycin* 等の既知化合物の他、新規物質として *kimidinomycin* と命名した 38 員環マクロライド系抗生物質を 1 成分取得した (下図)。真菌からは既知化合物 *helvolic acid* の他、新規性の高い物質を 1 成分取得した。研究分担者の長光らにより OPMA の全合成を達成した。確立した合成法や半合成を利用し OPMA 類縁体を 8 成分取得したが、天然物である OPMA が最も優れた活性を示した。放射標識前駆体の取り込みに対する影響を評価した結果、OPMA は³Hチミジンおよび³Hロイシンの取り込みを強力に阻害したことから、DNA 及びタンパク質合成に影響を与えていることが示された。ビオチン標識化 OPMA を用いたプルダウンアッセイの結果、特異的に結合するタンパク質として 4 種を同定した。遺伝学的アプローチでは、OPMA 耐性菌として 3 株取得することができた。これら耐性菌すべてに共通して変異していた遺伝子を 1 種同定した。以上 2 種の作用点の解析から、複数の作用点が存在することが推定された。この点は DNA とタンパク質の合成を阻害することを説明するものと考えている。

新規抗 MAC 化合物 *kimidinomycin* の平面構造