

鎖状テルペンアルコールの抗ブドウ球菌作用と作用機序に関する研究

申請者氏名：富樫 直子

【論文内容の要旨】

本論文では、医療現場で治療の難治化を引き起こしている黄色ブドウ球菌に対する植物精油成分の抗菌作用を正確に測定し、作用機序を解明し、さらに臨床応用を見据えた試みを行っている。

まず測定対象として、これまで系統立てて調べられてこなかった鎖状テルペンアルコールと、構造的特徴が似ている長鎖アルコールを取り上げ、疎水性化合物の抗菌作用測定に適した振盪法によって測定している。そして、同様の炭素鎖の長さを有する鎖状テルペンアルコールと長鎖アルコールが顕著な抗菌活性を示すことから、抗菌活性の強度を決める因子として、炭素鎖の長さを提示した。

次に、カリウム選択電極を用いた測定により、farnesol添加直後の菌懸濁液中のK⁺濃度の急上昇を検出し、細胞膜の損傷が起きていることを示した。さらにfarnesolによる細胞膜の急激な透過性向上の理由を調べるため電子スピン共鳴を用いて細胞膜の流動性について調べ、鎖状テルペンアルコールが細菌細胞膜に入り込み、脂質二重膜の流動性の向上を引き起こすことで膜が損傷するという機序を明らかにした。

細胞膜の損傷は、宿主細胞に対しては副作用となる。これに対し、細胞膜損傷作用の低いモノテルペンアルコールであるgeraniolをfarnesolと共に黄色ブドウ球菌に作用させたところ、抗菌作用を増強させながら、副作用を軽減できることを見いだした。このように、鎖状テルペンアルコールにおいて、単独の薬剤の作用だけではなく、炭素鎖長の異なる鎖状テルペンアルコールを組み合わせることで作用させることが、細胞膜損傷の軽減と、抗菌作用増強を両立しうることを見出した。

本論文は、farnesolをはじめとする鎖状テルペンアルコールの黄色ブドウ球菌に対する抗菌作用機序の一部を明らかにすると共に、宿主への負担軽減と抗菌作用増強の両立の可能性を示した。これにより、耐性化が進んだ黄色ブドウ球菌に対して、効果的な抗菌作用を持ち、宿主に使いやすい新規抗菌薬となりうる化合物として、鎖状テルペンアルコールは有用であることを明らかにした。

【審査結果の要旨】

本研究では、難治化が懸念される黄色ブドウ球菌による感染症の治療に鎖状テルペンアルコールが有用であることを明らかにしている。この成果は、黄色ブドウ球菌感染症治療薬創製における研究基盤となることが期待されることから、博士（薬学）の学位を受けるに値するものと認めた。

平成 26 年 3 月

(主査) 石戸 聡

(副査) 増田 和夫

(副査) 山崎 浩史