



熊本大学
Kumamoto University



東北大学
TOHOKU UNIVERSITY

令和3年4月12日

報道機関 各位

熊本大学
東北大学大学院医学系研究科

細菌における抗菌剤耐性の新しいメカニズムを発見

(ポイント)

- 細菌感染症治療に繁用されるβラクタム抗菌剤^{注1}が、細菌が産生する超硫黄分子によって分解・不活性化されることを発見しました。
- 抗菌薬の「最後の砦」とされるカルバペネムも同じ仕組みで分解されました。
- 分解された薬剤を高感度に検出できる分析法を開発し、それら分解物が菌体外に排出されることを見出しました。
- 分解物をバイオマーカーとして、βラクタム抗菌剤の薬効を高める新しいアジュバント薬剤の探索が期待されます。

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部の澤智裕（さわ ともひろ）教授、小野勝彦（おの かつひこ）助教らのグループは、同大学院先端科学研究部の井原敏博（いはら としひろ）教授、北村裕介（きたむら ゆうすけ）助教、東北大学大学院医学系研究科 赤池孝章（あかいけ たかあき）教授らとの共同研究により、細菌がβラクタム抗菌剤を分解・不活性化する新しいメカニズムを明らかにしました。

βラクタム抗菌剤は、細菌の細胞壁合成を阻害する抗菌剤で、その優れた有効性や副作用の少なさから、多くの細菌感染症の治療に用いられています。なかでもカルバペネムと呼ばれるβラクタム抗菌剤は、従来のβラクタム抗菌剤が効かなくなった耐性菌に対する「最後の砦」とされています。これまでの研究から、細菌の硫黄代謝^{注2}過程で生じる硫化水素が、細菌の薬剤耐性に寄与することが報告されていましたがその詳細なメカニズムは分かっていませんでした。今回、硫化水素が超硫黄と呼ばれる分子に変換されると、カルバペネムを含むβラク

タム抗菌剤を強力に分解・不活性化することを発見しました。構造解析の結果、分解された薬剤は、 β ラクタム環が開環し硫黄が付加した、カルボチオ酸という新規化合物であることが分かりました。このカルボチオ酸に対する高感度分析法を開発し、その生成動態を解析した結果、 β ラクタム抗菌剤は、細菌に取り込まれた後、菌体内の超硫黄分子によりカルボチオ酸へと分解され、さらにそれが菌体外に排出されていることを発見しました。今回の結果は、これまでに知られていない、細菌による β ラクタム抗菌剤の分解経路を明らかにした画期的な成果です。今後、菌体外に排出されたカルボチオ酸を指標（バイオマーカー）とすることで、細菌の超硫黄分子産生を阻害する化合物のスクリーニングを計画しています。このような化合物は、超硫黄分子に依存した β ラクタム抗菌剤の自然耐性を弱める効果（アジュバント効果）を有することが考えられ、その結果、より低濃度の β ラクタム抗菌剤での治療が可能になり、新たな耐性菌の出現が抑えられると期待されます。

本研究成果は、令和3年3月30日（日本時間）に、アメリカ化学会の「ACS Chemical Biology」に掲載されました。

本研究は、科学研究費補助金ならびに乳酸菌研究会の支援を受けて行われました。

（説明）

〔背景〕

細菌は動物細胞とは違い、外層が細胞壁と呼ばれる硬い構造で覆われています。 β ラクタム抗菌剤は、この細胞壁ができる過程を阻害します。その結果、細菌は内部の圧力に耐えられなくなって破裂し、死んでしまいます（図1）。 β ラクタム抗菌剤は細菌細胞壁の合成を選択的に阻害するため、宿主（ヒト）に対する副作用は少なく、強力な殺菌作用を示します。 β ラクタム抗菌剤は、その構造に β ラクタム環とよばれる共通した構造を持ち、それが細胞壁の合成阻害に必須です（図1の赤色部分）。この β ラクタム環が分解すると、抗菌作用が消失します。

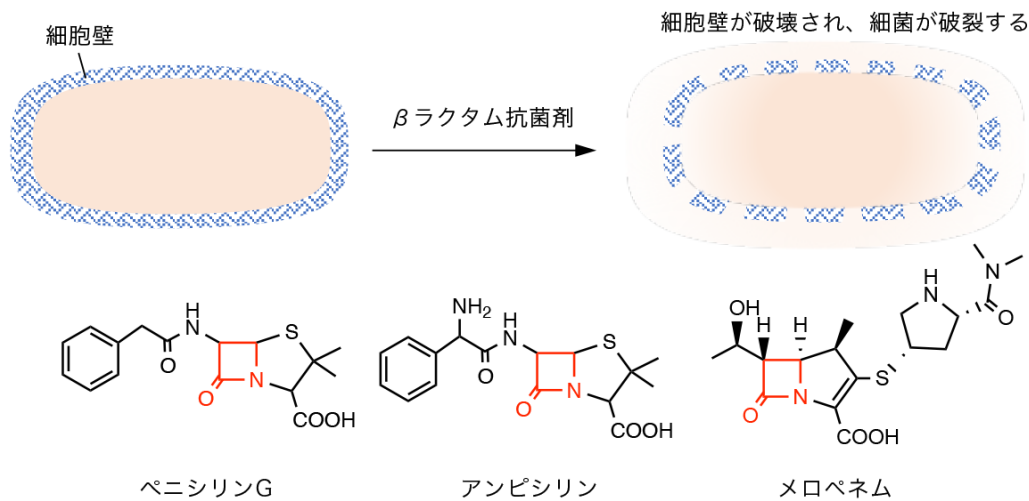


図1. β ラクタム抗菌剤の殺菌作用。構造式中の赤色部分が β ラクタム環で、殺菌作用に必須な構造。

これまでの研究から、細菌がその硫黄代謝の過程で産生する硫化水素 (H_2S) が、抗菌剤に対する感受性を低下させる、つまり耐性をもたらすことが報告されてきました。しかしながら、硫化水素がどのような仕組みで薬剤耐性を引き起こすのか、その詳細なメカニズムは分かっていませんでした。一方、我々はこれまで、細菌の硫黄代謝において、硫化水素とアミノ酸のシステインが結合した構造を持つシステインパースルフィドと呼ばれる分子が活発に作られていることを明らかにしました (図2)。このシステインパースルフィドは、硫化水素やシステインには見られない、極めて強力な抗酸化作用を持つことが明らかとなり、「超硫黄分子」と呼ばれる特性を持つことがわかってきました。今回の研究で私たちは、この超硫黄分子 (システインパースルフィド) が β ラクタム抗菌剤への耐性獲得にどのように関わっているのかを検討しました。

[研究の内容と成果]

β ラクタム抗菌剤であるペニシリンG、アンピシリン、およびメロペネム (カルバペネム系抗菌剤) にシステインパースルフィドを作用させると、速やかに殺菌作用が失われることが明らかとなりました。また、このような作用は硫化水素には認められず、システインパースルフィドになって初めて現れることがわかりました。 β ラクタム抗菌剤とシステインパースルフィドが反応すると、どのような物質に変化するのかを詳細に調べたところ、殺菌作用に必須な β ラクタム環が分解し、その一部に硫黄原子が挿入された「カルボチオ酸」と呼ばれる化合物になっていることが明らかとなりました (図3)。 β ラクタム抗菌剤から、このようなカルボチオ酸が生成する反応はこれまでに全く知られておらず、新規

の分解代謝物であることがわかりました。そこで質量分析法^{注3}を用いてこのカルボチオ酸を高感度に検出・定量できる分析法を開発し、実際にβラクタム抗菌剤を暴露した細菌からのカルボチオ酸の生成を解析しました。その結果、細菌はβラクタム抗菌剤を自身の菌体内に取り込み、そこでシステインパーサルフィドの作用によってカルボチオ酸へと分解し、その後、菌体外に排出していることを明らかにしました。本研究により、βラクタム抗菌剤の新しい分解・不活性化機構に、システインパーサルフィドによるカルボチオ酸への分解機構が関わることを世界に先駆けて明らかにしました。

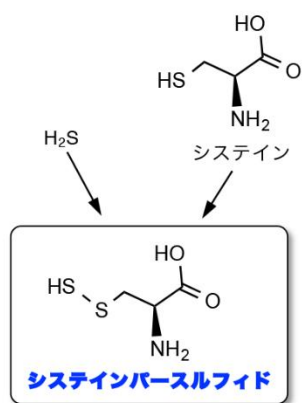


図2.システインパーサルフィドの構造。
システインのチオール基(-SH)に硫化水素(H₂S)が付加した構造を持っている。

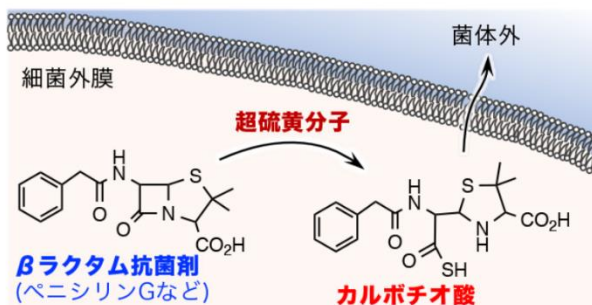


図3.活性イオウによるβラクタム抗菌剤の分解とカルボチオ酸の生成機構。
菌体内でカルボチオ酸に分解された後、菌体外に排出される。

[展開]

今回、新たに開発したカルボチオ酸の分析方法を用いると、菌体から排出されたカルボチオ酸を高感度に定量することが可能です。そこで、カルボチオ酸の生成を指標（バイオマーカー）として、細菌によるシステインパーサルフィドの合成を阻害する化合物の探索（スクリーニング）が可能になると考えています。このようなシステインパーサルフィド合成阻害剤を、βラクタム抗菌剤と併用することで、βラクタム抗菌剤の分解を抑制し、その結果、より低濃度のβラクタム抗菌剤での治療が可能になり、新たな耐性菌の出現が抑えられると期待されます。

(論文情報)

論文名：Cysteine Hydropersulfide Inactivates β-Lactam Antibiotics with Formation of Ring-Opened Carboxithioic S-Acids in Bacteria

著者：Katsuhiko Ono, Yusuke Kitamura, Tianli Zhang, Hiroyasu Tsutsuki, Azizur Rahman, Toshihiro Ihara, Takaaki Akaike, and Tomohiro Sawa

掲載誌：ACS Chemical Biology

doi：10.1021/acscchembio.1c00027

URL：https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00027

〔用語説明〕

注1： β ラクタム抗菌剤

β ラクタム抗菌剤は、その構造中に β ラクタム環を有する化合物で、細菌の細胞壁成分であるペプチドグリカンの合成を阻害する薬剤である。ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系、などが含まれる。

注2：細菌の硫黄代謝

細菌が嫌氣的呼吸を行う際に硫酸や亜硫酸を還元して硫化水素を最終代謝産物として生成すること。また含硫アミノ酸であるシステインの異化過程でも硫化水素を産生すること。

注3：質量分析法

質量分析法は、各種のイオン化法で物質を原子・分子レベルの微細なイオンにし、その質量数と数を測定することで、物質の同定や定量を行う方法。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

担当：教授 澤 智裕

電話：096-373-5100

e-mail：sawat@kumamoto-u.ac.jp

【取材等のお問い合わせ】

熊本大学総務部総務課広報戦略室

電話：096-342-3271

Fax：096-342-3110

e-mail：sos-koho@jimui.kumamoto-u.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科 医学部広報室

電話：022-717-8032

Fax：022-717-8187

e-mail：press@pr.med.tohoku.ac.jp