

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 蘇 潔

Mechanistic analysis of a novel antimicrobial compound, Kaikosin E (邦題：新規抗生物質カイコシンの作用機序の解析) と題する本論文は、カイコ細菌感染モデルを利用して見いだされた新規抗生物質カイコシン E の作用機序解析及び標的の同定に関する研究の成果を論じたものである。臨床で問題となっている多剤耐性菌に対抗するためには、新規メカニズムを有する抗生物質の開発が必要不可欠となっている。本論文では、カイコシン E が新規メカニズムを有すること、及びカイコシン E の抗菌活性が血清により活性化され、その活性化因子を同定したことについて論じている。

本論文の主要な部分は三章から構成され、第一章では、カイコシン E の標的と膜破壊活性におけるメカニズムについて、第二章では血清中のカイコシン E の抗菌活性促進因子の同定、第三章では抗菌活性促進因子と、カイコシン E と、カイコシン E の標的に関するメカニズムについて論じている。

論文のイントロダクションにおいては、多剤耐性菌の蔓延による深刻な問題が指摘されており、その解決のために新しいメカニズムに基づく、抗菌薬の開発の必要が議論されている。その解決において、カイコ細菌感染モデルを用いたスクリーニングにより同定された新規抗生物質カイコシン E が、マウスモデルにおいても治療効果を示し、血清成分により抗菌活性が上昇するなど、これまでの抗生物質にはない性質を持つことが指摘されている。それらことから、カイコシン E が新しい作用メカニズムを有しているのではないかと考え、本研究に着手した旨が議論されている。

第一章の前半では、カイコシン E の膜破壊作用が、哺乳動物の赤血球では認められず、細菌に特異的であることを明らかにしている。また、これまでの解析の結果から、カイコシン E の耐性かつ温度感受性変異株の、変異遺伝子がメナキノン合成経路に存在することを指摘し、それらの株のメナキノン量が減少していることを明らかにしている。その変異株に対するカイコシン E の膜破壊活性が、低下していることも明らかにし、さらに、人工リポソームにおける膜破壊活性がメナキノンの存在の有無に依存していることを明らかにした。また、カイコシン E とメナキノンの結合についても定量的な解析を行っている。

第二章では、カイコシン E の抗菌活性が、血清の培地への添加によって促進することを見だし、その活性が哺乳動物の種によらないことを明らかにした。また、後半では本促進因子の精製を行い、アポリポプロテイン A-I であることを明らかにした。本因子による抗菌活性の促進が、カイコシン E が個体において良好な治療効果を示す理由ではないかと議論し、臨床におけるカイコシン E の全身感染症への治療への有効性、及び、皮膚感染においてカイコシン E の製剤にアポリポプロテイン A-I を添加することが有用ではないかと議

論されている。

第三章では、アポリポプロテイン A-I の、カイコシン E とメナキノンの複合体形成における影響について議論されている。アポリポプロテイン A-I は、カイコシン E とメナキノンの複合体と共沈し、沈殿物の色が変化することから、アポリポプロテイン A-I がカイコシンとメナキノンの結合を促進している可能性について指摘している。

以上の研究により、カイコシン E の標的が明らかになり、その細菌の膜破壊の作用機序の一端が明らかになった。また、カイコシン E の宿主成分の添加による抗菌活性の促進と、その活性化に預かる因子が同定されて、そのメカニズムについての考察がなされている。これらの研究から、カイコシン E は新しい作用メカニズムに基づく、新規構造の抗生物質であることが示唆される。臨床では、多剤耐性菌の出現により、既存の抗生物質による治療が困難な症例が問題となっており、作用標的がことなる新規抗生物質の開発が切に望まれている。本研究成果は、新規感染症治療薬開発において重要な貢献を果たしていることから、この研究を行った Jie Su は博士（薬学）の学位を与えるのに相応しいと判断した。