

### (3) バイオフィルム感染症における難治化の原因と治療薬の開発

臨床栄養学科 村上圭史

バイオフィルムとは、細菌が産生する菌体外多糖 (EPS) やタンパク質, DNA, RNA などから構成され、細菌が固層表面に付着し、増殖した集合体である。生体内に形成されたバイオフィルムは除去することが困難であり、抗菌薬が十分な効果を示さないことから、様々な慢性感染症を引き起こし問題となる。その原因について、これまでは物理的な抗菌薬の浸透阻害であると信じられてきた。しかしながら近年、遺伝的変異を伴わない、遺伝子発現の変化による一過性の状態であり、抗菌薬存在下では増殖出来ないものの死滅しない現象である“抗菌薬抵抗性”が注目されている。バイオフィルム感染症が慢性化、難治化する原因は、バイオフィルム内部の細菌が、抗菌薬抵抗性を獲得しているためであると推測されている。

我々はこれまでに、緑膿菌において、バイオフィルム形成以前の付着細菌が、既に抗菌薬抵抗性を獲得していることを見出し、*psl* 遺伝子や、セカンドメッセンジャーである cyclic-di-GMP が、付着菌の抵抗性獲得に重要な役割を担っていることが明らかになりつつある。また、RNA ポリメラーゼ  $\sigma$  因子や Quorum sensing, 2 成分制御系など、様々なストレス応答に関与する遺伝子などが関与し、複雑な制御を受けていることが明らかとなった。

また、新規化合物 AIA-1 が、化合物そのものには抗菌活性はほとんどないものの、抗菌薬と併用することにより、殺菌効果を著しく高める効果を持つことを見出した。AIA-1 は抗菌薬抵抗性に作用し、抗菌薬の殺菌効果を高めていることが明らかとなり、新たな慢性感染症の治療薬となる可能性が期待される。