

## トピックス

## 緑膿菌の抗菌薬抵抗性に影響を与える因子について

鹿山 鎮男, 三宅洋一郎

近年の抗菌薬の著しい発達によっても感染症が依然として存在する背景に、抗菌薬耐性 (antibiotic resistance) 及び抵抗性 (antibiotic tolerance) がある。最小発育阻止濃度 MIC (minimum inhibitory concentration) を基準とした適切な濃度・種類の抗菌薬を使用しても除菌が困難で難治化し、慢性的な経過をたどる症例が存在する。MIC が低いにも関わらず菌が生き残る現象を抗菌薬抵抗性という<sup>1,2)</sup>。薬剤耐性は耐性遺伝子の獲得を通じて成立し、MIC が高い値を示す結果、薬剤の存在下においても増殖することが可能である。ところが、抗菌薬抵抗性は遺伝子の変異ではなく遺伝子発現の変化であり<sup>3)</sup>、集団の中で一部の菌体が獲得する性質である<sup>4)</sup>。抗菌薬抵抗性を獲得した菌体はその抗菌薬の存在下で生存可能であるが発育は停止している<sup>5)</sup>。抗菌薬抵抗性についてはまだそのメカニズムはほとんど明らかにされていないが、慢性難治性感染症に対して非常に重要な役割を果たしている因子の一つと考えられている。抗菌薬の投与により増殖抑制が起こるのは一時的に過ぎず、完全に死滅させない限り細菌にとって有利な環境になると再び増殖を始め、これが臨床問題となるからである。このような慢性難治性感染症の最も典型的な例として biofilm 感染症があげられる。この代表的なものとして、びまん性汎細気管支炎や cystic fibrosis などの慢性呼吸器感染症、中耳炎、慢性扁桃炎、感染性心内膜炎、骨髄炎、留置カテーテルによる尿路感染症などがあり、歯科領域においてはう蝕、歯周病、感染根管、慢性顎骨骨髄炎などがあげられる<sup>6,7)</sup>。Biofilm 内の細菌は浮遊菌に比べて高い抗菌薬抵抗性を示すことが知られており、その理由として主に菌体外多糖が抗菌薬の透過を阻害することや biofilm 内の細菌の増殖速度が低下していることなどが考えられてきたが<sup>8)</sup>、実際には抗菌薬は biofilm 内部にまで到達している可能性の高いことが明らかになってきた<sup>9,10)</sup>。近年、このような biofilm 形成を quorum sensing (QS) 機構と呼ばれる細菌間密度探知機構や RNA ポリメラーゼの sigma factor である RpoS が制御していること

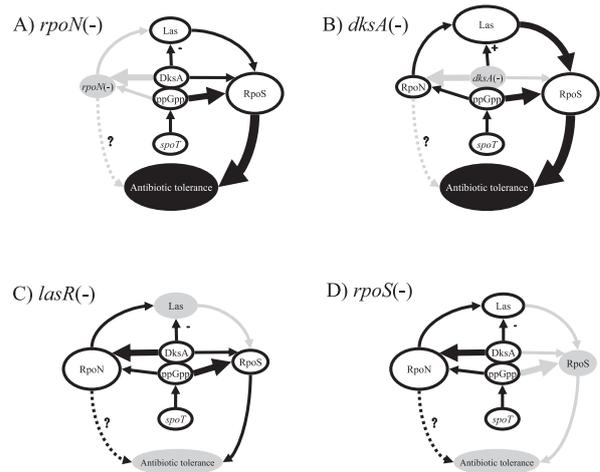


Fig. 1 Working model for antibiotic tolerance through RpoS-RpoN competition

が分かってきた<sup>11)</sup>。

抗菌薬抵抗性について、我々の実験結果を加味した仮説モデルを Fig. 1 に示した。このモデルの中心は、RpoN と RpoS に対して抗菌薬抵抗性に重要な働きをしている ppGpp/DksA が競合的に作用する点にある。rpoN 変異株は ofloxacin に対する抗菌薬抵抗性が上昇することが明らかになっており<sup>12)</sup>、この株では rpoS の転写レベルにおける発現が上昇していた (未発表データ)。rpoN の変異により、ppGpp の多くが RpoS へ作用した結果、抗菌薬抵抗性が惹起されるのではないかと考えられる (Fig. 1A)。同様に、抗菌薬抵抗性が上昇するとの報告がある dksA 変異株においても<sup>13)</sup>、ppGpp により RpoS が活性化される。また、dksA 変異株においては、DksA に対して負の制御を受けていた Las 系が活性化することによって RpoS が活性化する経路が存在し、これらによって抗菌薬抵抗性を獲得するものと考えられる (Fig. 1B)。lasR 変異株においては RpoS が活性化されず、それによって ppGpp/DksA が RpoN へ作用するために抗菌薬抵抗性が

低下すると考えられる (Fig. 1C)。そして *rpoS* 変異株においては、抗菌薬抵抗性に関与する遺伝子の発現が低下し、抗菌薬抵抗性が低下すると思われる (Fig. 1D)。

これらの仮説は、抗菌薬抵抗性に対して中心的に働くものの一つと考えられるが、抗菌薬抵抗性はたった一つの機構によって支えられているものではないこともまた事実である。これらのことを踏まえ、今後検証を重ねていく必要があると思われる。

### 参考文献

- 1) Taniguchi K, Ono T, Murakami K, Viducic D, Kayama S, Hirota K, Nemoto K and Miyake Y: Novel *Pseudomonas aeruginosa* gene that suppresses tolerance to carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 47, 2997-3001 (2003)
- 2) Murakami K, Ono T, Viducic D, Kayama S, Mori M, Hirota K, Nemoto K and Miyake Y: Role for *rpoS* gene of *Pseudomonas aeruginosa* in antibiotic tolerance. *FEMS Microbiol Lett* 242, 161-167 (2005)
- 3) Lewis K: Persister cells and the riddle of biofilm survival. *Biochemistry (Moscow)*. 70, 267-74 (2005)
- 4) Anderl JN, Zahller J, Roe F and Stewart PS: Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 47, 1251-1256 (2003)
- 5) Novak R, Henriques B, Charpentier E, Normark S and Tuomanen E: Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 399, 590 - 593 (1999)
- 6) Costerton JW, Stewart PS and Greenberg EP: Bacterial biofilms: A common cause of persistent infections. *Science* 21, 1318-1322 (1999)
- 7) Fux CA, Costerton JW, Stewart PS and Stoodley P: Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol* 13, 34-40 (2005)
- 8) Gilbert P, Collier PJ and Brown MR W: Influence on growth rate on the susceptibility to antimicrobial agents: Biofilms, cell cycle, dormancy, and stringent response. *Antimicrob Agents Chemother* 34, 1865-1868 (1990)
- 9) Stewart PS: Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms *Antimicrob Agents Chemother* 40, 2517-2522 (1996)
- 10) Anderl JN, Franklin MJ and Stewart PS: Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 44, 1818-1824 (2000)
- 11) Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW and Greenberg EP: The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 280, 295-298 (1998)
- 12) Viducic D, Ono T, Murakami K, Katakami M, Susilowati H and Miyake Y: *rpoN* gene of *Pseudomonas aeruginosa* alters its susceptibility to quinolones and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 51, 1455-1462 (2007)
- 13) Viducic D, Ono T, Murakami K, Susilowati H, Kayama S, Hirota K and Miyake Y: Functional analysis of *spoT*, *relA* and *dksA* genes on quinolone tolerance in *Pseudomonas aeruginosa* under nongrowing condition. *Microbiol Immunol* 50, 349-357 (2006)