

論文審査の要旨

報告番号	総研第 396 号	学位申請者	大山 健太郎
審査委員	主査	於保 孝彦	学位 博士 (医学・ <u>菌学</u> ・学術)
	副査	西 順一郎	副査 杉浦 剛
	副査	佐藤 友昭	副査 犬童 寛子 (

Antibacterial effect of glycyrrhetic acid and its derivatives on *Staphylococcus aureus*

(グリチルレチン酸並びにその誘導物質の黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性の検討)

黄色ブドウ球菌は、ヒトの鼻腔・口腔および皮膚の常在菌として知られ、化膿性疾患等の日和見感染症を引き起こすとともに誤嚥性肺炎の原因菌でもある。また、 β ラクタム剤に対する耐性を示す MRSA は、临床上問題となっている。そこで学位申請者らは、天然成分である甘草から抽出したグリチルレチン酸およびその誘導物質の黄色ブドウ球菌に対する抗菌効果について検討した。抗菌効果の検討には、グリチルレチン酸 (GRA) 及びグリチルレチン酸誘導物質として、グリチルレチン酸二カリウム (GR-K)、3-サクシニルオキシグリチルレチン酸二ナトリウム (GR-SU)、グリチルレチン酸ステアリル (GR-S)、ステアリン酸グリチルレチニル (GR-SA) を用いた。抗菌活性評価は、微量液体希釈法 (MIC 法) と短時間処理による生菌数の変化を検討した。グリチルレチン酸誘導物質の抗菌作用メカニズムを検討する目的で、GR-SU 作用時の黄色ブドウ球菌の遺伝子発現解析を real-time PCR、全遺伝子を網羅したマイクロアレイ解析により検討した。また、GRA および GR-SU の栄養要求性について検討を行った。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) グリチルレチン酸誘導物質のうち GRA、GR-SU において強い抗菌活性が認められた。
- 2) これらグリチルレチン酸誘導物質において、1 MIC 濃度までは菌の増殖抑制効果が認められたが、2 MIC 濃度以上では殺菌的作用が認められた。
- 3) GR-SU を作用させることにより、糖・アミノ酸等の代謝系に関する遺伝子群に発現抑制傾向が認められた。
- 4) GRA および GR-SU を作用させることにより、糖ならびにアミノ酸の要求度上昇が認められた。
- 5) GRA および GR-SU を作用させることによって、黄色ブドウ球菌の病原性因子の調節を担う RNAIII ならびにその他病原性因子の発現抑制を認めた。
- 6) 抗菌剤との併用実験では、ゲンタマイシンの相乗効果を認めた。

本研究は、グリチルレチン酸誘導物質の黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性を評価したものであり、またその作用機序については、黄色ブドウ球菌のアミノ酸並びに糖の代謝系を阻害することによるものであることが示された。さらにグリチルレチン酸誘導物質は黄色ブドウ球菌の病原性因子の発現を抑制する効果があることも明らかとなった。

グリチルレチン酸およびその誘導物質は抗炎症作用を有することが知られているが、本研究で黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性が示されたことにより、GRA および GR-SU は抗炎症作用と抗菌作用を併せ持つ薬剤であることが明らかとなり、加えて既存の抗菌薬との併用効果も有するという点で、非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。