

テトラサイクリンの種類	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
テトラサイクリン	H	OH	CH ₃	H
7-フルクトサイルテトラサイクリン (オレオマイシン)	H	OH	CH ₃	Cl
5-オキシテトラサイクリン (テトラマイシン)	OH	OH	CH ₃	H

図18.23 テトラサイクリンの構造と重要な誘導体

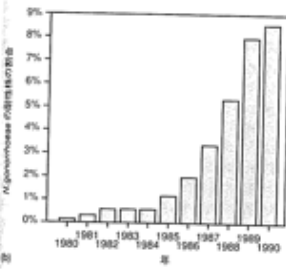
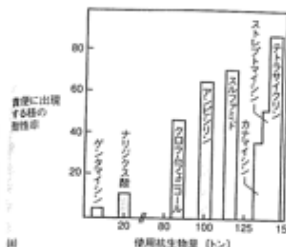


図18.25 抗真菌に耐性をもつ菌類の出現。(a) 抗生物質の使用と下向きの曲線から予測された菌類との関係。最も大量に使用された薬剤(商業的な生産量として示されている)は、耐性株が出現する確率が最も高い。(b) 薬剤耐性株によって発生した肺炎の発生数。1985年では、薬剤耐性株の総数9000件だったが、1990年には59,000件にもなった。薬剤耐性の95%は、*Neisseria gonorrhoeae*のペニシリン耐性産生株によるものだった。1990年からは、薬剤耐性のためペニシリンは肺炎の治療に処方されなくなった。(アトラランタ州にある米国疾病予防管理センター (CDC) によるデータ)

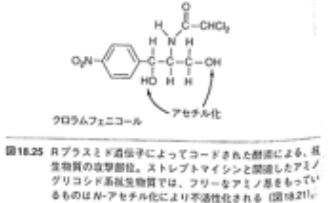
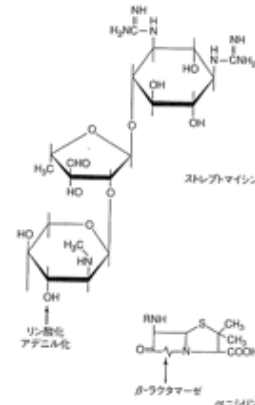
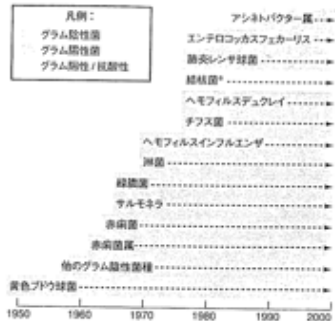


図18.25 Rプラスミド遺伝子によってコードされた酵素による、抗生物質の攻撃部位。ストレプトマイシンと関連したアミノグリコシド系抗生物質では、フリーなアミノ基をもっているものはN-アセチル化により不活性化される (図18.21)

薬剤	抗生物質	耐性の遺伝的基盤	その機構が存在する細菌
薬治性の低下	ペニシリン系	染色体	緑膿菌 腸内細菌群
薬治性の不活性化 (たとえばペニシリナーゼ;メチル化酵素、アセチル化酵素、ホスホラザゼなどの糖鎖酵素;その他)	ペニシリン系	プラスミドと染色体	黄色ブドウ球菌 腸内細菌群 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
構造的変化 (たとえば、RNAポリメラーゼをリファマイシンが、リボソームをエリスロマイシンとストレプトマイシンが、メノロン系をDNAジャイレースが、といった具合である)	クロラムフェニコール	プラスミドと染色体	黄色ブドウ球菌 腸内細菌群
化学的経路の変化による耐性の出現	アミノグリコシド系	プラスミド	黄色ブドウ球菌 腸内細菌群
薬治	エリスロマイシン リファマイシン ストレプトマイシン ノルフロキサシン	染色体	腸内細菌群
	スルフォアミド系	染色体	腸内細菌群 黄色ブドウ球菌
	テトラサイクリン系	プラスミド	腸内細菌群
	クロラムフェニコール	染色体	黄色ブドウ球菌 <i>Bacillus subtilis</i>

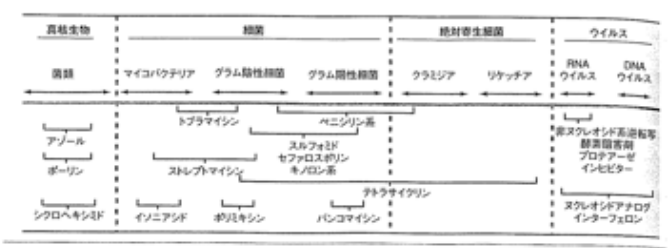
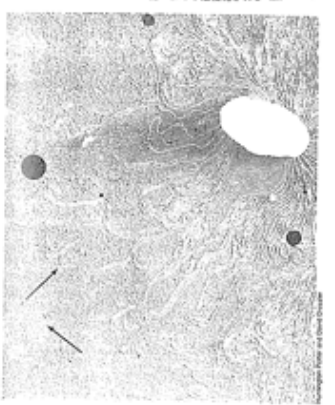


図18.16 一部の化学療法剤の抗菌スペクトル



The bacterial chromosome and bacterial plasmids, as shown in the electron microscope. The plasmids (arrows) are the circular structures, much smaller than the main chromosomal DNA. The cell flag, while structure was broken gently so the DNA would remain intact.

Madigan ら (2003)

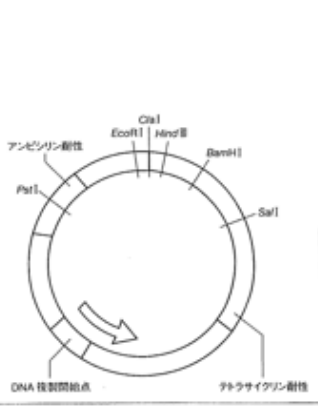


図10.1 典型的なクローニングプラスミド、pBR322の構造。重要な特徴のみを示してある。矢印は複製開始点からのDNA複製の方向を示す。

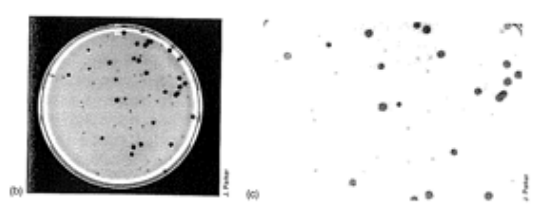
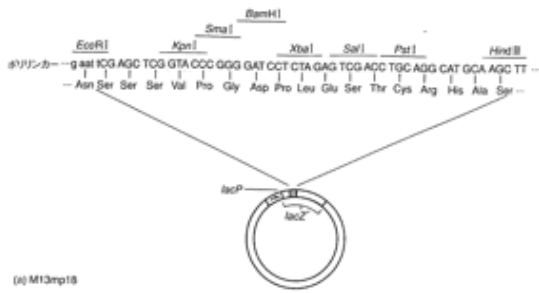


図10.2 (a) M13の噬菌体でクローニングベクターとして構築されているM13mp18の部分地図。このベクターはlacプロモーターと β -ガラクトシダーゼの遺伝的な部分要素であるlacZ遺伝子をもっている。この遺伝子の発現産物にいくつかの制限酵素部位を含むポリリンカーがあるが、正しいリーディングフレームは保たれている。ポリリンカーによりコードされているアミノ酸を固く示してある。ほとんどのDNA断片はlacZ遺伝子を壊すようにポリリンカーにクローニングされるので β -ガラクトシダーゼ活性が消失する。(b) M13mp18とこのベクターを使ってつくられたクローンによって、X-galと呼ばれる化学物質、5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル- β -D-ガラクトシドを含有培地にまかれた感受性の細菌の菌にプラークが形成されたプレート。 β -ガラクトシダーゼがX-galを加水分解する時、不活性の青い色素が放出される。このプレートの多くのプラークは青く、クローン化されたDNAをもたないベクターであることを示している。しかし、色のついていないプラークも多く、外来DNAがベクターに挿入され、lacZ遺伝子が壊されていることを示している。(c) このプレートの一部を拡大。

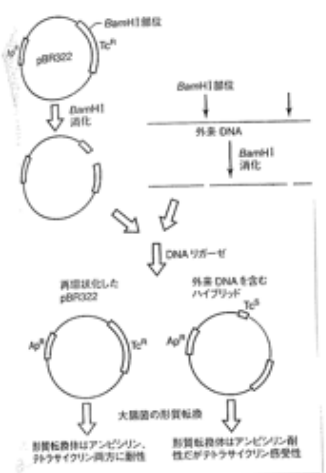


図10.2 クローニングベクターとしてのプラスミド、pBR322の使用。外来DNAの挿入によりテトラサイクリン耐性遺伝子が不活性化するので、クローン化されたDNA断片を含む形質転換体の判定が容易である。Ap^R：アンピシリン耐性遺伝子、Tc^S：テトラサイクリン耐性遺伝子。

クローン化の技術を用いた治療

米国において、医療以外で、抗生物質が畜産飼料の添加物として使われている。抗生物質を飼料に微量に加えることで、畜産の発育を促進し、出荷までの期間を短められる。たとえばニワトリの飼料1トン(約450kg)につき25mgのペニシリンを加えることで、成長が速まり飼料効率が高まるために、ニワトリ用の飼料を毎年90万トン節約できる。抗生物質は、低い程度の感染を起こす微生物を抑制し、腸上皮の炎症を防いでいると考えられる。無菌の動物を使った実験は、この仮説を裏付けている。無菌の動物の成長そのものは、抗生物質を添加した飼料で加速するわけではない。また、通常の動物の腸管は、無菌動物の腸管より厚い。これは常在細菌叢による低レベルの炎症によるものと思われる。

抗生物質により動物の腸内の炎症を鎮めることで、栄養分の吸収を高め飼料をより効率よく利用できるようになるのである。

飼料に微量の抗生物質を加えることの問題点は、抗生物質に常にさらすこ

とで抗生物質に耐性をもつ微生物が選択されていくことである。飼料に抗生物質を使うことは、自然に抗生物質耐性の遺伝子を増やす結果となる。動物の腸内に生息する微生物の一部はヒトの腸内にも生息するため、微生物が動物からヒトに感染する可能性がある。実際、ヒトの腸内で生息する微生物の多くが複数の抗生物質に耐性をもっているという報告もあり、それは畜産業に携わる人々の間で特に見られる。ニワトリから分離されたサルモネラ(Salmonella)の耐性株の分子生物学的研究により、耐性には接合プラスミドやトランスポゾンが関係していることが示された(9.8節と9.10節)。

耐性遺伝子は、異なる種の間で迅速に転移し、場合によっては異なる属の間で転移する。耐性菌は、その後汚染された肉や、生きている動物との接触によりヒトにも感染する。

抗生物質入り飼料を与えられた後に、抗生物質抜き飼料を与えた動物を使った長期的実験から、抗生物質耐性菌が腸内から除去しにくいことが判明し

ている。耐性遺伝子は、腸内細菌の安定したプラスミドに挿入された可能性がある。たとえ抗生物質入り飼料が与えられなくなっても、耐性伝達の原因がなくて腸内細菌の一部として残るのである。抗生物質の医療外の使用は、微生物の生態学における単純な数値を裏つづける結果となった。つまり、環境というものは最も適応する種を選ぶのである。

医療的に利用価値のある抗生物質を畜産の飼料に使い続けることで、耐性遺伝子の拡散は続くが、ただ単に使用をやめさせるだけでこの問題が解決するかどうかは疑問である。畜産が抗生物質を使い続けることでも、耐性菌の広がりが維持される可能性がある。しかし欧州では、抗生物質への耐性の広がりを食い止めるため、ほとんどの畜産で抗生物質を畜産飼料に使うことを禁じた。しかし米国では、大量の抗生物質がウシ、ニワトリ、そしてブタに対して使われている。

抗生物質の乱用により、抗生物質への耐性をもつ病原微生物が増えている。その結果、数多くの抗生物質がその効力を失っていて、多くのペニシリン系抗生物質を含む一部の抗生物質は、感染度によっては治療薬として役に立たなくなっている。しかし、抗生物質耐性微生物の薬剤に対する選択性を逆行させることが可能だという報告もある。1980年代、ハンガリーでは幼児の耳や副鼻腔の炎症の治療に、ペニシリンを使っていた。ペニシリンは安易に手に入れやすいので広く使われていた。しかし、これらの疾病の病原菌であるStreptococcus pneumoniaeは、ペニシリンへの耐性をもつようになり、1980年代初期には、診断を受けた人の

50%がペニシリン耐性菌に感染していた。その結果、単純な感染も治療が困難になり、幼児では当たり前の疾病も、長期にわたって、痛みを伴い、患者を衰弱させるものとなっていた。そこで、ハンガリー国立公衆衛生研究所は、23の国立微生物学研究所を使い、傾向をモニタリングした。実際に医師は、現場の状況や、これまでの記録や教育により、ペニシリンを治療薬として使えなくなると気づいた。その結果、医師は非 β -ラクタム系抗生物質を処方するようになった。1983年から1992年、ペニシリンの消費量は半分まで落ちた。ペニシリンの使用が減ると、ペニシリン耐性菌の割合も50%から34%まで減った。ペニシリン耐性菌が選択さ

れなくなったからと考えられる。ペニシリン以外の薬剤を使用することで、ハンガリーの医師らは、ペニシリン耐性菌が全体の100%を占めるのを阻止したばかりか逆行させることができたのである。ペニシリン耐性菌が減れば、ペニシリンが再び化学療法薬として利用できるようになるかもしれない。この奨励すべき例は、適切な使用、慎重なモニタリングそして患者と医師の教育により、抗生物質の乱用による影響を逆行させられることを示唆した。抗生物質に対する教育と適切な使用が、耐性菌の拡大が問題になる前に実施されれば、抗生物質の効力を無制限に維持できる可能性がある。

微生物と許作用のない薬

臨床医学において、化学療法剤の開発以上に大きなインパクトを与えたものはない。様々な天然化合物がそれ以前にも使われていたが、化学療法剤の研究はドイツの科学者 Paul Ehrlich によって実質的に開始された。1900 年代初期に、Ehrlich は選択毒性の概念を確立した。微生物への染色の研究を行ったところ、ある色素は微生物を染めたが一部の動物の組織を染めないことを発見した。彼は、色素が組織を染めなかったのは、色素分子が細胞の構成要素と結び付かなかったからだと推測した。そして、色素が毒性をもっていたとしても、このような動物細胞には影響を与えないと考えた。なぜなら微生物自体と結び付くのは、攻撃すると考えうるからだ。感染した動物では、この種の化学物質は「副作用のない薬」のように観察して、病原体を攻撃はしても宿主に影響を与えないはずと考えた。Ehrlich は、多種類の化学物質の選択性を試験して、最初の化学療法剤サルバルサンを発見した。サルバルサンはヒ素を含む薬剤で、梅毒の治療で使われた (図1)。

しかし、感染症病原体の大半と反応する化学療法剤は、Gerhard Domagk がサルファ剤を発見する 1930 年代になるまで見出されなかった。サルファ剤は、実験動物を使った感染症に対する化学物質の大規模なスクリーニングの結果として発見された。ドイツの化学系会社 Bayer に属していた Domagk は、主に色素を中心に様々な合成有機化学物質を試験し、ネズミのレンサ球菌感染症を治療できるか否かを試した。最初に発見されたのがプロントジルである。これはマウスでは効果的だったが、試験管培養のレンサ球菌に対して効果はなかった。Domagk は、動物の体内でプロントジルがサルファニルアミドに分解されていたことを明らかにした。このサルファニルアミドが実際の薬剤として働いていたのである。

サルファニルアミドの構造を基に合成が行われ、様々な薬剤がつくられた。イギリスの D.D. Woods は、パラアミノ安息香酸がサルファニルアミドの阻害活性を阻害することを発見した。また、彼は、レンサ球菌菌が増殖にパラアミノ安息香酸を必要とすることも発見した。このことは増殖因子の概念の基礎となり、化学者達は様々な化学療法剤を合成できるようになったのである。

サルファ剤の登場後も、感染症の多くは化学物質による治療ができなかった。研究者らが正しい方向性を見つけたためには、スコットランド人の医師 Alexander Fleming による最初の抗生物質ペニシリンの発見まで待たなければならなかった。

ペニシリンに関する Fleming の論文は、1929 年に発表された (以下参照) : *Staphylococcus* 属の様々な種類の研究を進めている最中、実験台の上の多くの培養皿で微生物が培養されているのを定期的に観察していた。観察していると培養皿は空気にさらされ、さらに様々な微生物が混入した。そして、混入したカビのコロニーのまわりで、*Staphylococcus* 属のコロニーが透

明になり、明らかに溶解しているのが見られた。そこで、このカビをさらに培養して、カビ自身が産生し、培地中に拡散したとみられる、細菌を分解する物質の性質を調べるための実験を行った。

Fleming は産生物の性質を調べ、*Penicillium* 科の菌類がつくり出したものだったので、ペニシリンと命名した。ただ、彼の研究は、ペニシリンの大量生産の方法や、ペニシリンが感染症の治療に効果があるかということに関しては触れなかった。1939 年、Howard Florey をリーダーとして、その頃は第二次世界大戦直前で、戦場で兵士が死す最大の原因が感染症だったこともあり、オックスフォード大学の研究チームによってペニシリンの効果に関する研究が行われた。Florey とそのグループは、ペニシリンを分析し、試験する方法を開発し、大量生産の方法を開発した。その後、ペニシリンの効果をもヒトの細菌感染に対し試験した。ペニシリンは *Staphylococcus* 属やレンサ球菌の感染の治療に有効な効果を示し、*Staphylococcus* 属においてはサルファ剤より効果的だった。ペニシリンの効果も実証され、欧州での戦争が激化したことから、Florey はペニシリン産生菌を 1941 年にアメリカにもち込んだ。彼は米国政府に対し研究プログラムを実施することを要請した。その結果、製薬業と農業者のイリノイ州 Peoria の研究施設、およびいくつかの大学との共同研究が開始された。第二次世界大戦が終戦を迎えた時期には、軍や民間に対して大量のペニシリンを提供できるようになった。終戦後、製薬業者らは競ってペニシリンの生産を開始し、他の抗生物質の研究も始めた。その影響は大きく、医療現場での治療は劇的に変化した。乳児や幼児死亡率は激減し、これまで死亡率が高かった疾病の多くは、現在は医学的に珍しいものになってしまった。

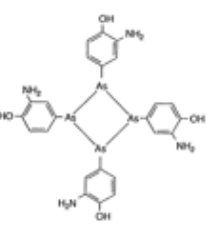


図1 サルバルサン

引用文献

Madigan MT, Martinko JM, Parker J (室伏きみ子・関 啓子 監訳) (2003) Brock 微生物学, オーム社