



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on the antibacterial activity of a novel fluoroquinolone, OPS-2071, against enteropathogenic bacteria [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	岡, 大輔
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	乙第7169号
Issue Date	2022-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/88081
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Daisuke_Oka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（感染症学）

氏名：岡 大輔

審査委員	主査 教授	鈴木 定彦
	副査 教授	東 秀明
	副査 准教授	磯田 典和
	副査 教授	中島 千絵

学位論文題名

The title of the doctoral dissertation

Studies on the antibacterial activity of a novel fluoroquinolone,
OPS-2071, against enteropathogenic bacteria
(腸管感染症起因菌に対する新規フルオロキノロン抗菌剤 OPS-2071 の抗菌活性に
関する研究)

開発途上国において腸管感染症は小児及び高齢者において多数の死者を出しており、最も重要な疾患の一つと考えられている。また、先進国においても、腸管感染症原因菌である非チフス性サルモネラ菌、赤痢菌、*Campylobacter jejuni* 並びに *Clostridioides difficile* における薬剤耐性菌が最重点対策課題となっている。OPS-2071 は大塚製薬によって創製された新規キノロン系抗菌薬であり、キノロン系抗菌薬の特徴である広い抗菌活性に加え、低吸収性というユニークな薬物動態を示す薬剤である。岡大輔氏は、OPS-2071 の腸管感染症に対する治療薬としての実用化の可能性について検討を行った。

第一章において岡氏は、特に先進国で問題となっている *C. difficile* の臨床分離株に対する OPS-2071 の試験管内抗菌活性を評価するとともに、その作用メカニズムを検証するためにキノロン系抗菌薬の標的分子である DNA ジャイレーズに対する阻害活性を評価した。また、耐性菌の出現リスクを評価する目的で、自然耐性菌出現頻度並びに耐性菌出現阻止濃度を算定した。さらに、ハムスターでの腸内薬物濃度を経時的に測定して腸内での有効性の指標を得るとともに、ラットで

の血中動態を観察して経口吸収性を評価した。加えて、ハムスターを用いた *C. difficile* 感染症モデルを用いて治療効果を評価した。その結果、OPS-2071 が対照薬であるバンコマイシンやフィダキソマイシンと比較して、強い試験管内抗菌活性を有し、薬剤耐性菌の出現リスクも低いことを明らかにした。また、薬物動態評価試験により、腸管内での高い薬物濃度を維持する腸管感染症に適した薬剤であることを証明した。さらに、動物実験において対照薬であるバンコマイシンやフィダキソマイシンと比較して非常に低い濃度から強い治療効果を有することを見出した。以上のことから、OPS-2071 が、*C. difficile* 感染症の新たな治療の選択肢に入る可能性を示した。

第二章において岡氏は、OPS-2071 の腸管感染症起因菌に対する適用の可否について検討する事を目的として、グラム陽性およびグラム陰性の臨床分離菌株に対する最小阻止濃度、自然耐性菌出現頻度および耐性菌出現阻止濃度を算定した。また、標的分子である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV（いずれも野生型およびキノロン耐性変異型）に対する阻害活性を評価した。その結果、OPS-2071 が、グラム陰性菌、グラム陽性菌のいずれに対しても低濃度でその効果を発揮し、既存キノロン系抗菌薬に耐性を示すメチシリン耐性黄色ブドウ球菌並びに *C. jejuni* に対しても顕著な抗菌活性を有することを明らかにした。また、これらの抗菌活性が標的分子である DNA ジャイレースまたはトポイソメラーゼ IV に対する阻害活性と強く相関し、キノロン耐性変異型標的分子に対しても強い阻害活性を有する事を明らかにした。さらに、OPS-2071 が、既存キノロン系抗菌薬と比較して耐性菌出現リスクが低いとことも見出した。以上のことから、OPS-2071 が、キノロン耐性カンピロバクター感染症をはじめとする多くの腸管感染症に対して有望な治療薬となる可能性を示した。

岡大輔氏の以上の成果は、薬剤耐性菌による腸管感染症の治療に新たな道を開くものであり、公衆衛生分野での貢献が大であるものと評価された。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者岡大輔氏が、博士（感染症学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。