



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on quinolones-resistant bacteria and novel drugs for them [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Suwanthada, Pondpan
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(感染症学)
Dissertation Number	甲第16163号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93838
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Pondpan_Suwanthada_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： Suwanthada Pondpan

審査委員	主査 教授	今 内 覚
	副査 教授	鈴 木 定 彦
	副査 教授	中 島 千 絵
	副査 准教授	磯 田 典 和
	副査 准教授	佐 藤 豊 孝

学位論文題名

The title of the doctoral dissertation

Study on quinolones-resistant bacteria and novel drugs for them

（キノロン剤耐性細菌とそれらに対する新規薬剤に関する研究）

キノロン系薬剤に対して耐性を有する非チフス性サルモネラ菌ならびにカンピロバクターの増加は、細菌感染症を効果的に管理する上での大きな問題となっている。本学位論文において Suwanthada Pondpan 氏は、キノロン系薬剤の標的である DNA ジャイレース上のアミノ酸置換とプラスミド媒介キノロン耐性（PMQR）因子の相互作用に焦点を当てて *Salmonella* Typhimurium におけるキノロン系薬剤耐性獲得機構を解析すると共に、キノロン系薬剤に耐性を有する *S. Typhimurium* ならびに *Campylobacter jejuni* による感染にも有効な新たな治療薬候補物質を探索した。

第1章において Suwanthada 氏は、*S. Typhimurium* の DNA ジャイレースの A サブユニット上のアミノ酸置換と PMQR 因子の一つとして知られている DNA 形状模倣蛋白質 QnrB19 の相互作用が *S. Typhimurium* のキノロン系薬剤耐性獲得にどのように寄与するかについて解析した。野生型、Aサブユニット上の83番目のセリンがフェニルアラニンに置換された DNA ジャイレース（GyrA^{S83F}）と GyrA^{D87N}に加えて、QnrB19 を組換え発現・精製して用いた試験管内 DNA 超螺旋化試験を実施したところ、QnrB19 を添加する事により、キノロン系薬剤であるシプロフロキサシンならびにモキシフロキサシンの試験管内 DNA 超螺旋化 50%阻害濃度（IC₅₀）がそれぞれ 10 倍、並びに 8 倍に上昇した。この結果より、QnrB19 が、変異型 DNA

ジャイレースのキノロン系薬剤耐性を増強し、高レベルのキノロン系薬剤耐性を付与することを明らかにした。さらに、QnrB19 と DNA ジャイレースの比率が、QnrB19 がキノロン系薬剤耐性による阻害から DNA ジャイレースを保護できるかどうかを決定する重要な因子であることを示した。

数多くの薬剤耐性細菌感染症が世界的に報告され、各種抗菌薬が効果を示さない *S. Typhimurium* 感染症も増加してきていることから、これらの感染症の治療に使用できる新規薬剤の開発が不可欠となっている。第2章において Suwanthada 氏は、DNA ジャイレースのAサブユニットにアミノ酸置換を有し、キノロン系薬剤に対して耐性を有する *S. Typhimurium* に対して高い阻害効果を示す可能性がある新規キノロン系薬剤を探索した。当該研究では、R-1 位に 6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル基を、R-8 位にそれぞれメチル基および臭素に置換した新規キノロン系薬剤である WQ-3810 および WQ-3334 に注目して、*S. Typhimurium* にキノロン系薬剤耐性を与えるアミノ酸置換をAサブユニット上に有する7種の変異型 DNA ジャイレースに対するこれら2種の化合物の阻害活性を試験管内 DNA 超螺旋化阻害試験により評価した。その結果、WQ-3810 および WQ-3334 の IC₅₀ が、いずれの変異型 DNA ジャイレースに対しても現行のキノロン系薬剤の一つであるシプロフロキサシンに比べて有意に低いことを確認し、両薬剤がシプロフロキサシン耐性 *S. Typhimurium* に対して有効である可能性を示した。

第3章において Suwanthada 氏は、第2章と同様の方法を用いることで、*C. jejuni* に対して高い阻害効果を示す新規キノロン系薬剤として WQ-3334 を見出した。第2章ならびに第3章において得られた結果は、キノロン系薬剤の抗菌活性における化学構造の重要性を浮き彫りにするものであり、特に、1位の6-アミノ-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル基が抗菌活性の向上と関連していることを実証したものである。

本研究で得られた知見は、*S. Typhimurium* における薬剤耐性獲得機構に関する重要な情報を提供するとともに、キノロン系薬剤に対して耐性を有する *S. Typhimurium* ならびに *C. jejuni* に有効な新規化合物の実用化の端緒を開いたものである。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Suwanthada Pondpan 氏の学位論文は、北海道大学大学院国際感染症学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。