

講演番号：4B04-10

質疑応答日時、会場：3月18日 10:30～ ミーティングルーム B

Mycobacterium tuberculosis を選択的に殺す DNA ジャイレース阻害剤の発見

Discovery of a novel DNA gyrase inhibitor that selectively kills *Mycobacterium tuberculosis*

○今井 優¹、HAUK Glenn²、QUIGLEY Jeffrey¹、LIANG Libang¹、SON Sangkeun¹、GHIGLIERI Meghan¹、GATES Michael¹、MORRISSETTE Madeleine¹、SHAHSAVARI Negar¹、NILES Samantha¹、HONRAO Chandrashekhar³、MA Xiaoyu³、GUO Jason³、BERGER James²、LEWIS Kim¹ (1 ノースイースタン大学・抗生物質発見センター、² ジョンズ・ホプキンス大学、³ ノースイースタン大学・創薬センター)

○Yu IMAI¹、Glenn HAUKE²、Jeffrey QUIGLEY¹、Libang LIANG¹、Sangkeun SON¹、Meghan GHIGLIERI¹、Michael GATES¹、Madeleine MORRISSETTE¹、Negar SHAHSAVARI¹、Samantha NILES¹、Chandrashekhar HONRAO³、Xiaoyu MA³、Jason GUO³、James BERGER²、Kim LEWIS¹ (1Northeastern Univ. Antimicrobial Discovery Center, 2Johns Hopkins Univ. School of Medicine, 3Northeastern Univ. Center for Drug Discovery)

結核菌 *Mycobacterium tuberculosis* の治療にはリファンピシン、イソニアジド、ピラジナミドおよびエタンブトールのカクテルが使用されている。一方、リファンピシン (広域スペクトル) による不必要な薬剤耐性変異株の出現や腸内細菌叢の攪乱が問題となっており、*M. tuberculosis* に特異的な活性を示す抗生物質の発見が求められている。

Photorhabdus 属細菌から培養抽出物を調製し、*M. tuberculosis* および *Staphylococcus aureus* (カウンタースクリーニング) に対する活性を調べたところ、*Photorhabdus noenieputensis* 培養物中に *M. tuberculosis* に対してのみ強い活性を示す化合物が含まれていることが明らかとなった。LC-MS および NMR 分析から、この化合物が分子量 1488 の新規物質であることが判った。Evybactin と命名されたこの化合物は、*Mycobacterium* 属やグラム陰性細菌に広く存在する BacA/SbmA トランスポーターによって細胞内に取り込まれた後、DNA ジャイレースに結合することで DNA 合成を阻害することを見出した。一方、グラム陰性細菌においては、細胞内に取り込まれた Evybactin が、薬剤排出ポンプ (TolC など) によって細胞外に排出されること、そしてその結果、Evybactin が *M. tuberculosis* において選択的な活性を示すことを突き止めた。Evybactin は *in vivo* 動物モデルにおいても効果を示すことから、将来的なリード化合物として大きな期待が持てる。

To treat tuberculosis, a drug cocktail (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) with different modes of action is used. However, this cocktail has the potential to generate drug-resistance in off-target pathogens and harms our microbiome due to the broad-spectrum antibiotic rifampicin. Therefore, compounds that can selectively kill *M. tuberculosis* are needed.

We found a novel antibiotic, which we named evybactin from the culture supernatant of *Photorhabdus noenieputensis*. Evybactin is smuggled into the bacterial cell by a hydrophilic compound transporter BacA and targets the bacterial DNA gyrase. BacA and its homologue SbmA are distributed among *Mycobacterium* spp. and Gram-negative bacteria. Interestingly, Gram-negative bacteria efficiently pumps out evybactin by multidrug efflux pump such as TolC, and as a result, evybactin serves as a highly selective compound against *M. tuberculosis*. Evybactin shows efficacy in the animal model. These results suggest that evybactin is a promising drug lead for tuberculosis treatment.

Antibiotic, *Mycobacterium tuberculosis*, DNA gyrase

発表責任者：今井 優 (yimai1985@gmail.com)