研究成果報告書

1．研究課題名：カイコ感染モデルを用いた天然資源由来の新規抗バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）薬の探索

2．研究代表者氏名：八木　瑛穂

3．研究発表（論文、著書、学会発表等があれば記載してください）

論文（1 報）

Yagi A, Tomura H, Konno A, Uchida R. Streptoquinolines A and B, new antibacterial meroterpenoids produced by *Streptomyces* sp. TMPU-A0679. *Beilstein J. Org. Chem.*, **22**, 185–191 (2026). DOI: 10.3762/bjoc.22.12

4．研究実績（必要であれば図を用いても構いません）

（1）研究の目的と概要

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）は、免疫機能が低下した患者などに重篤な感染症を引き起こす薬剤耐性菌であり、新たな治療薬の開発が求められている。抗菌薬の探索では、試験管内で抗菌活性を示す化合物であっても、体内での安定性や分布、毒性などの影響によって、生体内では十分な治療効果を示さない場合がある。そのため、抗菌活性だけでなく、生体内での治療効果を探索の初期段階から評価することが重要である。

本研究では、天然資源由来の新規抗 VRE 物質の発見を目的として、カイコ VRE 感染モデルを用いた探索を行った。本モデルでは、VRE を接種したカイコに試験サンプルを投与し、感染対照群と比較した延命効果を指標として治療効果を評価する。微生物由来サンプルの評価に本モデルを用いることで、生体内でも効果を示す候補を選抜し、活性物質の単離・精製と構造解析につなげることを目指した。研究期間中は、従来から評価を進めていた微生物株からの新規抗 VRE 物質の取得と、新たな真菌・放線菌由来サンプルのスクリーニングを並行して進めた。

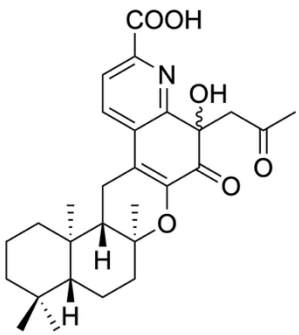
（2）新規抗 VRE 物質 streptoquinoline A および B の取得と論文化

助成開始前から評価を進めていた放線菌 *Streptomyces* sp. TMPU-A0679 について、培養液に含まれる抗菌物質の単離および構造解析を進めた。その結果、新規化合物 streptoquinoline A（**1**）および B（**2**）の 2 種類を取得した。NMR および質量分析などの機器分析によって化学構造を解析し、両化合物がドリマン型セスキテルペンとキノリン骨格を有するメロテルペノイドであることを明らかにした。

得られた化合物の生物活性を評価したところ、VRE およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）を含むグラム陽性細菌に対して抗菌活性を示した。一方、カイコ感染モデルでは明確な治療効果が認められず、本研究が目指す生体内でも有効な抗 VRE 物質としての取得には至らなかった。しかし、微生物資源から新たな化学構造を持つ抗 VRE 物質を取得し、その構造と抗菌活性を明らかにしたことは、本探索研究における成果である。これらの結果をまとめ、Beilstein Journal of Organic Chemistry 誌に学術論文として発表した。



Streptomyces sp. TMPU-A0679



Streptoquinolines A (**1**) and B (**2**)

Test microorganism	MICs (μg/mL)	
	1	**2**
Enterococcus faecalis	6.25	6.25
Vancomycin-resistant *E. faecalis*	6.25	6.25
Multidrug-resistant *E. faecium*	12.5	12.5
Staphylococcus aureus	12.5	12.5
Methicillin-resistant *S. aureus*	12.5	6.25

（３）スクリーニングと治療効果を示すサンプルの取得

新たな抗 VRE 物質の探索を進めるため、助成期間中に真菌由来 1,040 サンプルおよび放線菌由来 400 サンプル、合計 1,440 サンプルについて、カイコ VRE 感染モデルを用いて評価した。申請時には 1,000 サンプルの評価を計画していたが、これを上回る規模で探索を実施した。その結果、VRE（*E. faecalis*）感染カイコに対して延命効果を示す放線菌培養液 2 サンプルを見出した。

これらのサンプルは微量液体希釈法においても抗 VRE 活性を示し、さらに感染カイコに対する延命効果を指標として選抜されたものであることから、生体内で有効な抗 VRE 物質を探索するうえで重要な候補である。現在までに、それぞれの培養液に含まれる複数の成分の中から、抗 VRE 活性を示す成分に対応するピークを特定しており、単離・精製を進めている。質量分析の結果から、これらの活性成分は新規化合物である可能性が示唆されている。今後、精製した化合物について NMR など各種機器分析による詳細な構造解析を行い、化学構造を決定するとともに、既知化合物との比較を通じて新規性を明らかにする予定である。

単離後は、微量液体希釈法によって VRE に対する抗菌活性を評価するとともに、カイコ VRE 感染モデルで治療効果を検証する。特に、投与量と延命効果の関係を検討し、非感染カイコに対する毒性評価と併せて、有効性が認められる用量範囲を明らかにする。また、元の培養液と単離化合物の結果を比較することで、精製した成分が培養液の治療効果に寄与するかを検討する。良好な結果が得られた化合物については、抗菌スペクトルや体内動態などの詳細な評価へ展開し、抗 VRE 薬候補としての可能性を検討する。

（４）研究成果のまとめ

本助成によって、カイコ感染モデルを活用した天然資源由来の抗 VRE 物質探索を進め、申請時の計画を上回る計 1,440 サンプルを評価し、感染カイコに対して延命効果を示す放線菌培養液 2 サンプルを取得した。また、助成開始前から検討していた放線菌から新規抗 VRE 物質 streptoquinoline A および B を取得し、その化学構造と抗菌活性を明らかにして、学術論文として公表した。新規化合物の取得については、申請時に掲げた 1 種類以上という目標を達成した。

Streptoquinoline A および B は VRE に対する抗菌活性を示したものの、カイコ感染モデルでは明確な治療効果が認められなかった。この結果は、抗菌活性を有する新規化合物の発見と、生体内で有効な治療薬候補の発見とを結びつけるためには、感染モデルを用いた評価の重要性を示している。本研究では、新規化合物の構造と活性を明らかにするとともに、生体内での有効性を検証することで、候補化合物の課題を把握した。

一方、新たなスクリーニングからは延命効果を示すサンプルを取得しており、生体内で有効な抗 VRE 物質の発見に向けた次の検討段階へ進むことができた。現時点では、これらの活性物質の構造決定および化合物単独での治療効果の確認は未完了であるが、単離・精製を継続し、構造解析と生物活性評価を進める。今後は、サンプル段階で認められた治療効果を化合物レベルで検証し、有効性と毒性の両面から評価することで、新規抗 VRE 薬候補の創出につなげる。