

## Persister cells, dormancy and antibiotic

## 細菌における薬剤寛容

須藤龍彦

前回 (#411) の「癌化学療法を妨げる薬剤耐性機構とその克服の方向性に」に引き続き、今回は、細菌における多剤寛容機構（多剤耐性にも見える）に関する論文を紹介する。抗生物質に対する抵抗性や寛容を獲得した細菌は、人間社会にとって脅威を増している。事実、先進国の感染症の 60% は、多剤寛容になったバイオフィルムによるものである。多剤寛容は、**persister** と呼ばれる  $10^{-4}$ ~ $10^{-6}$  の確率で出現する細胞により説明できる。この細胞は決して変異体ではなく、野性株の表現型の一種で、休眠という状態を経ることで死滅を逃れている。この休眠を経て、抗生物質がなくなると増殖を再開する。低頻度の出現がこの現象の研究を妨げてきたが、この現象に関わる因子の立体構造から推測される分子メカニズムを紹介する論文が掲載されたので、哺乳類の多剤耐性を考える上でもヒントになるのではないかと考えた。

## 紹介論文

Molecular mechanisms of HipA-mediated multidrug tolerance and its neutralization by HipB. Schumacher, MA. et al. & Brennan RG. (Univ. Texas, MD Anderson Cancer Center TX. USA)

*Science* 323, 396-401 (2009)

## 要旨

細菌の多剤寛容(tolerance)は、抗生物質が感染を排除できなくなる大きな理由のひとつで、これには少数の”persister”と呼ばれる休眠状態の細菌が関わっている。HipA は大腸菌の重要な persistence 因子で通常は HipB という HipBA の転写抑制因子によって機能を中和されている。今回、HipA の様々な構造と HipA-HipB-DNA 複合体の構造を報告する。HipA は真核生物のセリン/スレオニンキナーゼ様の構造を持ち、翻訳因子 EF-Tu をリン酸化することが出来ることから、細胞活動を止めることにより persistence を起こしていると考えられる。HipA-HipB-DNA 複合体構造解析により、HipB と DNA との結合様式、70 度の DNA の湾曲のみならず、予想外の HipA と DNA との結合まで明らかにした。2 量体 HipB が 2 分子の HipA に結合し、不活性型を維持させることによりキナーゼ活性を阻害している。これらの研究は、HipA による persistence 機構と HipB による中和機構を提示している。

## 参考文献

1) Persister cells, dormancy and infectious disease

Kim Lewis: (Antimicrobial Discovery Center and Department of Biology, Northeastern Univ., MA. USA) *Nature Reviews/Microbiology* 5, 48-56(2007)