

種々の菌株における緑茶成分(-)-エピカテキンと抗生物質アンピシリンの相互作用 Interaction between the green tea constituent (-)-Epicatechin and the antibiotic ampicillin for various strains

山田優衣^{1,2}, 住谷夏梨^{1,2}, 後藤雪琉^{1,2}, 白鳥遥菜², 水谷菜月^{1,2}, 鈴木理紗^{1,2}, 武内温哉^{1,2}, 深井聡輔²,
佐藤託海^{1,2}, 遠藤金吾²

YAMADA Yui^{1,2}, SUMIYA Karin^{1,2}, GOTO Yukiru^{1,2}, SHIRATORI Haruna², MIZUTANI Natsuki^{1,2},
SUZUKI Risa^{1,2}, TAKEUCHI Atsuya^{1,2}, FUKAI Sosuke², SATO Takumi^{1,2}, ENDO Kingo²

東北大学 探求型「科学者の卵養成講座」¹, 秋田県立秋田高等学校²

EGGS, Tohoku University¹, Akita Senior High School²

Corresponding Author's e-mail : kinnoji@af.wakwak.com

(Received: 17 January 2021; Accepted: 16 March 2021; Released: 31 March 2021)

[要約]

近年、抗生物質が効かない薬剤耐性菌による感染症の拡大が深刻な問題となっているが、新規の抗生物質の開発は停滞している。また、緑茶成分物質が抗生物質の効果を促進する例も報告されている。そこで、我々は緑茶成分物質が抗生物質の効果に影響を与えるかどうかを検証し、既存の抗生物質のより効果的な利用方法の提唱を目的に研究を行った。大腸菌(*Escherichia coli*)AB1157株、大腸菌DH5 α 株、枯草菌(*Bacillus subtilis*)NBRC13719株、納豆菌(*Bacillus subtilis*)NBRC3009株に対して抗生物質アンピシリンと緑茶成分物質(-)-エピカテキンを同時に投与すると、大腸菌AB1157株のみで、(-)-エピカテキンによるアンピシリンの抗菌効果の抑制が見られた。さらに、この現象は、(-)-エピカテキンはアンピシリンに直接作用してアンピシリンを不活性化して起きたのではなく、大腸菌AB1157株の細胞の何らかの構造に作用をもたらすことによって起きたことが示唆された。

[キーワード] 緑茶成分物質, 抗生物質, アンピシリン, 大腸菌, カテキン

Green Tea Component Substance, Antibiotics, Ampicillin, *Escherichia coli*, Catechins

1. はじめに

我々は医療現場で問題となっている薬剤耐性菌による感染症の拡大に着目した。近年では薬剤耐性菌の爆発的増加による薬剤耐性菌感染症への罹患が深刻化している。その感染者数は2013年で70万人以上に達し、2050年には1000万人に上るとの予測もある(Cecchini, et al, 2015)。しかし、新規の抗生物質の開発は停滞しているのが現状である(Schäberle, et al, 2014)。そこで薬剤耐性菌に対抗するためには、既存の抗生物質でも効果的に利用できる条件、あるいは避けるべき条件を検証していく必要があると我々は考えた。

本研究で着目したのは緑茶成分物質である。抗生物質の作用が緑茶成分物質によって増強されるいくつかの報告例がある。例えば、緑茶の成分であるエピカテキンガラートがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)に対して β -ラクタム系抗生物質であるオキサシリンの抗菌効果を増強させた報告(Shiota, et al, 1999)の他、黄色ブドウ球菌において、カテキン水和物がリンコマイシン系の抗生物質であるクリンダマイシンおよびマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンと相乗効果を示した報告(Miklasińska, et al, 2016)である。よって、緑茶成分物質の中から抗生物質の抗菌効果を促進するものが発見でき、既存の抗生物質の効果的な利用方法を提案できるのではないかと我々は考えた。また、逆に抗生物質の抗菌効果を抑制する物

質が発見できた場合も、抗生物質の使用の上で禁忌すべき組み合わせとして、警鐘を鳴らすことができると考え、抗生物質と緑茶成分物質の組み合わせについて検討することを本研究の目的とした。

2. 研究の方法

(1) 材料

指標菌に大腸菌 *Escherichia coli* (菌株 : AB1157, DH5 α)(東北大学大学院生命科学研究所より分譲)、枯草菌 *Bacillus subtilis* (菌株 : NBRC13719)、納豆菌 *Bacillus subtilis* var. natto (菌株 : NBRC3009)(独立行政法人製品評価技術基盤機構より分譲)を用いた。抗生物質として、 β -ラクタム系抗生物質であるアンピシリン(明治製菓より購入)を、試料として、緑茶成分のカテキン類の一種である(-)-エピカテキン(富士フィルム和光より購入)を用いた。

指標菌用培地として LB 培地を用いた。LB 培地の組成は NaCl 0.5 g, Yeast Extract 1.0 g, Bacto Trypton 2.0 g, (Agar 2.5 g), dH₂O 200 mL である。また指標菌用緩衝液としてリン酸緩衝液を用いた。リン酸緩衝液の組成は Na₂HPO₄ 2.35 g, KH₂PO₄ 2.24 g, dH₂O 500 mL である。

(2) 阻止円計測による評価

各細菌を 5.0 mL の LB 液体培地に加え、納豆菌 NBRC3009

株は 30 ° C で、大腸菌 DH5 α 株は 37 ° C で一晩振とう培養した。この処理をしたものをリン酸緩衝液で 1/100 に希釈し、50 μ L を LB 寒天培地に撒いた。マイクロピペットのチップの先端で各菌液を撒いた寒天培地の中央に穴をあけ、アンピシリン水溶液と(-)-エピカテキン溶液を各細菌に対して適切な濃度になるように混ぜ合わせた溶液 10 μ L を投与して寒天培地の周囲に拡散させた。なお、アンピシリンを加えない対照実験区には、アンピシリン水溶液の溶媒である水を、(-)-エピカテキンを加えない対照実験区には、(-)-エピカテキン溶液の溶媒であるジメチルスルホキシド(DMSO)を同量加えた。

納豆菌 NBRC3009 株は 30 ° C で、大腸菌 DH5 α 株は 37 ° C で一晩培養した。投与した薬剤が拡散し、その抗菌効果によって細菌の生育が阻害された範囲には円形に細菌の発育が阻止された領域である「阻止円(図 1)」が形成された。



図 1 阻止円

阻止円の直径を測定し、アンピシリン単独での阻止円の直径に比べ、(-)-エピカテキンを追加処理することで阻止円の直径が変化した割合を阻止円の変化率として求めた。アンピシリン単独処理時の阻止円の直径を A cm、アンピシリンと(-)-エピカテキンの同時処理時の阻止円の直径を B cm として、阻止円の変化率の求め方は次の式の通りである(式(1))。

$$\text{阻止円の直径の変化率[\%]} = \frac{B-A}{A} \times 100 \quad \text{式(1)}$$

また、アンピシリン単独処理の実験区とアンピシリンと(-)-エピカテキンの同時処理の実験区について、有意水準 5%で両側検定の t 検定を行い、有意に差があるかどうかを検討した。

(3) コロニー数計測による評価

各細菌を 5.0 mL の LB 液体培地に加え、納豆菌 NBRC3009 株は 30 ° C で、大腸菌 DH5 α 株は 37 ° C で一晩振とう培養した。これをそれぞれ LB 液体培地で 1/10 に希釈し、適切な濃度になるようにアンピシリン水溶液を、2.0 μ M の濃度になるように(-)-エピカテキン溶液を加え、納豆菌 NBRC3009 株は 30 ° C で、大腸菌 DH5 α は 37 ° C で 3 時間振とう培養した。なお、アンピシリン水溶液を加えない対照実験区には、アンピシリン水溶液の溶媒である水を、(-)-エピカテキン溶液を加えない対照実験区には、(-)-エピカテキン溶液の溶媒であるジメチルスルホキシド(DMSO)を同量加えた。3 時間の培養後、各菌液をリン酸緩衝液で適切に希釈し、LB 寒天培地に

100 μ L ずつ撒き、納豆菌 NBRC3009 株は 30 ° C で、他の細菌は 37 ° C で一晩培養した。その後、LB 寒天培地に生育したコロニー数を計測し、各々の希釈率を乗じて元々の菌液 100 μ L 中の菌数を算出し、次の式の通り、各実験区の生存率を求めた(式(2))。

$$\text{生存率} = \frac{\text{各実験区の菌数} \left(\frac{\text{コロニー}}{100 \mu\text{L}} \right)}{\text{対照実験区の菌数} \left(\frac{\text{コロニー}}{100 \mu\text{L}} \right)} \quad \text{式(2)}$$

これらの手順をくり返し、各実験区における生存率の平均値を求めた。各実験区の生存率の標準偏差 σ および標本数を n として、標準誤差を次の式(式(3))に従って算出した。

$$\text{標準誤差} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \quad \text{式(3)}$$

また、アンピシリンが同濃度で(-)-エピカテキンを添加した実験区と添加していない実験区について、有意水準 5%で両側検定の t 検定を行い、有意に差があるかどうかを検討した。

3. 結果と考察

実験 1 : 大腸菌 AB1157 株に対する (-)-エピカテキンの効果

大腸菌 AB1157 株において、阻止円の直径を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 400 mM 単独処理を行ったときは、阻止円の直径の平均値(±標準誤差)は 1.88(±0.0681) cm、アンピシリン 400 mM と(-)-エピカテキン 2.0 μ M の同時処理を行ったときは 1.57(±0.0750) cm であった(表 1)。よって、アンピシリンと(-)-エピカテキンの同時処理を行ったときは、アンピシリン単独処理を行ったときに比べて阻止円の直径が 16.6%減少した(表 1)。これらの間で有意水準 5%で両側検定の t 検定を行ったところ、有意に差が認められた。

また、アンピシリン非存在下において、(-)-エピカテキン 2.0 μ M の処理を行っても、(-)-エピカテキン 2.0 μ M を処理しなかったときと同様、阻止円は形成されなかった(表 1)。

表 1 大腸菌 AB1157 株の阻止円の直径と変化率

アンピシリン 濃度 [mM]	阻止円の直径 [cm] (±標準誤差)		阻止円の 直径の 変化率 [%]
	(-)-エピカテ キン非投与時	(-)-エピカテ キン投与時	
	A	B	
0	0	0	$\frac{B-A}{A} \times 100$ 0
400	1.88* (±0.0681)	1.57* (±0.0750)	-16.6

$n = 8, *p < 0.05$

大腸菌 AB1157 株において、コロニー数を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 100 μ M 単独処理を行ったところ、生存率の平均値が

5.52(±1.75)×10⁻⁴であり(図2)、アンピシリンが大腸菌 AB1157 株に対して十分な抗菌効果を示していることが確かめられた。さらに、アンピシリン 100 μM と(-)-エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったところ、生存率の平均値は 3.57(±1.25)×10⁻³であり(図2)、この値はアンピシリン 100 μM 単独処理を行ったときに比べて約 6.5 倍高くなっており、これら間で有意水準 5% で両側検定の *t* 検定を行ったところ、有意に差が認められた。

また、(-)-エピカテキン 2.0 μM 単独処理を行ったときには、生存率の平均値は 7.79(±0.683)×10⁻¹であり(図2)、(-)-エピカテキンを処理しなかったときに比べ、生存率の平均値はほとんど低下しなかった。

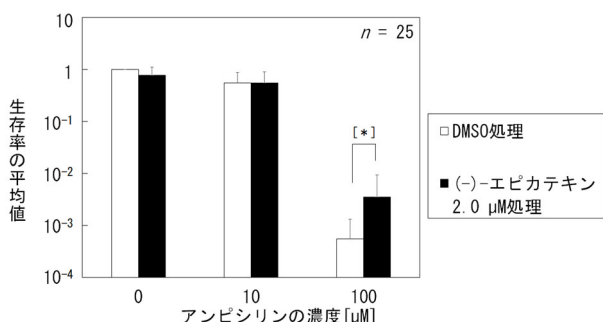


図2 コロニー数計測による大腸菌 AB1157 株の生存率の平均値

以上のように、(-)-エピカテキン単独では、今回用いた濃度の範囲では大腸菌 AB1157 株に対して抗菌効果は示さないこと、(-)-エピカテキンは大腸菌 AB1157 株に対するアンピシリンの抗菌効果を抑制していることが、阻止円およびコロニー数計測の両方の結果から示された。

実験2：枯草菌 NBRC13719 株、枯草菌 NBRC3009 株に対する (-)-エピカテキンの効果

実験1で示唆された(-)-エピカテキンはアンピシリンの抗菌効果を抑制する現象は大腸菌 AB1157 株特異的に起こる現象であろうか。このことを明らかにするため、他の細菌でも同様の実験を行った。細菌には、その細胞壁の成分として厚いペプチドグリカン層を持つグラム陽性菌と、ペプチドグリカン層が薄く、その外側に脂質からなる外膜を持つグラム陰性菌に大別できる。アンピシリンは β-ラクタム系抗生物質の1つであり、ペプチドグリカン合成酵素である DD-トランスペプチダーゼを阻害することで溶菌させることで抗菌効果を発揮する。実験1で用いた大腸菌 AB1157 株はグラム陰性菌の一種であるが、本実験ではグラム陽性菌の一種である枯草菌 NBRC13719 株および納豆菌 NBRC3009 株を用いることとし、(-)-エピカテキンの効果に細胞壁の構造が影響するかどうかを検証することとした。なお、大腸菌 AB1157 株と枯草菌 NBRC13719 株および納豆菌 NBRC3009 株はアンピシリンに対する感受性が異なるために、同等程度の影響を及ぼす条件として、アンピシリン単独処理における生存率がほぼ等しく

なるアンピシリン濃度で実験を行うこととした。

枯草菌 NBRC13719 株において、阻止円の直径を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 20 mM 単独処理を行ったときは、阻止円の直径の平均値は 2.90(±0.100) cm、アンピシリン 20 mM と(-)-エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったときは 2.90(±0.100) cm であり、阻止円の直径は変わらなかった(表2)。これら間で有意水準 5% で両側検定の *t* 検定を行ったところ、有意に差が認められなかった。

また、アンピシリン非存在下において、(-)-エピカテキン 2.0 μM の処理を行っても、(-)-エピカテキン 2.0 μM を処理しなかったときと同様、阻止円は形成されなかった(表2)。

表2 納豆菌 NBRC13719 株の阻止円の直径と変化率

アンピシリン濃度 [mM]	阻止円の直径 [cm] (±標準誤差)		阻止円の直径の 変化率 [%] $\frac{B-A}{A} \times 100$
	(-)-エピカテ キン非投与時	(-)-エピカテ キン投与時	
	A	B	
0	0	0	0
20	2.90 (±0.100)	2.90 (±0.100)	0

n = 3

枯草菌 NBRC13719 株において、コロニー数を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 1000 μM 単独処理を行ったところ、生存率の平均値が 2.85(±3.76)×10⁻⁴であり(図3)、アンピシリンが枯草菌 NBRC13719 株に対して十分な抗菌効果を示していることが確かめられた。さらに、アンピシリン 1000 μM と(-)-エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったところ、生存率の平均値は 2.64(±3.59)×10⁻⁴であり(図3)、この値はアンピシリン 1000 μM 単独処理を行ったときの生存率とほぼ等しく、これら間で有意水準 5% で両側検定の *t* 検定を行っても、有意差は認められなかった。

また、(-)-エピカテキン 2.0 μM 単独処理を行ったときは、コロニー数計測による生存率の平均値は 1.34(±0.539)であり(図3)、(-)-エピカテキンを処理しなかったときと比べ、生存率の平均値はほとんど変化しなかった。

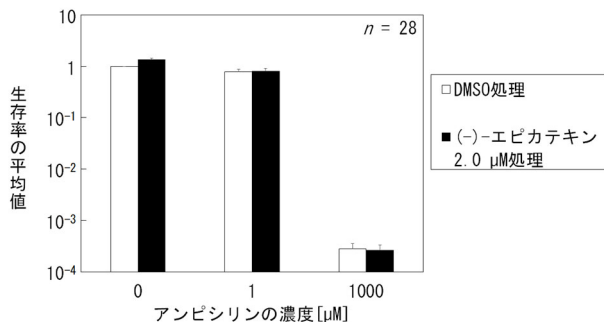


図3 コロニー数計測による枯草菌 NBRC13719 株の生存率の平均値

続いて、納豆菌 NBRC3009 株において、阻止円の直径を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 200 μM 単独処理を行ったときは、阻止円の直径の平均値は 1.95(±0.0866) cm、アンピシリン 200 μM と(-)-エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったときは 1.95(±0.0866) cm であり、阻止円の直径は変わらなかった(表 3)。これらの間で有意水準 5%で両側検定の t 検定を行ったところ、有意に差が認められなかった。

また、アンピシリン非存在下において、(-)-エピカテキン 2.0 μM の処理を行っても、(-)-エピカテキン 2.0 μM を処理しなかったときと同様、阻止円は形成されなかった(表 3)。

表3 納豆菌 NBRC3009 株の阻止円の直径と変化率

アンピシリン濃度 [μM]	阻止円の直径 [cm] (±標準誤差)		阻止円の直径の 変化率 [%]
	(-)-エピカテキン非投与時	(-)-エピカテキン投与時	
	A	B	
0	0	0	0
200	1.95 (±0.0866)	1.95 (±0.0866)	0

n = 4

納豆菌 NBRC3009 株において、コロニー数を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 1.0 μM 単独処理を行ったところ、生存率の平均値が 2.85(±3.76)×10⁻⁴ であり(図 4)、アンピシリンが納豆菌 NBRC3009 株に対して十分な抗菌効果を示していることが確かめられた。さらに、アンピシリン 1.0 μM と(-)-エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったところ、生存率の平均値は 6.32(±1.30)×10⁻⁴ であり(図 4)、この値はアンピシリン 1.0 μM 単独処理を行ったときの生存率とほぼ等しく、これらの間で有意水準 5%で両側検定の t 検定を行っても、有意差は認められなかった。

また、(-)-エピカテキン 2.0 μM 単独処理を行ったときは、コロニー数計測による生存率の平均値は 0.944(±0.116)であり

(図 4)、(-)-エピカテキンを処理しなかったときと比べ、生存率の平均値はほとんど変化しなかった。

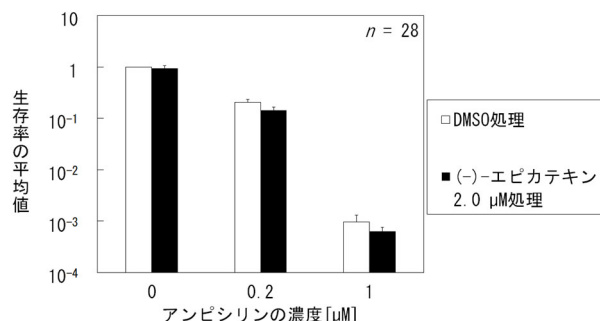


図4 コロニー数計測による納豆菌 NBRC3009 株の生存率の平均値

以上のように、(-)-エピカテキン単独では、今回用いた濃度の範囲では枯草菌 NBRC13719 株および納豆菌 NBRC3009 株に対して抗菌効果は示さないこと、(-)-エピカテキンは枯草菌 NBRC13719 株および納豆菌 NBRC3009 株に対しては、アンピシリンの抗菌効果に影響を及ぼしていないことが、阻止円およびコロニー数計測の両方の結果から示された。このことから、(-)-エピカテキンがアンピシリンの抗菌効果を抑制することに関しては、グラム陽性菌では起こらない現象であることが示唆された。

実験3：大腸菌 DH5α 株に対する (-)-エピカテキンの効果

(-)-エピカテキンがアンピシリンの抗菌効果を抑制することは、グラム陽性菌では起こらず、グラム陰性菌で起こる現象であるかどうかを確かめるために、大腸菌 AB1157 株と同じ大腸菌である DH5α 株を用いて同様の実験を行った。なお、大腸菌 AB1157 株と大腸菌 DH5α 株はアンピシリンに対する感受性が異なるために、同等程度の影響を及ぼす条件として、アンピシリン単独処理における生存率がほぼ等しくなるアンピシリン濃度で実験を行うこととした。

大腸菌 DH5α 株において、阻止円の直径を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 400 mM 単独処理を行ったときは、阻止円の直径の平均値は 3.33(±0.677) cm、アンピシリン 400 mM と(-)-エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったときは 3.33(±0.677) cm であり、阻止円の直径は変わらなかった(表 4)。これらの間で有意水準 5%で両側検定の t 検定を行ったところ、有意に差が認められなかった。

また、アンピシリン非存在下において、(-)-エピカテキン 2.0 μM 処理を行っても、(-)-エピカテキン 2.00 μM を処理しなかったときと同様、阻止円は形成されなかった(表 4)。

表4 大腸菌 DH5α 株の阻止円の直径と変化率

アンピシリン濃度 [mM]	阻止円の直径 [cm] (±標準誤差)		阻止円の直径の 変化率 [%]
	(-)エピカテ キン非投与時	(-)エピカテ キン投与時	
	A	B	
0	0	0	0
400	3.33 (±0.667)	3.33 (±0.667)	0

n = 3

大腸菌 DH5α 株において、コロニー数を計測することによってアンピシリンの抗菌効果を検証した。アンピシリン 100 μM 単独処理を行ったところ、生存率の平均値が $5.07(\pm 1.02) \times 10^{-5}$ であり(図5)、アンピシリンが大腸菌 DH5α 株に対して十分な抗菌効果を示していることが確かめられた。さらに、アンピシリン 100 μM と(-)エピカテキン 2.0 μM の同時処理を行ったところ、生存率の平均値は $7.22(\pm 4.56) \times 10^{-5}$ であり(図5)、この値はアンピシリン 100 μM 単独処理を行ったときの生存率とほぼ等しく、これらの間で有意水準 5% で両側検定の t 検定を行っても、有意差は認められなかった。

また、(-)エピカテキン 2.0 μM 単独処理を行ったときは、コロニー数計測による生存率の平均値は $0.995(\pm 0.108)$ であり(図5)、(-)エピカテキンを処理しなかったときと比べ、生存率の平均値はほとんど変化しなかった。

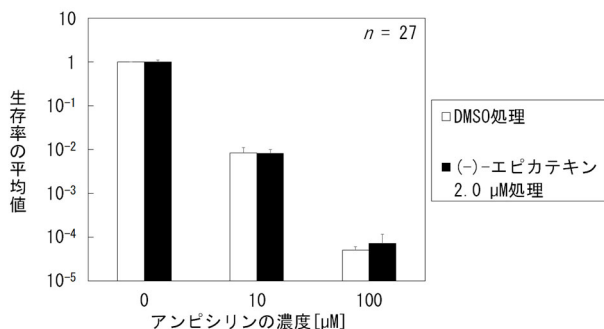


図5 コロニー数計測による大腸菌 DH5α 株の生存率の平均値

以上のように、(-)エピカテキン単独では、今回用いた濃度の範囲では大腸菌 DH5α 株に対して抗菌効果は示さないこと、(-)エピカテキンは大腸菌 DH5α 株に対しては、アンピシリンの抗菌効果に影響を及ぼしていないことが、阻止円およびコロニー数計測の両方の評価方法を用いて示された。このことから、(-)エピカテキンはアンピシリンの抗菌効果を抑制することに関しては、グラム陰性菌、グラム陽性菌の違い、つまり細胞壁におけるペプチドグリカン層の厚さや脂質で構成される外膜の有無には無関係な現象であることが明らかになった。さらに同じ大腸菌である AB1157 株、DH5α 株

で結果が異なったことから、この現象は大腸菌という種に特異的な現象でないことも明らかとなった。

ここで、(-)エピカテキンはアンピシリンの抗菌効果を抑制する現象のメカニズムを、これまでの結果から考察する。もし(-)エピカテキンはアンピシリン自体に作用してその抗菌効果を不活性化しているとしたら、菌液中でアンピシリンの不活性化が起こり、本研究で用いた全ての細菌において、アンピシリンによる抗菌効果の抑制に伴う、生存率の上昇が見られたはずである。しかし、実験1～実験3ではそのような結果とはならず、大腸菌 AB1157 株においてのみそのような現象が観察された。よって、(-)エピカテキンはアンピシリン自体に作用してアンピシリンを不活性化しているのではなく、大腸菌 AB1157 株の細胞の何らかの構造に作用をもたらし、アンピシリンの抗菌効果を抑制している可能性が示唆された。このメカニズムの解明には大腸菌 DH5α 株、大腸菌 AB1157 株の遺伝子型の違いが鍵となる可能性がある。表5は大腸菌のゲノムデータベース E.coli Genetic Resources at Yale CGSC で大腸菌 DH5α 株、大腸菌 AB1157 株の遺伝子型を調べた結果であるが、ここに挙げた遺伝子の中にアンピシリンの抗菌効果の抑制に関与する遺伝子が存在する可能性があるが、今回はその断定までは至らず、今後解析を行ってきたい。

表5 大腸菌 AB1157 株、大腸菌 DH5α 株の遺伝子型 (E. coli Genetic Resources at Yale CGSC)

大腸菌 AB1157 株	<i>thr-1, araC14, leuB6 (Am), Δ (gpt-proA) 62, lacY1, tsx-33, qsr-0, glnV44 (AS), galK2 (Oc), LAM-, Rac-0, hisG4 (Oc), rfbC1, mg1-51, rpoS396 (Am), rpsL31 (strR), kdgK51, xylA5, mt1-1, argE3 (Oc), thi-1</i>
大腸菌 DH5α 株	<i>F endA1 glnV44 THI-1 recA1 relA1 gyrA96 deoR nupG purB20 φ80d の lacZ ΔM15Δ (lacZYA-ARGF) U169, hsdR17, λ⁻</i>

5. 結論

大腸菌 AB1157 株において、緑茶の成分である(-)エピカテキンはアンピシリンの抗菌効果を抑制することを発見した。この現象はグラム陽性菌、グラム陰性菌の違いには関係なく、今のところ、大腸菌 AB1157 株においてのみ観察される現象であり、(-)エピカテキンはアンピシリンに直接作用するのではなく、大腸菌 AB1157 株の何らかの構造に作用して起こる現象であると考えられた。この現象のメカニズムを理解するために、遺伝子型が異なるさらにその他の大腸菌を用いて、より詳細な解析が必要である。

商品のペットボトル茶に含まれている(-)-エピカテキンの濃度は約 3.0~5.0 mg/mL (0.10~0.17 mM)であるが(材料科学技術振興財団,2013)、消化管から吸収される(-)-カテキン類の一種であるエピガロカテキン-3-ガレートは、経口摂取した場合、消化管から体内への吸収量は、摂取量の5~8%、血中への移行量は摂取量の2%程度と言われており(宮澤,2000)、これは今回の実験で用いた 2.0 μ M と同程度の濃度である。また、経口摂取したアンピシリンも分解されないまま消化管から吸収されるが、血しょう中の濃度は約 2.0~5.6 μ g/mL(5.7~16 μ M)となることが知られており(松本,1979)、我々が実験に用いた濃度より低い。(-)-エピカテキンがアンピシリンの抗菌効果を抑制する作用は、今のところ大腸菌 AB1157 株のみでしか見られていないものの、抗生物質に対する感受性は菌株ごとに大きく異なる。すなわち、数ある菌株の中には、(-)-エピカテキンがより低濃度のアンピシリンに対しても好ましくない影響を及ぼす可能性も否定しきれないため、抗生物質を服用する際に飲み合わせには注意を払うべきであることを我々は主張しておきたい。

一方で、本研究では抗生物質アンピシリンの抗菌効果を増強する方法は発見できなかった。今後もさらにこの研究を進めていくことで、既存の抗生物質の効果的な利用方法を開発し、科学的根拠に基づいた情報を広く社会に発信し、人類の健康や福祉に貢献していきたい。

謝辞

本研究は東北大学 探求型「科学者の卵養成講座(JST グローバルサイエンスキャンパス)」、東北大学大学院生命科学研究科 小松千春様、古井瑛恵様、東北大学大学院生命科学研究科 准教授 日出間純先生、「公益財団法人 齋藤憲三・山崎貞一顕彰会」、「公益財団法人中谷医工計測技術振興財団」の支援のもとで実施されました。

引用及び参考文献

- Miklasińska M, Kępa M, Wojtyczka R, Idzik D, Dziedzic A, Wąsik T (2016) Catechin Hydrate Augments the Antibacterial Action of Selected Antibiotics against *Staphylococcus aureus* Clinical Strains. *Molecules*. 21(2): 244.
- E.coli* Genetic Resources at Yale CGSC, The *Coli* Genetic Stock Center <https://cgsc2.biology.yale.edu/>
- Cecchini M, Langer J, Slawomirski L (2015) Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond. *G7 OECD report*.
- Schäberle TF, Hack IM (2014) Overcoming the current deadlock in antibiotic research. *Trends Microbiol*. 22(4):165-167.
- Shiota S, Shimizu M, Mizushima T, Ito H, Hatano T, Yoshida T, Tsuchiya T (1999) Marked Reduction in the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of β -Lactams in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Produced by Epicatechin Gallate, an Ingredient of Green Tea (*Camellia sinensis*). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 22(12):1388-1390.

- 一般財団法人材料科学技術振興財団(2013) お茶に含まれる機能性成分の定量分析・分析事例 C0318, <https://www.mst.or.jp/Portals/0/case/pdf/c0318.pdf>
- 松本和彦(1979) Ciclacillin (Vastacillin®), Ampicillin (Sblacillin®)の血中濃度および扁桃内濃度にかんする臨床的研究. *The Japanese Journal of Antibiotics*, 32(11),1196-1202.
- 宮澤陽夫、仲川清隆、浅井明(2000) 天然抗酸化物質の吸収と代謝. *化学と生物*, 38(2),104-114