

第二代抗菌藥物的研發

抗生素的發現與研究，使人類在治療感染性疾病獲得極大的改善。同時，過去 30 年，畜產工業一直以抗生素作為成長促進劑，估計使用量超過全球抗生素市場一半以上。不管是畜產業或醫療保健，由於抗生素的大量使用，抗藥性案例持續增加，造成生命與經濟上的莫大損失。

抗菌 可分為非核醣體合成(non-ribosomally synthesized)及核醣體合成(ribosomally synthesized)抗菌 ，非核醣體合成抗菌 大部份來自細菌，經由多種酵素合成而來如 gramicidins、polymyxins 等，目前 bacitracin、gramicidin S 及 polymyxin B 抗生素均已在臨床上使用。雖然非核醣體合成 早在幾十年前即已發現，但由於其毒性及物化特性(如不溶於水等)阻礙其商品化進程。目前科學家正積極針對這些先天性限制加以改善，如進行化學修飾改變其溶解度，以 1950 年代為人熟知之 streptogramin 環狀 為例，streptogramin 具很強抑菌效能，但不溶於水，經過化學修飾所得之兩種溶於水之半合成 streptogramin: dalforpistin 及 quinupristin 已進入第三期人體實驗；另外也可用這些 為模板進行化學合成，產製多樣性結構，再選取對細菌有抑制效果之 進行下一步研發。核醣體合成抗菌 最早是在 1972 年於植物中發現稱為 thionin 抗菌 ，1981 發現昆蟲 cecropin 抗菌 。之後，陸續在細菌、植物、非脊椎動物及脊椎動物所發現之抗菌 多達 500 種以上。核醣體合成抗菌 長度約 12-100 個胺基酸左右、帶正電及具雙性三度空間結構。核醣體合成抗菌 是由基因密碼所調控，經由 mRNA 模板合成而來。這類抗菌 主要表現在與環境直接接觸並會感染到病原的組織如皮膚、耳朵、呼吸道上皮等，另外與感染相關之免疫細胞也有表現，顯見抗菌 在宿主

防禦系統上扮演極為重要角色。核醣體合成抗菌肽的作用，是利用細菌與正常細胞細胞膜醣組成不同，抗菌肽會聚集於細菌表面，進而形成孔洞，不需經過特殊胞膜接受器，即可達到抑菌的效果。由於抑菌濃度與產生細胞毒性之濃度只有幾倍左右差異，同時易受消化道分解，因此目前只使用於外敷劑型治療局部感染，如 Magainin。Pharmaceuticals 公司之 MSI-78 (maganin 片段) 已進入臨床 phase III，主要針對糖尿病深度潰瘍患者；Intrabiotics 公司之 Isegran (IB-367) 則針對口腔黏膜炎，已進入 phase II。至於針對全身性感染，目前則仍有 SMAP29、protegrin、indolicidin 等進行研發。

隨著抗菌肽進展，將陸續會有商品化產品上市，可望減緩日益嚴重的抗生素抗藥性的問題，嘉惠廣大病患。

(周佑吉撰/莊景凱審 2004)