

## 【原著・基礎】

## フラノナフトキノン誘導体の抗菌活性について

長田久美子<sup>1)</sup>・和田 恭直<sup>2)</sup>・田村 俊秀<sup>1)</sup>・小川 淳子<sup>3)</sup>・平井 圭一<sup>4)</sup><sup>1)</sup>兵庫医科大学細菌学教室\*<sup>2)</sup>同 中央臨床検査室<sup>3)</sup>神戸薬科大学薬品製造学教室<sup>4)</sup>金沢医科大学解剖学第一教室

(平成10年10月7日受付・平成10年12月7日受理)

1. フラノナフトキノン (FNQ) 誘導体は、黄色ブドウ球菌や連鎖球菌など10種のグラム陽性菌に対して抗菌活性を示し、そのMICは1.56~25 µg/mlであった。

2. グラム陽性菌のなかで、methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、感受性菌 (MSSA) より低いMICを示した。

3. 低濃度のFNQ (0.5 µg/ml) は、MRSAのampicillinなどの抗生物質に対するMICを1/2~1/4に下げた。

4. FNQは、大腸菌や肺炎桿菌など11種のグラム陰性菌には、100 µg/mlでも抗菌活性は示さなかったが、*Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis* はFNQに対して感受性があった。*H. pylori* に対しては、MICは低く (0.1 µg/ml), その値は酸性 (pH 5.5) の培地でも同じであった。

5. FNQは、*Candida*, *Aspergillus* 属に含まれる11種の真菌の増殖を阻害し、そのMICはamphotericin Bなどとほぼ同じ値を示した。

6. FNQは、*Aspergillus fumigatus* 感染動物モデルの実験で延命効果を示した。

これらの結果より、FNQは、MRSA, *H. pylori* および真菌に対して有用な化学療法剤になる可能性があることが示唆された。

**Key words:** *Tecoma ipe* Mart, フラノナフトキノン, 抗菌活性, 抗真菌活性, MRSA

南米のアンデス山脈の東斜面に自生するノウゼンカズラ科 (Bignoniaceae) 植物の *Tecoma ipe* Mart の樹皮は、古くから現地では薬用効果のあるハーブとして飲用されてきた。この樹皮から抽出したnaphtho[2,3-b]furan-4,9-dione (フラノナフトキノン, FNQ) の1つ, 5-(または8-)hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione に抗腫瘍活性があることが報告されている<sup>1-4)</sup>。平井らは、FNQ誘導体を化学合成し、そのうちいくつかは細胞培養の系で、癌細胞に対し正常細胞には影響のない3~5 µg/mlの濃度で、選択的な抗腫瘍活性を示すこと、さらにマウスを用いた移植癌の実験で、FNQ経口投与群で癌細胞が有意に退縮することを報告した<sup>5,6)</sup>。FNQの病原微生物に対する影響に関する報告はない。今回われわれは、病原微生物を含む約60の菌株を用いて、FNQ誘導体の抗菌活性について検討した。

## I. 材料と方法

## 1. FNQの調整

本実験に用いたFNQの構造式は、Fig. 1に示して

いる。FNQ 3はLeeらの方法に従って化学合成した<sup>7)</sup>。FNQ 13は、5 mlのnitrobenzeneに1 gの3-hydroxyphthalic anhydrideと0.7 gの2-acetyl-5-methylfuranと2.5 gのaluminum chlorideとをまぜ100°C, 18時間熱処理し、methanol中で再結晶化したものを用いた。FNQ 3は *Tecoma ipe* Mart の樹皮に含まれるが<sup>7)</sup>、FNQ 13は新しい物質である<sup>8)</sup>。

FNQ 3およびFNQ 13の1 mgを、1 mlのdimethyl sulfoxideに溶解し、0.9%の食塩の入ったリン酸緩衝液で希釈し、適量を培地に加え抗菌活性をみた。

2. 菌株, 培地, 菌の培養および増殖を阻害する最小濃度であるMIC (Minimum Inhibitory Concentration) の決定法

本研究に用いた臨床分離株を含む約60の菌株はTables 1, 3に示すとおりである。グラム陽性および陰性菌は主にMueller-Hinton agar培地 (Difco社製) を用い、菌株によっては、5% Filder's peptic digest や5%の馬脱繊維血を加えた培地も用いた。*Clostrid-*

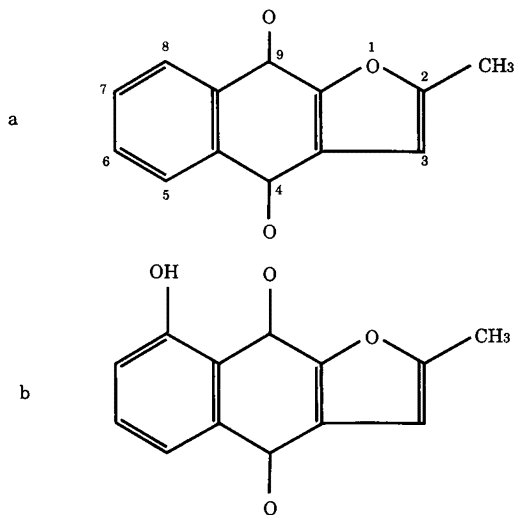


Fig. 1. Chemical structure of FNQ 3 (a) and FNQ 13 (b).

*ium perfringens* は嫌氣的に、その他の菌株は、好氣的に培養した。*Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis* は、5%の馬脱纖維血を加えた brucella agar 培地 (Becton Dickinson Microbiology Systems 社製) を用い、微好氣的に3日間培養した<sup>9)</sup>。真菌は0.15 MのMOPSと1%の寒天を含む RPMI 1640 培地で1~5日間好氣培養した。MICは、日本化学療法学会の標準法<sup>10)</sup>に従って決定した。種々の量のFNQを含む培地1 mlへは、それぞれの菌の対数増殖期の菌を植菌し、用いた菌数は、グラム陽性および陰性菌では $1-5 \times 10^4$ 、真菌が1,000であった。

またFNQ存在下におけるampicillinなどの抗生物質に対するMICの測定は栄研化学株式会社製のHP-プレート<sup>11)</sup>を用いて行った。2種類の薬剤における併用効果については、checker board法によってfractional inhibiting concentration index (FIC index)を求め、FIC indexの値から相乗、相加、拮抗作用を判定した<sup>12)</sup>。

### 3. *Aspergillus* によるマウス感染動物実験

FNQに対する延命効果については、cyclophosphamide 処理マウスに *Aspergillus fumigatus* を感染させた Oakley らの方法<sup>13)</sup>を参考にして検討した。マウスは6週齢、雌のCrj: CDF 1 (日本チャールスリバー) を用い、200 mg/kg の cyclophosphamide を投与した4日目のマウスに、1匹当たり $1 \times 10^5$ の *A. fumigatus* 437株を静脈注射し、1グループ10匹ずつ感染させた。FNQ 13およびitraconazoleは、それぞれ0.5% carboxymethyl cellulose ナトリウム塩および60% cyclodextrin に溶解し、前者は腹腔内に、後者は経口的に *Aspergillus* 感染2時間後、さらに翌日および翌々日に1日各2回投与した。生き残ったマウスについて10日間観察した。

## II. 結 果

Table 1は39株のグラム陽性および陰性菌のFNQに対するMICを示している。FNQは *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Clostridium* に属する16株のグラム陽性菌の増殖を抑え、そのMICは1.56~25  $\mu\text{g/ml}$ であった。Table 1から methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対するFNQのMICの値が、感受性菌 (MSSA) に対する場合よ

Table 1. Antibacterial activity of FNQ 13

Strain	FNQ 13 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Strain	FNQ 13 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<b>Gram positive</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i>			
FAD 209 P	3.13	<i>Citrobacter freundii</i> TN 474	>100
1840	12.56	<i>Enterobacter cloacae</i> GN 5788	>100
MRSA N 133	1.56	<i>Serratia marcescens</i>	
MRSA OF 4	1.56	IFO 12648	>100
MRSA N 295	6.25	B 315	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 3762	6.25	<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3321	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Type 1	6.25	<i>Klebsiella oxytoca</i> TN 1711	>100
88031	3.13	<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3988	>100
SP 8	25	<i>Morgagella morganii</i> IFC 3168	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> E-14	25	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 13006	>100
<i>Streptococcus mutans</i> RIMD 3125001	6.25	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100
<i>Streptococcus salivarius</i> GIFU 8326	25	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> NCTC 8375	>100 <sup>a)</sup>
<i>Enterococcus faecium</i> IFO 3128	25	<i>Haemophilus influenzae</i> NN 400	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580	25	<i>Moraxella catarrhalis</i> BN-2	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	1.56	<i>Campylobacter jejuni</i> NCTC 11351	1.25 <sup>a)</sup>
<i>Clostridium perfringens</i> NCTC 4696	25 <sup>a)</sup>	<i>Helicobacter felis</i> CN-1	0.05 <sup>a)</sup>
<i>Helicobacter pylori</i>			
<b>Gram negative</b>			
<i>Escherichia coli</i> K-12			
ATCC 14621	>100 <sup>a)</sup>	NCTC 11637	0.1 <sup>a)</sup>
NIHJJC-2	>100	HCM 1	0.1 <sup>a)</sup>
		HCM 3	0.1 <sup>a)</sup>
		HCM 5	0.1 <sup>a)</sup>
		TN 2	0.1
		TN 58	0.1

<sup>a)</sup> FNQ 3 gave results similar to those FNQ 13.

り低い値を示すことがわかった。そこで MRSA および MSSA のそれぞれ臨床分離株, 11 株ずつを用いて FNQ 3 の MIC を比較した。FNQ 3 の MRSA に対する MIC は  $5.97 \pm 3.55$  で, MSSA に対する MIC,  $11.93 \pm 5.20$  より有意に低い値を示すことがわかった (Table 2)。さらに, 増殖抑制しない濃度の FNQ を, 従来用いられている抗生物質と共存させた場合の抗生物質の MIC に対する影響を調べた。Table 3 に示すように,  $0.5 \mu\text{g/ml}$  の FNQ 3 を共存させた場合, MSSA に対する抗生物質の MIC には影響を与えなかったが, MRSA に対しては, ampicillin, cefactor, levofloxacin, minocycline や vancomycin などの抗生物質に対する MIC を 1/2~1/4 に下げた。このうち vancomycin について FNQ を共存させた場合, 両薬剤が MRSA に対して相乗あるいは相加的に作用しているのかどうかを知るために checkerboard 法で FIC index を求めたところ, その値は 0.6 であった。このことから vancomycin と FNQ は, MRSA に対して相加的に抗菌活性を示していると考えられる。

一方, FNQ は, 大腸菌や肺炎桿菌など 11 種のグラム陰性菌である 13 株に対しては,  $100 \mu\text{g/ml}$  でも抗菌活性は示さなかったが, *Haemophilus influenzae*, *C. jejuni*, *H. pylori* および *H. felis* は, FNQ に対し

Table 2. Antibacterial activity of FNQ against MRSA and MSSA

MRSA		MSSA	
Strain no	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Strain no	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	6.25	1	25.00
2	3.13	2	6.25
3	3.13	3	12.50
4	12.50	4	12.50
5	12.50	5	12.50
6	3.13	6	6.25
7	6.25	7	6.25
8	3.13	8	12.50
9	6.25	9	12.50
10	3.13	10	12.50
11	6.25	11	12.50
Mean $\pm$ SD	$5.97 \pm 3.55^*$		$11.93 \pm 5.20^*$

\* $p < 0.01$ 

Table 3. Effect of FNQ 3 on MICs of various antibiotics for MRSA and MSSA

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) for:			
	MRSA		MSSA	
	-FNQ 3	+FNQ 3	-FNQ 3	+FNQ 3
Ampicillin	32	4	32	16-32
Cefaclor	64	16	1	1
Cefotiam	32	16-32	0.25-0.5	0.25
Clarithromycin	16	16	0.5	0.5-1.0
Roxithromycin	16	16	1	1
Levofloxacin	8	4	0.25	0.25
Minocycline	8	2-4	0.25	0.25
Vancomycin	2.5	0.6-1.25	0.6	0.6

て感受性があった。*H. pylori* はヒトの胃粘液層に生息し, 胃炎, 胃潰瘍などの疾患との関連が指摘されている菌である<sup>14-16)</sup>。さらにヒトの胃由来の臨床分離 6 株について FNQ に対する感受性を調べたところ, MIC は同じように低い値 ( $0.1 \mu\text{g/ml}$ ) を示した (Table 1)。多くの抗生物質は酸性条件 (pH 5.5) ではその効力が  $1/10 \sim 1/100$  に低下することが知られている<sup>17)</sup>。そこで FNQ の *H. pylori* に対する MIC を酸性 (pH 5.5) の培地で調べた。その結果, MIC 値は pH 7.2 の場合と同じ値を示し, 酸性条件でも低下しなかった。

Table 4 は真菌 28 株に対する FNQ の MIC を, すでに抗真菌剤として知られている fluconazole, amphotericin B や flucytosine などで得られた MIC と共に示している。FNQ は *Candida* 属, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* 属に含まれる真菌の増殖を抑制した。その MIC の値は fluconazole, amphotericin B や flucytosine などの MIC にほぼ匹敵した。さらに FNQ は皮膚糸状菌として知られている *Trichophyton mentagrophytes* や *Trichophyton rubrum* の増殖も抑え, その MIC は amphotericin B にほぼ匹敵した (Table 4)。

Cyclophosphamide 前処理し, neutropenia にしたマウスに *A. fumigatus* を感染させ FNQ を投与することにより, マウスのこの真菌による致死に対する延命効果について調べた。その結果を, 抗真菌剤として知られている itaconazole を用いて行った結果と共に Table 5 に示している。Itaconazole は  $12.5 \text{ mg/kg}$  の量を投与した群で延命効果を示したが, FNQ の場合は  $20 \text{ mg/kg}$  の量で, 有意に延命効果がみられた。

### III. 考 察

MRSA は近年院内感染の起因菌として問題になっている菌である。Table 3 に示すように, この菌は, 多くの抗生物質に対して多剤耐性であるため治療薬として使用される薬剤は限られている。このような菌に FNQ は比較的低い濃度で増殖を阻害し, その MIC は MSSA に対する値より低く (約 1/2), FNQ はむしろ MRSA に対して感受性が高いことが判明した (Table 2)。さらに, 低い濃度の FNQ は, 黄色ブドウ球菌に対して従来使用されてきた ampicillin や vancomycin などの抗生物質に対して MRSA の感受性を高めることがわかった (Table 3)。また, vancomycin と FNQ 共存下での両薬剤の MRSA に対する作用について解析した結果からは, 両薬剤は相加的に増殖を阻害していることが示唆された。このことから, 両薬剤の MRSA に対する作用点は異なる可能性が考えられる。

FNQ ように, MSSA よりも MRSA に対して, 強い感受性のある抗菌剤についてはほとんど報告されてい

Table 4. Antifungal activity of FNQ 13 versus those of fluconazole, amphotericin B, and flucytosine

Strain	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) of <sup>a</sup> :			
	FNQ 13	FLCZ	AMPH-B	5-FC
<i>Candida albicans</i>				
TA	4	0.03	1	0.25
TIMM 1756	2	0.06	1	0.25
TIMM 1850	2	0.06	1	>64
TIMM 0239	2	0.13	1	0.25
IFO 0583	4	0.03	1	0.25
CA 382	2	8	1	0.5
R 38509-2	2	8	1	0.06
MCV 7	2	32	1	1
CA 383	2	>64	1	0.13
S 78941	4	>64	0.5	0.13
CA 385	8	>64	1	0.13
T 77042	2	>64	1	0.13
DUMC 136	4	>64	1	>64
<i>Candida tropicalis</i>				
IFO 587	>8	0.25	2	0.13
IFO 10241	8	0.25	1	0.13
<i>Candida glabrata</i> IFO 0622	4	16	1	<0.03
<i>Candida krusei</i>				
IFO 0584	>8	64	2	8
IFO 1162	8	64	2	8
<i>Candida utilis</i> IFO 0619	2	2	1	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>				
TIMM 1740	0.5	4	1	64
TIMM 1850	1	8	2	4
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> IFO 0209	2	8	1	0.06
<i>Aspergillus fumigatus</i>				
437	1	>64	1	2
TIMM 1728	4	>64	1	2
IFO 6344	4	>64	1	2
<i>Aspergillus niger</i> IFO 4414	4	>64	1	2
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>				
ATCC 9533	6	ND <sup>b</sup>	1	ND
<i>Trichophyton rubrum</i> DSM 4163	6	ND	1	ND

<sup>a</sup> FLCZ: fluconazole, AMPH-B: amphotericin B, 5-FC: flucytosine<sup>b</sup> ND: not doneTable 5. Protective effect of FNQ against experimental *Aspergillus* infection in neutropenic mice

Exp. group	Compound	Dose (mg/kg)	Survivors on day										Survival day (mean days $\pm$ SE)	P values		
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10	
1	-	-	10	10	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2.0 $\pm$ 0.3	
2	FNQ 13	20	10	10	10	5	3	0	0	0	0	0	0	0	3.1 $\pm$ 0.2	0.009
3	FNQ 13	100	10	10	10	10	3	0	0	0	0	0	0	0	3.3 $\pm$ 0.2	0.001
4	ITCZ	3.13	10	10	8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	2.4 $\pm$ 0.3	0.223
5	ITCZ	12.5	10	10	10	10	6	4	4	3	3	3	3	3	5.6 $\pm$ 1.0	0.0003

ITCZ: itraconazole

P values against group 1 were determined by log-rank tests.

ない。したがって FNQ は、MRSA に対する抗菌薬としてのみならず抗生物質との併用剤としての可能性が期待される。また FNQ の MRSA に対する増殖阻害の機構を解明することは、MRSA に対する抗菌薬を開発する上できわめて重要と思われる。FNQ は、ほとんどのグラム陰性菌に対して増殖阻害を示さなかったが、*H. pylori* に対してはきわめて低い濃度で増殖を阻害した。*H. pylori* の抗生剤に対する感受性には特異性がある。たとえば、*H. pylori* は、グラム陰性菌

に感受性のある polymyxin B には感受性がなかったり、vancomycin には耐性があるが、駆虫剤である metronidazole や胃のプロトンポンプ阻害剤である lansoprazole に感受性があるなどの特異性を示す。今回の実験結果からみられるように、*H. pylori* の FNQ に対するきわめて強い感受性は、*H. pylori* の抗生剤に対する特異的な性質として考えられ興味深い。*H. pylori* はヒトの胃のような酸性の特殊な環境に生育している菌である。多くの抗生剤は酸性条件でその効力

が低下する<sup>17)</sup>。FNQのMICは酸性の培地でも中性の場合と比べて差がみられなかったことから、*H. pylori*を除菌する際、FNQは有効な薬剤になりうる可能性がある。さらに、*H. pylori*に対するFNQの作用点を明らかにすることは、この菌に対する抗生剤を開発するために役立つものと考えられる。

*Tecoma ipe* Martの樹皮をハーブとして日常飲んでいる南米のアンデスの民族には、皮膚病が少ないことが知られている。表在性の皮膚疾患の起因菌としては、*T. mentagrophytes*や*T. rubrum*などの皮膚糸状菌があげられる。今回の実験結果からFNQは、抗真菌剤であるamphotericin Bと同じくらいの低い濃度でこれらの真菌の増殖を阻害することが判明した。さらに、病原性を含む真菌である*Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*属に属する真菌にも効果のあることがわかった。*A. fumigatus*感染マウスのFNQ投与実験の結果からは、FNQはneutropeniaにした*Aspergillus*感染マウスに対して有意に延命効果を示した。このことからFNQは*in vivo*においても抗真菌活性を示していると考えられるが、itraconazoleよりも多量投与する必要があった。これはFNQを腹腔内に投与したことによるのかもしれないので、itraconazoleの場合のように経口投与の場合を検討する必要があると思われる。真菌は一般に細菌と異なり、有効な抗生剤は少ない。FNQは抗真菌剤として有用である可能性が考えられる。

本論文の要旨は第46回日本化学療法学会総会(平成10年6月, 和歌山)で発表したものであり、本誌に投稿することを座長より推薦された。また、本論文は、一部をのぞいて最近刊行された文献18に含まれる。

#### 謝 辞

FNQのグラム陽、陰性菌、および真菌に対する抗菌活性ならびに*Aspergillus fumigatus*感染動物による実験結果は武田薬品工業株式会社、創業研究所の援助によりました。ここに深く感謝の意を表します。

#### 文 献

- 1) Fujimoto Y, Eguchi T, Murasaki C, et al.: Studies on the structure and stereochemistry of cytotoxic furanonaphthoquinones from *Tabebuia impetiginosa*: 5- and 8-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*: 2323~2327, 1991
- 2) Inoue K, Inoue H, Chen C-C: Quinones and related compounds in higher plants. Part 17. A naphthoquinone and a lignan from the wood of *Kigelia pinnata*. *Phytochemistry*. 20: 2271~2276, 1981
- 3) Rao M M, Kingston D G I: Plant anticancer agents. XII. Isolation and structure elucidation of new cytotoxic quinones from *Tabebuia cassinoides*. *J. Nat. Prod.* 45: 600~604, 1982
- 4) Ikekawa T, Maruyama H, Miyano T, et al.: Proflamin, a new antitumor agent: preparation, physicochemical properties and antitumor activity. *Jpn. J. Cancer Res.* 76: 142~148, 1985
- 5) Hirai K-I, Koyama J, Shimada H, et al.: Selective antitumor activities of furanonaphthoquinone derivatives against cultured human tumor cells. *Proc. Jpn. Cancer Assoc. (Abst.)* p. 602, 1995
- 6) Pan J, Hirai K-I, Shimamura E, et al.: Mitochondria damage by a new antitumor agent furanonaphthoquinone derivative in human cervical cancer Hela cells. *J. Electron Microsc.* 46: 181~187, 1997
- 7) Hayashi T, Smith F T, Lee K H: Antitumor agents. 89. Psychorubrin, a new cytotoxic naphthoquinone from *Psychotria rubra* and its structure-activity relationship. *J. Med. Chem.* 30: 2005~2008, 1987
- 8) Koyama J, et al.: Unpublished results
- 9) Nagata K, Takagi E, Tsuda M, et al.: Inhibitory action of lansoprazole and its analogs against *Helicobacter pylori*: inhibition of growth is not related to inhibition of urease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 567~570, 1995
- 10) 微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈) —日本化学療法学会標準法—。 *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 11) Kawakami Y, Akahane T, Gotoh Y, et al.: Successful development of air-dried microplates (HP-plates) for susceptibility testing against *Helicobacter pylori* isolates. *Microbiol. Immunol.* 41: 703~708, 1997
- 12) 後藤 元, 島田 馨: 抗菌剤併用の実際と問題点, 併用の概論。 *臨床と微生物* 20: 256~260, 1993
- 13) Oakley K L, Morrissey G, Denning D W: Efficacy of SCH-56592 in a temporarily neutropenic murine model of invasive aspergillosis with an itraconazole-susceptible and an itraconazole-resistant isolate of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1504~1507, 1997
- 14) Marshall B J, Warren J R: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* i: 1311~1314, 1984
- 15) Parsonnet J, Friedman G D, Vandersteen D P, et al.: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 325: 1127~1131, 1991
- 16) Parsonnet J S, Hansen L, Rodriguez A B, et al.: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 330: 1267~1271, 1994
- 17) Goodwin C S, McNulty C M: Bacteriological and pharmacological basis for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. In *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disease, 2nd edn. (Rathbone B J, Heatley R V ed.), p 209~216. Blackwell Scientific Publications, Oxford, United Kingdom, 1992
- 18) Nagata K, Hirai K-I, Koyama J, et al.: Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinone analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 700~702, 1998

## Antimicrobial activity of novel furanonaphthoquinone analogs

Kumiko Nagata<sup>1</sup>, Yasunao Wada<sup>2</sup>, Toshihide Tamura<sup>1</sup>,  
Junko Koyama<sup>3</sup> and Kei-ichi Hirai<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Bacteriology and <sup>2</sup>Clinical Laboratory, Hyogo College of Medicine,  
1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya

<sup>3</sup>Kobe Pharmaceutical University

<sup>4</sup>Department of Anatomy, Kanazawa Medical University

Analogs of furanonaphthoquinone (FNQ) from the inner bark of *Tecoma ipe Mart* had MICs ranging from 1.56 to 25  $\mu\text{g/ml}$  against gram-positive bacteria. FNQ showed significantly lower MICs against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* than methicillin-susceptible species. FNQ inhibited *Helicobacter pylori*, which inhabits the human stomach, with an MIC of 0.1  $\mu\text{g/ml}$ . Twenty-eight strains of fungi, including pathogenic species, were sensitive to FNQ, with MIC values similar to those of amphotericin B. FNQ showed activity against *Aspergillus fumigatus* in mice infected with the microbe. FNQ may be useful as a chemotherapeutic agent against methicillin-resistant *S. aureus*, *H. pylori* and pathogenic fungi.