

새로운 옥사졸리디논계 항균제 LCB01-0183의 항균 활성

이현희 · 정성지 · 정지웅 · 조영락* · 김용주* · 곽진환#

한동대학교 생명과학부, *레고켄바이오사이언스

(Received February 5, 2013; Revised March 29, 2013; Accepted April 1, 2013)

Antimicrobial Activities of LCB01-0183, a New Oxazolidinone

Hyun-Hee Lee, Sung-Ji Jung, Ji-Woong Jeong, Young-Lag Cho*, Yong-Zu Kim* and Jin-Hwan Kwak#

School of Life Science, Handong Global University, Pohang 791-708, Korea

*LegoChem BioScience, Inc., Daejeon 305-811, Korea

Abstract — This study was performed to analyze *in vitro* and *in vivo* activities of LCB01-0183, a new oxazolidinone, against clinical isolates of bacteria. *In vitro* antibacterial activity of LCB01-0183 was tested by the two fold agar dilution method. *In vivo* activity of LCB01-0183 was determined against systemic infections in mice. LCB01-0183 showed most potent activity among the test compounds against clinical isolates of Gram-positive bacteria. Furthermore, the protective activity of LCB01-0183 was very effective against systemic infections in mice by oral or subcutaneous administration. In time kill study, LCB01-0183 showed a bacteriostatic activity during 24 hours. LCB01-0183 had potent *in vitro* and *in vivo* activity against Gram-positive bacteria including drug-resistant strains.

Keywords □ LCB01-0183, antibacterial activity, MIC, time-kill, oxazolidinone

최근 항생제에 대해 강한 내성을 가진 세균들이 병원에서만 아니라 지역사회에서도 점차 널리 퍼져가고 있다. 특히 *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* 그리고 *Streptococcus pneumoniae*와 같은 주요 그람양성 병원균들은 지금 사용되는 있는 대부분의 항생제들에 대해 내성을 가지고 있는 다제약제 내성균이어서, 그 치료가 매우 어려워져 심각한 의료문제로 대두 되고 있다. 따라서 이러한 다제약제 내성균 및 수피박테리아의 출현으로 인해, 이들에 의한 감염질환 치료를 위한 새로운 항생제의 개발이 매우 시급하게 되었다.¹⁻⁵⁾

옥사졸리디논계 항균제는 최근에 개발된 항균제로서, 기존의 항생제에 대해 내성을 가진 수피박테리아에 대해서도 우수한 항균력을 가지고 있기 때문에 수피항생제로 불리며 많은 각광을 받고 있는 항균제이다. 옥사졸리디논계 항균제는 세균의 50S ribosomal subunit의 23S rRNA의 V domain에 결합함으로써 단백질 생합성과정을 억제하는 새로운 작용 기전을 갖고 있어서, 기존의 다른 항생제와는 교차 내성이 없는 우수한 특성을 갖고

있다.⁵⁻⁹⁾ 지난 2000년도에 미국 FDA로부터 승인을 받은 첫번째 옥사졸리디논계 항균제인 linezolid(Zyvox[®])는 메치실린 내성 *S. aureus*(methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA)와 반코마이신 내성 Enterococci(vancomycin-resistant Enterococcus, VRE) 등과 같은 내성균에 의한 중증의 폐렴과 피부감염질환의 치료에 효과적으로 사용되고 있다.^{10,11)} 그러나 2001년 이후 다른 항생제들에 비해서는 매우 드물지만, 이 linezolid에 대해서도 내성을 가진 *S. aureus*와 Enterococci의 출현이 점차로 보고되고 있다.^{12,13)} 최근에 linezolid가 제약산업에서 큰 성공 사례로 알려짐과 동시에 임상에서 linezolid 내성균의 등장은 많은 제약회사들로 하여금 더 우수한 항균 활성과 독성이 개선된 차세대 옥사졸리디논계 화합물 개발에 박차를 가하도록 영향을 주었다.

LCB01-0183은 레고켄바이오사이언스에서 합성한 새로운 옥사졸리디논계 화합물로서(Fig. 1), 본 연구에서는 최근 종합병원에서 분리한 다양한 임상균주들에 대해 LCB01-0183의 시험관 내 항균력을 9개의 다른 대조약물과 비교하였다. 그리고 메치실린 감수성 *S. aureus* giorgio 균주(MSSA)와 메치실린 내성 *S. aureus* P125(MRSA)에 대해서는 LCB01-0183의 time-kill study를 수행하였고, 생쥐의 전신감염 모델에서 3개의 다른 균주에 대해 LCB01-0183의 치료 효과를 linezolid와 비교하였다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 054-260-1353 (팩스) 054-260-1925
(E-mail) jhkwak@handong.edu

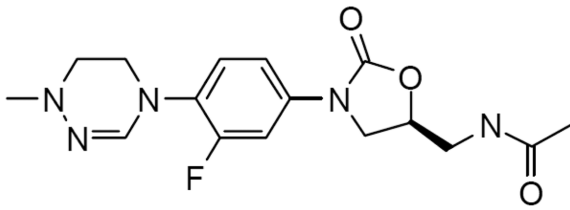


Fig. 1 – Chemical structure of LCB01-0183.

실험방법

시약

본 실험에 사용된 LCB01-0183과 linezolid는 레고켐 바이오사이언스에서 합성한 것을 이용하였다. Ciprofloxacin, moxifloxacin, sparfloxacin, gemifloxacin은 동화제약 주식회사에서 제공받아 사용하였다. Vancomycin과 Quinupristin-dalporistin(synercid®)는 CrystalGenomics Inc.에서 제공받아 사용하였으며, oxacillin, erythromycin은 Sigma Aldrich사에서 구입하여 사용하였다.

시험균주

본 연구에 사용된 실험균주들은 2007년부터 2010년 사이에 국내 의료기관에서 임상적으로 분리한 균주들을 사용하였다. 생쥐 전신감염모델에 사용된 균주 중, *S. aureus* giorgio는 메치실린 감수성 *S. aureus*(methicillin-sensitive *S. aureus*, MSSA)로서 LG 생명과학에서 분양 받은 것이며, 메치실린 내성 *S. aureus* P125(MRSA) 및 *E. faecalis* u810은 본 연구실에서 보관하고 있던 임상균주 중에서 생쥐에 감염성이 있는 균주로 따로 선발하여 사용한 것이다.

시험관내 항균력 시험

실험 균주에 대한 항균물질의 최소 억제 농도(MIC, Minimal Inhibitory Concentration)의 측정은, Clinical and Laboratory Standard Institutes(CLSI)의 고체배지희석법에 의하여 실시하였다.¹⁴⁾ 시험 균주는 Mueller-Hinton broth(Difco, USA)에 접종하여 35°C에서 18시간 배양하였고 이후 배양액을 새로운 액체 배지를 이용하여 균액의 농도가 10⁷ CFU/ml이 되도록 희석하였다. *S. pneumoniae*와 *Streptococcus pyogenes* 배양을 위해서는 Mueller-Hinton agar 배지에 5% defibrinated sheep blood(Hankuk Media Ltd., Korea)을 첨가하여 사용하였고, *Haemophilus influenzae* 배양을 위하여 Mueller-Hinton agar 배지에 5% fildes extracts(Oxoid, England)를 첨가하여 사용하였다. Multi-pin inoculator를 이용하여 단계 희석된 항균물질을 함유하고 있는 agar 배지에 10⁵ CFU의 균이 접종되도록 하였다. 균을 접종한 agar 배지는 35°C에서 18시간 배양하였고, 균의 성장을 관찰할 수 없는 최소 농도를 MIC로 결정하였다.

Time-kill 분석을 통한 약효평가

실험균주에 대한 time-kill 분석은 Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI) M26-A에 의하여 실시하였다.¹⁵⁾ 시험 균주는 Mueller-Hinton broth에 접종하여 35°C에서 18시간 배양하였고, 이 후 새로운 액체배지를 이용하여 10⁵ CFU/ml이 되도록 희석하였다. 희석된 배양액은 2시간 동안 사전 배양을 한 후에, linezolid와 LCB01-0183를 각각 MIC의 1/2×, 1×, 2×, 4×, 8× 농도로 각 배양액에 처리하였다. 이후 2시간, 4시간, 6시간 24시간에 각 배양액에서 0.1 ml을 취하여 10배 단계 계단 희석을 하였다. 희석된 배양액을 Mueller-Hinton agar에 도말하여 35°C에서 18시간 배양 후, 각각의 조건에서의 생균수를 측정하였다. CLSI 규정에 따라, 약물을 처리한 시험결과에서 초기접종 균 농도에서부터 3 log 10 CFU/ml(99.9%) 이상의 균 농도가 감소하였을 때에는 이 약물이 세균에 대해 살균 작용을 갖는 것으로 판단하고, 만일 약물의 처리에 의한 균 감소 정도가 0~3 log 10 CFU/ml 일 경우에는, 이 항균제는 세균에 대해 정균 작용을 갖는 것으로 판단하였다.

생쥐의 전신감염모델에서의 약효 평가

LCB01-0183의 생체 내 약효는 생쥐의 전신감염모델을 이용하여 측정하였다. 전신감염모델에 사용된 생쥐(Daehan Bio Link Co., Ltd., Korea)는 체중 18~22 g의 4주령 수컷을 사용하였다. 감염에 사용한 균주는 Muller-Hinton Agar Medium(Difco, USA) 배지를 사용하여 35°C에서 18시간 배양하였다. 모든 균주는 5%의 돼지 유래 뮤신(Mucin from porcine stomach, Sigma)이 첨가된 0.9% 생리식염수에 현탁하여 사용하였다. 각각 5마리씩 실험군으로 나눈 생쥐는 복강 내에, 최소치사농도(MLD, Minimal Lethal Dose)의 10~100 배에 해당하는 생균을 함유하고 있는 0.5 ml의 감염 균액을 주사하였다. 약물 투여 농도는 시험균주에 대한 약물의 시험관내 항균력을 바탕으로 4단계의 용량을 사용하였다. 감염 후 1시간과 4시간 후에 각 약물을 생쥐에 경구 투여 또는 피하내 주사하였다. 7일간 생쥐의 생존률을 관찰하였으며, 프로빗 분석법(Probit analysis)으로 50%의 생쥐를 생존시킬 수 있는 약물의 농도를(ED₅₀, Effective Dose) 측정하였다.¹⁶⁾ 약물을 처치하지 않은 생쥐군은 감염 후 24시간 안에 모두 사망하였다. 모든 동물실험은 한동대학교 실험동물 윤리 위원회의 인허를 받아서 진행하였다.

실험결과

시험관내 약효 평가

그람 양성 세균에 대한 LCB01-0183의 시험관내 약효는 Table I에 요약하였다. LCB01-0183의 MIC₉₀(전체 시험균주의 90%에 해당하는 균주들에 대해 저해 활성을 갖는 농도)은 MSSA, MRSA

Table I – *In vitro* antibacterial activities of LCB01-0183 against clinical isolates

Organisms ^a (no. of strains) and compounds	MIC (µg/ml)			Organisms ^a (no. of strains) and compounds	MIC (µg/ml)		
	Range	50%	90%		Range	50%	90%
MSSA (69)				<i>E. faecium</i> (29)			
LCB01-0183	0.5~2	1	2	LCB01-0183	0.5~1	1	1
Linezolid	2~4	2	2	Linezolid	1~2	2	2
Oxacillin	0.06~1	0.25	0.5	Oxacillin	16~>64	>64	>64
Erythromycin	0.125~>64	0.5	>64	Erythromycin	0.125~>64	>64	>64
Ciprofloxacin	0.06~>64	0.25	0.5	Ciprofloxacin	1~64	4	64
Sparfloxacin	0.015~8	0.06	0.125	Sparfloxacin	0.5~32	4	32
Moxifloxacin	0.015~8	0.06	0.125	Moxifloxacin	0.25~>64	4	32
Gemifloxacin	0.008~8	0.015	0.06	Gemifloxacin	0.03~64	2	16
Vancomycin	0.25~2	1	1	Vancomycin	0.5~8	1	2
Quinupristin-dalfopristin	0.125~0.5	0.25	0.5	Quinupristin-dalfopristin	0.25~32	0.5	4
MRSA (170)				<i>E. faecalis</i> (109)			
LCB01-0183	0.5~2	1	2	LCB01-0183	0.5~2	1	1
Linezolid	2~2	2	2	Linezolid	1~2	2	2
Oxacillin	8~64	>64	>64	Oxacillin	8~>64	16	>64
Erythromycin	0.25~>64	>64	>64	Erythromycin	0.125~>64	>64	>64
Ciprofloxacin	0.125~>64	32	>64	Ciprofloxacin	0.06~>64	2	64
Sparfloxacin	0.06~>64	16	>64	Sparfloxacin	0.25~64	1	32
Moxifloxacin	0.03~>64	4	64	Moxifloxacin	0.06~64	1	32
Gemifloxacin	0.008~>64	2	64	Gemifloxacin	0.008~16	0.125	4
Vancomycin	0.5~4	1	2	Vancomycin	0.5~64	2	4
Quinupristin-dalfopristin	0.125~1	0.5	1	Quinupristin-dalfopristin	0.25~16	4	16
MSCNS (20)				VRE (16)			
LCB01-0183	0.5~1	0.5	1	LCB01-0183	1~1	1	1
Linezolid	1~2	1	2	Linezolid	2~2	2	2
Oxacillin	0.03~1	0.125	1	Oxacillin	32~>64	>64	>64
Erythromycin	0.06~>64	0.25	>64	Erythromycin	>64~>64	>64	>64
Ciprofloxacin	0.06~16	0.125	8	Ciprofloxacin	0.5~4	4	4
Sparfloxacin	0.03~8	0.125	4	Sparfloxacin	0.25~4	4	4
Moxifloxacin	0.03~4	0.125	2	Moxifloxacin	0.25~4	2	4
Gemifloxacin	0.008~1	0.015	0.5	Gemifloxacin	0.015~2	0.5	2
Vancomycin	1~4	2	4	Vancomycin	>64~>64	>64	>64
Quinupristin-dalfopristin	0.125~4	0.25	1	Quinupristin-dalfopristin	0.5~2	2	2
MRCNS (30)				<i>H. influenzae</i> (13)			
LCB01-0183	0.5~1	0.5	0.5	LCB01-0183	2~16	4	8
Linezolid	1~2	1	1	Linezolid	8~32	16	32
Oxacillin	8~>64	>64	>64	Oxacillin	>32~>32	>32	>32
Erythromycin	0.06~>64	>64	>64	Erythromycin	0.5~8	2	8
Ciprofloxacin	0.06~64	16	32	Ciprofloxacin	<0.008~<0.008	<0.008	<0.008
Sparfloxacin	0.03~32	4	16	Sparfloxacin	<0.008~0.03	<0.008	0.03
Moxifloxacin	0.06~16	2	8	Moxifloxacin	0.008~0.015	0.008	0.008
Gemifloxacin	0.008~8	1	4	Gemifloxacin	<0.008~<0.008	<0.008	<0.008
Vancomycin	1~4	2	2	Vancomycin	>64~>64	>64	>64
Quinupristin-dalfopristin	0.125~8	0.25	1	Quinupristin-dalfopristin	2~8	4	8
<i>S. pneumoniae</i> (97)				<i>M. catarrhalis</i> (20)			
LCB01-0183	0.125~2	0.25	0.5	LCB01-0183	1~4	2	2
Linezolid	0.5~1	1	1	Linezolid	4~8	8	8
Oxacillin	0.008~>64	8	16	Oxacillin	0.25~32	8	16
Erythromycin	0.008~>64	64	>64	Ciprofloxacin	<0.008~0.06	0.03	0.06
Ciprofloxacin	0.5~32	1	2	Sparfloxacin	0.015~0.03	0.03	0.03
Sparfloxacin	0.03~16	0.25	0.5	Moxifloxacin	0.015~0.06	0.06	0.06
Moxifloxacin	0.06~4	0.25	0.5	Gemifloxacin	<0.008~0.03	<0.008	0.015
Gemifloxacin	0.008~0.25	0.03	0.06	Vancomycin	64~>64	64	>64
Vancomycin	0.25~1	0.5	1	Quinupristin-dalfopristin	0.5~2	2	2
Quinupristin-dalfopristin	0.5~4	1	2				

에 대해 2 µg/ml로 대조약제인 linezolid와 비슷한 항균 효과를 보여 주었다. 특히 LCB01-0183의 항균 활성은 시험균주가 메치실린에 감수성이든 혹은 내성이든 이와 상관없이 똑같은 항균 활

성을 보여주었다. 메치실린 내성 coagulase-negative staphylococci (MRCNS)과 메치실린 감수성 coagulase-negative staphylococci (MSCNS)에서는 LCB01-0183가 vancomycin과 linezolid 보다 2

Table I – Continued

Organisms ^a (no. of strains) and compounds	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Organisms ^a (no. of strains) and compounds	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	Range	50%	90%		Range	50%	90%
<i>S. pyogenes</i> (46)							
LCB01-0183	0.25~1	0.5	1				
Linezolid	1~2	2	2				
Oxacillin	0.03~16	0.5	8				
Erythromycin	0.008~8	0.06	2				
Ciprofloxacin	0.5~2	1	2				
Sparfloxacin	0.125~0.5	0.25	0.5				
Moxifloxacin	0.125~0.25	0.125	0.25				
Gemifloxacin	0.015~0.125	0.03	0.06				
Vancomycin	0.5~1	1	1				
Quinupristin-dalfopristin	0.25~4	1	2				

^aMSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*; MSCNS, methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci; MRCNS, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; QRSP, quinolone-resistant *S. pneumoniae*; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

배~4배 우수한 항균효과를 보여주었다. *S. pneumoniae* 및 *S. pyogenes*에 대한 LCB01-0183의 MIC₉₀는 각각 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$ 로서 linezolid보다 2배 우수한 항균력을 보여주었으며, 또한 LCB01-0183는 *E. faecalis*, *E. faecium*, VRE에 대해서도

linezolid보다는 2배, vancomycin보다 2배~64배 우수한 항균력을 보여 주었다. 전체적으로, 그람양성균에 대해서 LCB01-0183은 linezolid보다 조금 더 우수한 활성을 보였다. 그람음성균인 *M. catarrhalis*와 *H. influenzae*에 대한 LCB01-0183의 MIC₉₀는

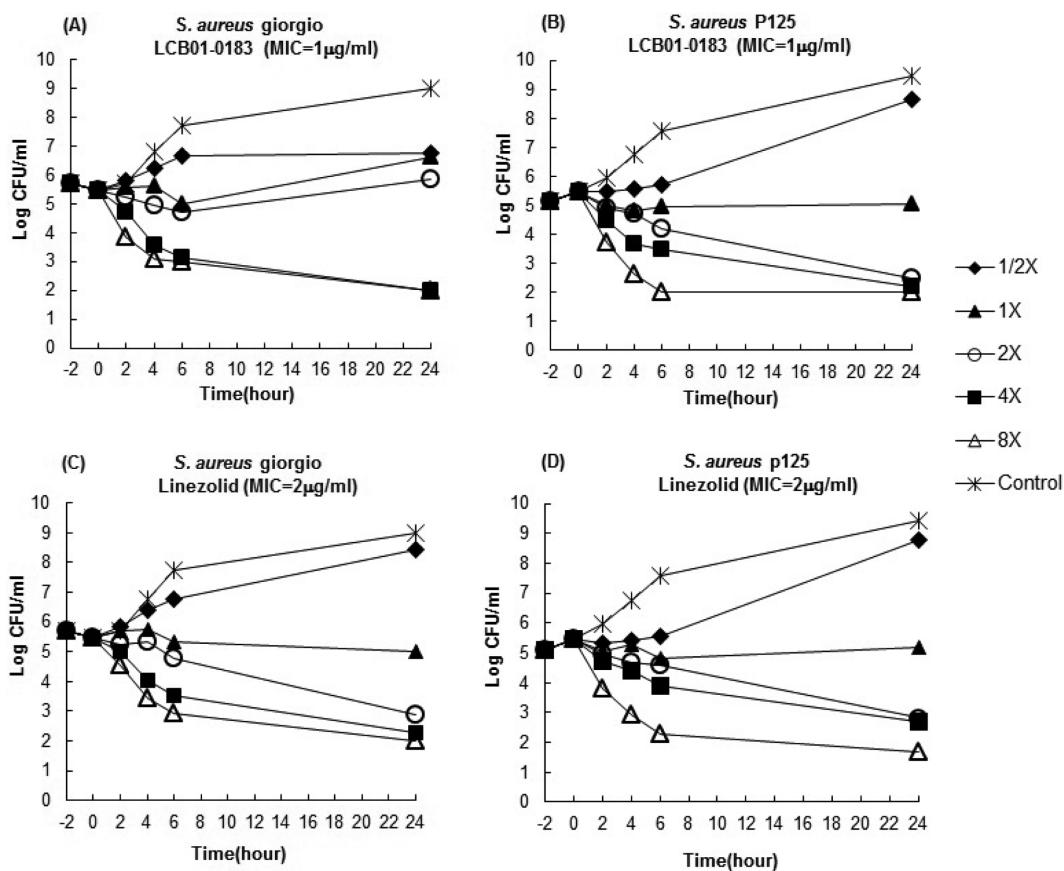


Fig. 2 – Time-kill curves against *Staphylococci aureus* exposed to LCB01-0183 and linezolid. (A) *S. aureus* giorgio (MSSA) exposed to LCB01-0183; (B) *S. aureus* P125 (MRSA) exposed to LCB01 - 0183; (C) *S. aureus* giorgio (MSSA) exposed to linezolid; (D) *S. aureus* P125 (MRSA) exposed to linezolid. (*) control; (◆) 0.5× MIC; (▲) 1× MIC; (○) 2× MIC; (■) 4× MIC; (△) 8× MIC. MIC, minimal inhibitory concentration. CFU, colony-forming units.

Table II – *In vivo* efficacy of LCB01-0183^a against systemic infections in mice

Microorganism (inoculum, CFU/mouse)	Antimicrobial agent ^a	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/kg) (95% confidence limits)	
			Subcutaneous route	Oral route
<i>S. aureus</i> giorgio (1×10^7) (MSSA)	LCB01-0183	1	1.66 (0.13~2.93)	4.03 (2.35~6.92)
	Linezolid	2	5.93 (3.34~13.93)	8.05 (4.70~13.85)
<i>S. aureus</i> P125 (1×10^8) (MRSA)	LCB01-0183	1	<1.25	3.58 (0.02~6.98)
	Linezolid	2	1.47 (0.00~2.58)	4.84 (0.01~12.66)
<i>E. faecalis</i> u810 (2×10^8)	LCB01-0183	2	<1.25	5.97 (2.23~7.87)
	Linezolid	2	<1.25	8.06 (4.48~15.33)

MIC, minimum inhibitory concentration; ED₅₀, median effective dose needed to protect 50% of the mice; CFU, colony-forming units.

^aAntimicrobial agents were orally administrated twice at 1 and 4 h after infection.

각각 2 $\mu\text{g/ml}$, 8 $\mu\text{g/ml}$ 으로서, 그람 음성세균에 대해 특히 우수한 항균력을 갖고 있는 퀴놀론계 항균제보다는 낮은 항균력을 보여주고 있으나 linezolid보다는 4배 정도 우수한 항균력을 보여 주었다.

Time-kill 분석을 통한 약효평가

S. aureus 균주에 대한 LCB01-0183의 time-kill 분석은 Fig. 2에 요약하였다. LCB01-0183의 *S. aureus* giorgio(MSSA)와 *S. aureus* P125(MRSA)에 대한 MIC는 1 $\mu\text{g/ml}$ 이었다. 시험 약제의 각 농도와 시간에 따른 세균의 Time-kill 분석 결과는, LCB01-0183 화합물은 linezolid와 비슷하게 8× MIC 농도에서 일부 살균작용을 보이고 있으나, *S. aureus* 균주에 대해서 모두 정균작용을 갖고 있음을 보여주었다.

생쥐의 전신감염모델에서의 약효 평가

*S. aureus*의 2 균주 및 *E. faecalis* 1 균주를 사용한 생쥐의 전신감염모델에서의 LCB01-0183의 치료 효과는 Table II에 요약하였다. 메치실린 감수성 균주인 *S. aureus* giorgio(MSSA)로 전신감염을 유도한 생쥐에 대한 LCB01-0183의 ED₅₀ 값은 피하내 주사의 경우는 1.66 mg/kg, 경구투여의 경우는 4.03 mg/kg으로서, 대조약제인 linezolid보다 우수한 치료효과를 보여주었다. 메치실린 내성균주인 *S. aureus* P125(MRSA)에 의한 생쥐의 전신감염에 대한 LCB01-0183의 ED₅₀ 값은 피하내 주사 경우는 1.25 mg/kg 이하, 경구 투여의 경우는 3.58 mg/kg로서, linezolid와 유사한 치료효과를 보였다. *E. faecalis* u810에 대해 LCB01-0183의 ED₅₀ 값은 각각 1.25 mg/kg 이하(피하내 주사), 5.97 mg/kg(경구투여)로서 linezolid보다 약간 우수한 치료효과를 보여 주었다. 전반적으로 LCB01-0183은 피하내 주사 및 경구 투여시 모두 생쥐의 전신감염모델에서 linezolid보다 좋은 항균력을 보여 주었다.

고찰 및 결론

1980년대부터 광범위 항생제인 제3세대 세파계 항생제가 부분

별하게 많이 사용되기 시작하면서부터, MRSA, VRE 및 VRSA (vancomycin-resistant *S. aureus*)와 같은 슈퍼박테리아가 지속적으로 등장하고 있다. 이들 그람양성 다제약제 내성균들은 높은 치사율을 유발하는 병원내감염(Noscomial Infection)의 주원인이 될 뿐만 아니라, 세팔로스포린계, 플루오르퀴놀론계, 반코마이신과 같은 주요 항균제에 대해서 이미 내성을 갖고 있기 때문에 매우 치료가 어렵고 따라서 큰 사회적인 문제가 되고 있다. 이러한 위기를 극복하기 위해 2000년대 이후 많은 제약회사들의 노력으로 linezolid, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, tigecycline과 같은 약물들이 새로운 그람양성 내성균의 치료제로 개발되고 있다.¹⁷⁾ 그러나, linezolid와 quinupristin-dalfopristin 등이 임상적으로 사용되자마자, 이들 약물에 내성을 가진 균이 보고되기 시작했고, 특히 linezolid에 대한 내성은 다른 항생제 그룹에 비해 내성균의 발생 빈도는 매우 낮지만, 세균의 23S rRNA의 V domain에서 돌연변이가 발생함으로써 세균이 내성을 획득하게 됨이 밝혀졌다.^{18,19)} 지금은 내성균의 발생 빈도가 낮아서 큰 문제가 되지 않지만, 이들 linezolid 내성균의 등장은 조만간 linezolid가 이들 내성균들에 의한 감염 치료에 더 이상 사용될 수 없는 상황이 올 수 있다. 그리고 linezolid는 그람 양성 내성균에 대해서는 우수한 항균력을 갖고 있지만, 장기 투여시 골수 독성의 부작용이 심각하고 또한 그람음성균에 대해서는 거의 항균력이 없다는 단점이 있다.^{20,21)} 이러한 이유로 linezolid보다 독성은 적고 항균력은 더 우수한 새로운 옥사졸리디논계 항균제의 개발이 매우 시급하다 할 수 있다.

본 연구에서는 LCB01-0183이 MRSA, VRE를 포함한 그람양성균에 대하여 linezolid보다 우수한 항균력을 가지고 있고, 일부 그람음성균에 대해서도 항균력을 가지고 있음을 보여주고 있다. Linezolid와 비교하여 보았을 때, LCB01-0183의 MIC₉₀은 시험한 모든 균주들에 대해서 2배~4배 낮은 수치를 보였다. 흥미롭게도, LCB01-0183은 메치실린 감수성 또는 내성과 상관없이 동일한 항균력을 보였다. 이것은 이 화합물이 메치실린 내성 staphylococci에 의한 감염질환의 치료에 사용할 수 있음을 나타낸다. 게다가 그람음성균 중에서도 호흡기 감염에 중요한 원인

이 되는 *M. catarrhalis*와 *H. influenzae*에 대해서도, LCB01-0183은 linezolid보다 뛰어난 항균력을 보였다. 전신감염모델에서도 LCB01-0183은 linezolid보다 좋은 항균력을 나타내었으며, 경구투여보다는 피하내 주사했을 경우에 더 우수한 치료효과를 보였다. 결론적으로, LCB01-0183은 *in vitro*와 *in vivo*에서 linezolid 보다 우수한 항균력을 지녔으며 따라서 전임상단계의 연구가 성공적으로 수행된다면, LCB01-0183은 중증의 그람양성 감염질환 치료에 사용될 수 있는 우수한 신약후보물질이 될 수 있을 것으로 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 2012년도 한동대학교의 연구년 지원에 의하여 수행되었습니다(HGU-2012).

참고문헌

- 1) Michael, A. F. and Christopher, T. W. : Antibiotics for emerging pathogens. *Science* **325**, 1089 (2009).
- 2) Sreenivas, K., Amarnath, P. V. S., Mallik, A., Sarnaik, H., Selva Kumar, N., Takhi, M., Trehan, S., Sitaram Kumar, M., Iqbal, J., Rajagopalan, R. and Chakrabarti, R. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial evaluation of DRF 8417, a new oxazolidinone. *J. Antimicrob. Chemother.* **60**, 159 (2007).
- 3) Levy, S. B. and Marshall, B. : Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature. Med.* **10**, s122 (2004).
- 4) Noskin, G. A., Siddiqui, F., Stosor, V., Hacek, D. and Peterson, L. R. : *In vitro* activities of linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant Enterococci. *Antibicrob. Agents. Chemother.* **43**, 2059 (1999).
- 5) Vara Prasad, J. V. : New oxazolidinones. *Curr. Opin. Microbiol.* **10**, 454 (2007).
- 6) Swaney, S. M., Aoki, H., Ganoza, M. C. and Shinabarger, D. L. : The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **42**, 3251 (1998).
- 7) Gill, C. J., Abruzzo, G. K., Flattery, A. M., Misura, A. S., Bartizal, K. and Hickey, E. J. : *In vivo* efficacy of a novel oxazolidinone compound in two mouse models of infection. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **51**, 3434 (2007).
- 8) Lin, A. H., Murray, R. W., Vidamar, T. J. and Marotti, K. R. : The oxazolidinone eperzolid binds to the 50S ribosomal subunit and competes with binding of chloramphenicol and lincomycin. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **41**, 2127 (1997).
- 9) Shaw, K. J., Poppe, S., Schaadt, R., Brown-Driver, V., Finn, J., Pillar, C. M., Shinabarger, D. and Zurenko, G. : *In vitro* activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **52**, 4442 (2008).
- 10) Leach, K. L., Swaney, S. M., Colca, J. R., McDonald, W. G., Blinn, J. R., Thomasco, L. M., Gadwood, R. C., Shinabarger, D., Xiong, L. and Mankin, A. S. : The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol. Cell.* **26**, 393 (2007).
- 11) Moise, P. A., Forrest, A., Birmingham, M. C. and Schentag, J. J. : The efficacy and safety of linezolid as treatment for Staphylococcus aureus infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.* **50**, 1017 (2002).
- 12) Jones, R. N., Ross, J. E., Castanheira, M. and Mendes, R. E. : United States resistance surveillance results for linezolid (LEADER Program for 2007). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **62**, 416 (2008).
- 13) Meka, V. G. and Gold, H. S. : Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin. Infect. Dis.* **39**, 1010 (2004).
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) : Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 21th Informational Supplement. CLSI Document M100-S22. CLSI, Wayne, PA (2012).
- 15) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) : Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents. CLSI document M26-A. CLSI, Wayne, PA (1999).
- 16) Bliss, C. I. : Statistics in bioassay. Academic Press, Inc., New York (1985).
- 17) Spellberg, B., Powers, J. H., Brass, E. P., Miller, L. G. and Edwards, J. E. Jr. : Trends in antimicrobial drug development implications for the future. *Clin. Infect. Dis.* **38**, 1279 (2004).
- 18) Luh, K. T., Hsueh, P. R., Teng, L. J., Pan, H. J., Chen, Y. C., Lu, J. J., Wu, J. J. and Ho, S. W. : Quinupristin-dalfopristin resistance among Gram-positive bacteria in Taiwan. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **44**, 3374 (2004).
- 19) Lobritz, M., Hutton-Thomas, R., Marshall, S. and Rice, L. B. : Recombination proficiency influences frequency and locus of mutational resistance to linezolid in Enterococcus faecalis. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **47**, 3318 (2003).
- 20) Mendes, R. E., Deshpande, L. M., Castanheira, M., DiPersio, J., Saubolle, M. A. and Jones, R. N. : First report of cfr-mediated resistance to linezolid in human staphylococcal clinical isolates recovered in the United States. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **52**, 2244 (2008).
- 21) Diekema, D. J. and Jones, R. N. : Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* **358**, 1975 (2001).