

Fosfomycin：多剤耐性菌への新たな 対抗手段としての展望

平川 秀忠¹⁾・富田 治芳¹⁾

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科細菌学講座*

受付日：2024 年 5 月 29 日 受理日：2024 年 7 月 29 日

キノロン系薬やβ-ラクタム系薬をはじめとする医療の現場で中心的に使用されている抗菌薬に対する耐性菌が蔓延し、耐性率が高止まりを続けており社会的に大きな問題となっている。その中で、fosfomycin (FOM) の潜在的な需要が再び高まっている。その理由として、FOM は、その広い抗菌スペクトルに加え、キノロン系薬やβ-ラクタム系薬を含む他のカテゴリーの抗菌薬と交叉耐性を示さないため、多剤耐性菌に対する切り札として期待されていることが挙げられる。さらに本抗菌薬は、バイオフィルム内部やその周辺組織にみられるような微好気、および嫌気環境下においてより強い抗菌活性を示すという特長をもっている。

FOM の抗菌活性は、不活化酵素の有無や標的分子である MurA (細胞壁合成酵素) の変異に加えて、取り込み輸送体 GlpT と UhpT の輸送活性と発現量に依存する。その中で GlpT と UhpT の発現量は、さまざまな環境因子や宿主、および細菌由来の代謝物質、制御系因子等によって変動することが、著者らを含む多くの研究グループによって明らかにされてきた。GlpT と UhpT の発現制御因子を含めた FOM の抗菌活性に影響を及ぼす因子とその分子メカニズムについて理解を深めることは、耐性菌の出現予測や本抗菌薬の有用性を高めるための治療プロトコルの改良に繋がることが期待される。

本稿では、これまでに明らかにされてきた上記の知見について最新の研究の動向も含めた形で解説を行う。

Key words: FOM, drug resistance, biofilm, resistance gene, *Escherichia coli*

I. Fosfomycin の抗菌活性メカニズム

Fosfomycin (FOM) は、1969 年に放線菌の 1 種である *Streptomyces fradiae* が産生する抗菌薬として発見された。1970 年代に入って医薬品として開発されたのちに、1980 年から医療の現場で本格的に使用されるにいたった。その後、セフェム系や、カルバペネム系、ニューキノロン系等の各種抗菌薬が相次いで開発されたことにより、これらの抗菌薬が中心的に用いられるようになったため、FOM は古い抗菌薬として位置づけられるようになった。しかしながら、新しい抗菌薬の開発は、以前と比べて容易ではなくなっている一方で、2000 年以降に

ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) 産生菌やカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE: Carbapenem-Resistant Enterobacterales)、キノロン耐性菌等の薬剤耐性菌が急増したことから、抗菌薬治療は以前よりも困難さが増している。その中で、FOM が再び脚光を浴びつつある¹⁾。その理由として、FOM は、化学構造と作用標的が他の抗菌薬とはまったく異なるため、他の抗菌薬と交叉耐性を示さないことから多くの多剤耐性菌にも効果的であると期待されていることが挙げられる。

FOM の作用標的は、細菌の細胞壁合成酵素の一つである MurA である²⁾。細菌の細胞壁合成はホス

*群馬県前橋市昭和町 3-39-22

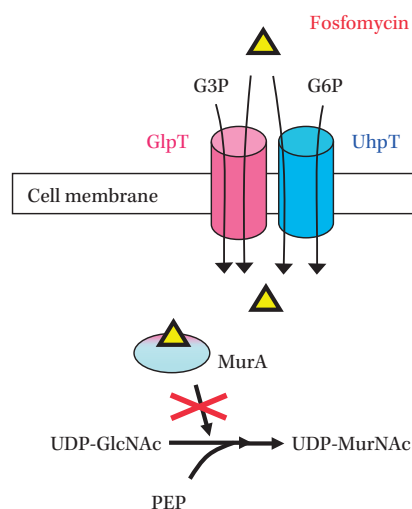


Fig. 1. Fosfomycin mode of action
Fosfomycin is taken up by the bacteria via the glycerol-3-phosphate (G3P) transporter (GlpT) and glucose-6-phosphate (G6P) transporter (UhpT), then it binds to the active center of MurA, thereby inhibiting its enzymatic activity. MurA is an enzyme that catalyzes the synthesis of UDP-N-acetylmuramic acid from UDP-N-acetylglucosamine and phosphoenolpyruvate (PEP), the first reaction in the synthesis of peptidoglycan, a component of the cell wall.

ホエノールピルビン酸に N-アセチルグルコサミンを転移させる反応から開始され、その反応を触媒する酵素が MurA である。FOM はホスホエノールピルビン酸のアナログであり、ホスホエノールピルビン酸と MurA の基質酵素複合体形成を競合的に阻害する。その結果、細菌の細胞壁合成が停止し殺菌される。FOM の標的である MurA は菌体内の酵素であり、本抗菌薬は、多くの細菌がもつグリセロール 3 リン酸とグルコース 6 リン酸の取り込み輸送体である GlpT と UhpT を介して菌体内に取り込まれることが知られている (Fig. 1)^{3,4)}。そのため、FOM の抗菌活性は、輸送体 GlpT と UhpT の輸送活性と発現量に依存する。このうち、GlpT と UhpT の発現量は、さまざまな環境要因によって変動し、その結果として FOM の抗菌活性に影響を与えることが近年の著者らの研究を含めた一連の研究によって明らかになった (Fig. 2)。

FOM は、上述した ESBL 産生菌や、CRE、キノロン耐性菌の多くに対して有効であるが、多くの細菌に対する FOM 自体の抗菌活性は、各種 β -ラク

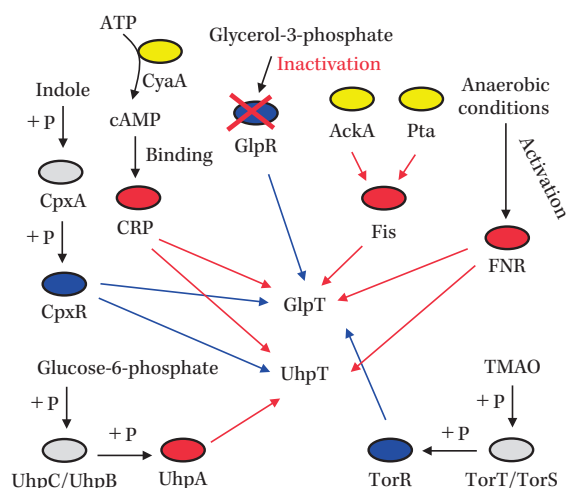


Fig. 2. Regulatory mechanisms of GlpT/UhpT expressions affecting the antimicrobial activity of fosfomycin

The red ovals are factors that promote the expression of GlpT and/or UhpT, and the blue ovals are factors that repress its expression. Gray ovals indicate proteins that sense the small molecules indicated in the figure and phosphorylate (activate) downstream regulatory system factors. The yellow ovals are metabolic enzymes. Red and blue arrows indicate increased and decreased expression of the target factors, respectively. In the figure, +P indicates phosphorylation and TMAO indicates trimethylamine N-oxide.

タム系薬やキノロン系薬と比べて弱いことが知られている。また、他の抗菌薬と同様、FOM においても、細菌が耐性を獲得する機構がいくつか知られている。以上の背景から、今後さらにニーズが高まることが予想される FOM に関して、耐性化機構や抗菌活性に影響を与える因子について理解を深めることは、本抗菌薬の有用性を向上させるための治療プロトコルの創出に役立つことが期待される。以降のセクションでは、これまでに明らかになっている FOM の耐性化、および感受性を増大させる因子とそのメカニズムについて最新の知見も併せて順を追って紹介する。

II. FOM に対する耐性因子と耐性化メカニズム

FOM に対する耐性化のメカニズムとして、外来性の耐性遺伝子の獲得と染色体上の変異が知られている。前者は、細菌が FOM 不活化酵素をコードする外来性の遺伝子 *fosA* や *fosB*, *fosX*, *fomA* (*fosC*), *fomB* をプラスミドや IS (挿入配列) のような可動性因子を介して獲得した際に、FOM に耐性化する⁵⁾。後者のメカニズムは、特に大腸菌に

において解析が進められている。FOMがMurAに作用する際に、MurAの活性中心付近に位置する115番目のシステイン残基と共有結合を形成することが知られている。当システイン残基をコードするコドンの変異によって別のアミノ酸残基に置換された際にはFOMと酵素複合体が形成されなくなり、その結果、細菌がFOMに対して耐性化する⁶⁾。さらに前セクションで述べたように、FOMはGlpTとUhpTによって菌体内に取り込まれるが、そのいずれか、あるいは両方の遺伝子変異によりFOMの輸送活性が低下した際にも耐性化することが報告されている^{3,4)}。また、GlpTとUhpT発現はそれぞれの制御系因子であるCRP (cyclic AMP receptor protein, もしくは、CAP: catabolite activator proteinとも呼ばれている)とUhpABCによって誘導されるが、*crp*、および*uhpA*、*uhpB*、*uhpC*それぞれの遺伝子変異によってGlpTとUhpTの発現レベルが低下することによりFOM耐性が誘導されることも知られている。CRPの活性はcyclic AMPの量に依存しており、cyclic AMPの生合成に寄与する遺伝子*cyaA*と*ptsI*の遺伝子変異によってもFOMに耐性化することが報告されている⁷⁻¹⁰⁾。

一方で、FOM耐性菌の多くは、FOMの選択圧がない環境下においては感受性菌と比べて生物学的fitnessの点から生存や生育に不利と考えられている¹¹⁾。理由として、FOMの標的であるMurAは生存に必須であり、その遺伝子変異による活性中心付近のアミノ酸置換は細胞壁合成能を低下させる。一方でGlpTとUhpTは、それぞれグリセロール3リン酸とグルコース6リン酸の取り込み輸送体であるため、これらの輸送体の機能が欠失した場合には、細菌は上記の糖を炭素源として利用できない。実験室において、FOMを添加した栄養豊富な培地で単独培養を行った際には、比較的高頻度でFOM耐性クローンを得ることができ一方で、臨床の現場においてFOM耐性株が分離される割合はそれほど多くない¹²⁾。その理由として、キノロン系薬や β -ラクタム系薬と比べてFOMの使用頻度が少ないことが挙げられるが、上記のFOM耐性化に伴うfitness低下も大きな要因であると考えられている。

上記の遺伝子変異に加えて、著者らの研究グループは、インドールとトリメチルアミンNオキシド(TMAO)が、大腸菌のFOM耐性を誘導するとい

う新たな耐性化のメカニズムを明らかにしている^{13,14)}。これらの化合物が存在すると、大腸菌が産生する転写制御因子CpxRとTorRが活性化され、活性化されたCpxRとTorRがGlpTとUhpTの発現を抑制することで、FOMに対する感受性を低下させる。インドールやTMAOは食物中に含まれるトリプトファンやカルニチン、ホスファチジルコリン等を基質として一部の腸内細菌によって生合成されることから、大腸菌が宿主の腸管内において、一過性にFOM耐性化が起こりうる可能性を示唆している。この機構は、遺伝情報や塩基配列の変化を伴わない転写/翻訳レベルでの可逆的な変化であるため、PCR法やシーケンス解析等によって検出することは不可能である。また、本セクションの冒頭で述べた不活化酵素遺伝子の獲得や、MurA、GlpT、UhpTの変異と比べて耐性度の上昇の度合いは小さいが、それ故に細菌にとってfitness低下の代償も小さいと推測される。したがって、ここで述べた一過性の耐性化機構は、臨床の場においてただちに深刻な問題となる可能性は低いが、将来耐性関連因子の遺伝子変異、獲得等複数のリスク因子が重なった場合、予想外にFOM療法の成績を低下させる危険性があり、今後留意する必要があると考えられる。

III. FOMの抗菌活性を増大させる因子

一方で、GlpTとUhpTの発現を増大させることで、FOMが菌体内に取り込まれやすくなり、結果として細菌のFOMに対する感受性が高まることが期待される。Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI)とThe European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)が定めるガイドラインによると、FOMの抗菌活性の評価を行う際には、ミューラーヒントン培地にグルコース6リン酸を添加する。これは、UhpT輸送体の発現がグルコース6リン酸によって誘導されることが理由である¹⁵⁾。グルコース6リン酸は解糖系の中間代謝物であり、宿主細胞が生命活動を行っている限り解糖系は持続的に働いているため、宿主内においてグルコース6リン酸の濃度はある一定以上に保たれていると考えられている。したがって、多かれ少なかれグルコース6リン酸依存的なUhpT輸送体の発現誘導は宿主内で起こっており、*in vitro*での抗菌活性評価試験において、培地にグルコース6リン酸を添加する方法は妥当であると解釈されている。

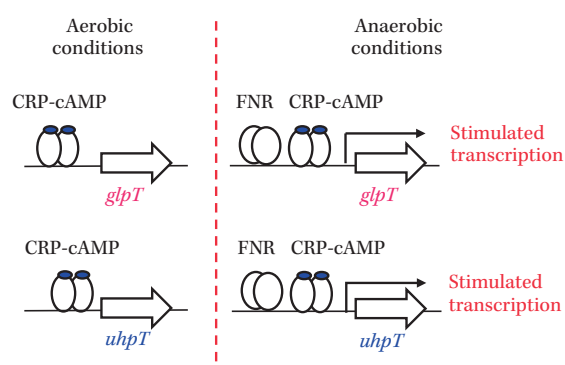


Fig. 3. Mechanism of the increased antimicrobial activity of fosfomycin in anaerobic environments

Under anaerobic conditions, the concentration of the CRP-cAMP complex in the bacteria is increased and FNR is activated, both of which promote transcription of the *glpT* and *uhpT* genes. For these reasons, the antimicrobial activity increases under anaerobic conditions, as fosfomycin is more readily taken up by the bacteria.

一方で、GlpT 輸送体の発現は、GlpR リプレッサーによって発現が抑制されているが、輸送体基質であるグリセロール 3 リン酸存在下では、その発現が脱抑制されることが知られている¹⁶⁾。グリセロール 3 リン酸は、宿主内において解糖系、および糖新生経路の中間代謝物であるジヒドロキシアセトンリン酸から還元されて産生される化合物である。グルコース 6 リン酸同様、GlpT の発現誘導も宿主内で起こりうると考えられている。

キノロン系薬や β -ラクタム系薬、アミノグリコシド系薬を含む多くの抗菌薬は、嫌気環境（低酸素環境）において抗菌活性が弱まるが、FOM は、むしろ嫌気環境においてその抗菌活性が強まるのが以前から知られていた¹⁷⁾。その要因として、大腸菌をモデルとした著者らの研究において、嫌気環境下では細菌の GlpT と UhpT の発現が亢進することを実験的に証明している^{8,18)}。GlpT と UhpT の発現は、上述した CRP に加えて、FNR と呼ばれる嫌気環境でのみ機能する転写制御因子によって誘導される。また、上述したように CRP 活性は、細胞内 cyclic AMP 量に依存する。嫌気環境下では、FNR の活性化とともに、細胞内 cyclic AMP 量が増大することで CRP の活性が増強され、その結果 GlpT と UhpT の発現が亢進し、FOM の取り込み量が増大することで、細菌は本抗菌薬に対して感受性化する (Fig. 3)。大腸菌の感染部位の一つである膀胱にお

いては、酸素濃度が大気中の 1/3 以下のため、微好気環境であると考えられている¹⁹⁾。さらに、大腸菌は尿路感染時に、尿路系上皮細胞内外においてバイオフィームを形成する²⁰⁾。バイオフィームは、細菌の集合体であり、バイオフィームの深部は菌密度が非常に高いため、個々の細菌が利用できる酸素が限られており、嫌気環境であることが知られている。In vitro での検証実験ではあるが、アミノグリコシド系薬やキノロン系薬等の抗菌薬に FOM を添加することで、より効果的にバイオフィーム中の細菌を殺菌できるというエビデンスが示されている²¹⁾。

嫌気環境応答性の転写制御因子である FNR は、大腸菌に限らず腸内細菌目細菌に広く保存されており、さらに non-fermenter である緑膿菌等にもそのホモログ（緑膿菌では ANR と呼ばれている）が存在しているため、嫌気環境下における FOM の抗菌活性増大機構は多くの細菌にも存在していると推定される。実際に著者らは、緑膿菌に対しても、嫌気環境下で ANR の活性化と GlpT の発現増大（尚、緑膿菌は *uhpT* 遺伝子を保持していない）を介して、FOM の抗菌活性が増大することを実験的に証明している²²⁾。また、tobramycin に FOM を併用することで、感染病巣内の緑膿菌のバイオフィームを効果的に除去できうことが期待されている^{23,24)}。

IV. FOM の抗菌活性と耐性化に寄与する新たな因子

著者らの研究グループは、大腸菌において FOM の抗菌活性に寄与する新たな因子の同定を行う目的で、尿路病原性大腸菌の染色体 DNA にトランスポゾンランダムに挿入し、FOM 耐性株のスクリーニングを行った。その結果、前述の *crp* や *cyaA* 遺伝子内部にトランスポゾンが挿入された株が多数分離された一方で、*pta* や *ackA* 遺伝子内部にトランスポゾンが挿入された株を得た²⁵⁾。*pta* と *ackA* は、解糖系で生じたアセチル CoA を酢酸へと分解する発酵経路に関与する遺伝子であることが知られている。Pta はアセチル CoA からアセチルリン酸への、AckA はアセチルリン酸から酢酸への反応を触媒する酵素である。著者らは、*pta* や *ackA* の遺伝子変異が、GlpT の発現レベルを低下させ、その結果として FOM 耐性を誘導することを確認した。さらに著者らは、GlpT の発現を活性化させる因子として Fis 蛋白質を発見し、*pta* と *ackA* の遺伝子

変異がFisの発現量を低下させることも明らかにした。以上の検証から、PtaとAckA、ならびにFisはGlpTの発現と細菌のFOMの取り込み能を下支えする因子であり、これらの遺伝子変異によってFOM耐性を付与されることが示された。

著者らの研究とほぼ同時期に英国の研究グループが、著者らとは異なる実験条件下で、トランスポゾン変異導入法を用いてFOMの抗菌活性に関与する新規遺伝子オペロン *pstSACB* を同定した²⁶⁾。さらに、上記とは別の研究グループが、ランダムプロモーター挿入法により、FOM耐性株として *phn* 遺伝子過剰発現クローンを分離した²⁷⁾。*pstSACB* と *phn* は、それぞれリン酸の取り込み輸送体と Carbon-Phosphorus (C-P) リアーゼ複合体をコードする遺伝子群である。*pstSACB* 内にトランスポゾンが挿入されたことで、FOMに対して感受性が低下したことから、*PstSACB* はFOMの取り込みに関与し、その機能が欠失することでFOMの耐性を誘導するのではないかと当研究グループは考えている。後者は、炭素とリンの間の共有結合を切断する酵素であり、この酵素が過剰産生されることでFOMを分解するのではないかと推測されている。しかしながら、両者の因子が、実際にFOMの取り込み、および分解に寄与しているか否かについては未だ直接的な証拠は提示されていないため、さらなる検証実験が必要とされる。

V. 今後の展望

薬剤耐性菌による感染症が増加、蔓延している反面、これらの薬剤耐性菌に対抗できうる新規抗菌薬の開発は停滞している。このような背景から、代替薬としてFOMのような古いタイプの抗菌薬の価値が見直されている。FOM自体の抗菌活性は、他のグループの抗菌薬と比べて優れているわけではなく、耐性化を引き起こすリスク因子とともに、抗菌活性を高めうる知見を集積することで、これらの情報を元にFOM療法の効果を向上させる治療プロトコルの開発が期待できる。具体的には、本稿でも紹介したFOMの抗菌活性に寄与する因子 (GlpTとUhpT輸送体やその発現を下支えする因子 [Pta, AckA, Fis], およびPstSACB等) の活性もしくは、発現を増大させる一方で、GlpTとUhpT輸送体の発現を低下させる制御系因子 (GlpRやCpxR, TorR等) の働きを抑制できるような薬剤開発や投

与条件の策定が1つの戦略として挙げられる。

近年、次世代シーケンサー等を利用したゲノムワイド解析技術が飛躍的に発展した。このことで、FOMに限らずさまざまな抗菌薬に関して、抗菌活性や耐性化に寄与する新たな因子を検出、同定することが以前と比べて容易になった。今後、最新のゲノムワイド手法を導入することで、抗菌薬を用いたさらなる感染症治療戦略の開発が加速することが期待される。

謝 辞

本総説は、第70回日本化学療法学会東日本支部総会・第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会合同学会の一般演題で発表したものです。本内容の一部は他誌に掲載済みであり、当該論文は引用文献中 (引用文献25) に含まれています。本学会において、発表の機会を与えていただきました総会長の時松一成先生、竹村弘先生、座長の佐藤匠先生に感謝申し上げます。本総説は、日本化学療法学会雑誌編集委員会からご推薦をいただきました。本総説執筆の機会を与えていただきました編集委員会委員長の小林治先生と委員の先生方にこの場を借りて感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Michalopoulos A S, Livaditis I G, Gougoutas V: The revival of fosfomycin. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e732-9
- 2) Brown E D, Vivas E I, Walsh C T, Kolter R: MurA (MurZ), the enzyme that catalyzes the first committed step in peptidoglycan biosynthesis, is essential in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1995; 177: 4194-7
- 3) Argast M, Ludtke D, Silhavy T J, Boos W: A second transport system for sn-glycerol-3-phosphate in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1978; 136: 1070-83
- 4) Kadner R J, Winkler H H: Isolation and characterization of mutations affecting the transport of hexose phosphates in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1973; 113: 895-900
- 5) Silver L L: Fosfomycin: Mechanism and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017; 7
- 6) Kim D H, Lees W J, Kempell K E, Lane W S, Duncan K, Walsh C T: Characterization of a Cys115 to Asp substitution in the *Escherichia coli* cell wall biosynthetic enzyme UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) that confers resistance to inactivation by the antibiotic fosfomycin. *Biochemistry* 1996; 35: 4923-8

- 7) Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, et al: Molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 333-7
- 8) Kurabayashi K, Tanimoto K, Tomita H, Hirakawa H: Cooperative Actions of CRP-cAMP and FNR Increase the Fosfomycin Susceptibility of Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) by Elevating the Expression of *glpT* and *uhpT* under Anaerobic Conditions. *Front Microbiol* 2017; 8: 426
- 9) Cattoir V, Pourbaix A, Magnan M, Chau F, de Lastours V, Felden B, et al: Novel Chromosomal Mutations Responsible for Fosfomycin Resistance in *Escherichia coli*. *Front Microbiol* 2020; 11: 575031
- 10) Ballesterro-Téllez M, Docobo-Pérez F, Portillo-Calderón I, Rodríguez-Martínez J M, Racero L, Ramos-Guelfo M S, et al: Molecular insights into fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1303-9
- 11) Nilsson A I, Berg O G, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson D I: Biological costs and mechanisms of fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2850-8
- 12) Kahlmeter G: The ECO*SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46 (Suppl A): 15-22
- 13) Kurabayashi K, Hirakawa Y, Tanimoto K, Tomita H, Hirakawa H: Role of the CpxAR two-component signal transduction system in control of fosfomycin resistance and carbon substrate uptake. *J Bacteriol* 2014; 196: 248-56
- 14) Kurabayashi K, Hirakawa Y, Tanimoto K, Tomita H, Hirakawa H: Identification of a second two-component signal transduction system that controls fosfomycin tolerance and glycerol-3-phosphate uptake. *J Bacteriol* 2015; 197: 861-71
- 15) Croughs P D, Konijnendijk-de Regt M, Yusuf E: Fosfomycin Susceptibility Testing Using Commercial Agar Dilution Test. *Microbiol Spectr* 2022; 10: e0250421
- 16) Yang B, Gerhardt S G, Larson T J: Action at a distance for glp repressor control of *glpTQ* transcription in *Escherichia coli* K-12. *Mol Microbiol* 1997; 24: 511-21
- 17) Inouye S, Watanabe T, Tsuruoka T, Kitasato I: An increase in the antimicrobial activity in vitro of fosfomycin under anaerobic conditions. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24: 657-66
- 18) Kurabayashi K, Tanimoto K, Fueki S, Tomita H, Hirakawa H: Elevated Expression of GlpT and UhpT via FNR Activation Contributes to Increased Fosfomycin Susceptibility in *Escherichia coli* under Anaerobic Conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 6352-60
- 19) Subashchandrabose S, Hazen T H, Brumbaugh A R, Himpel S D, Smith S N, Ernst R D, et al: Host-specific induction of *Escherichia coli* fitness genes during human urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 18327-32
- 20) Anderson G G, Palermo J J, Schilling J D, Roth R, Heuser J, Hultgren S J: Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science* 2003; 301: 105-7
- 21) Mihailescu R, Furustrand T, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al: High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm *in vitro* and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2547-53
- 22) Hirakawa H, Kurabayashi K, Tanimoto K, Tomita H: Oxygen Limitation Enhances the Antimicrobial Activity of Fosfomycin in *Pseudomonas aeruginosa* Following Overexpression of glpT Which Encodes Glycerol-3-Phosphate/Fosfomycin Symporter. *Front Microbiol* 2018; 9: 1950
- 23) Trapnell B C, McColley S A, Kissner D G, Rolfe M W, Rosen J M, McKevitt M, et al: Fosfomycin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with pseudomonas airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 171-8
- 24) McCaughey G, Gilpin D F, Schneiders T, Hoffman L R, McKevitt M, Elborn J S, et al: Fosfomycin and tobramycin in combination down-regulate nitrate reductase genes *narG* and *narH*, resulting in increased activity against *Pseudomonas aeruginosa* under anaerobic conditions. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5406-14
- 25) Hirakawa H, Takita A, Sato Y, Hiramoto S, Hashimoto Y, Ohshima N, et al: Inactivation of *ackA* and *pta* Genes Reduces GlpT Expression and Susceptibility to Fosfomycin in *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr* 2023; 11: e0506922
- 26) Turner A K, Yasir M, Bastkowski S, Telatin A, Page A J, Charles I G, et al: A genome-wide analysis of *Escherichia coli* responses to fosfomycin using TraDIS-Xpress reveals novel roles for phosphonate degradation and phosphate transport systems. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 3144-51
- 27) Coward C, Dharmalingham G, Abdulle O, Avis T, Beisken S, Breidenstein E, et al: High-density transposon libraries utilising outward-oriented promoters identify mechanisms of action and resistance to antimicrobials. *FEMS Microbiol Lett* 2020; 367: fnaa185

Fosfomycin: Prospects of new ways to combat multidrug-resistant bacteria

Hidetada Hirakawa¹⁾ and Haruyoshi Tomita¹⁾

¹⁾ Department of Bacteriology, Graduate School of Medicine, Gunma University, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma, Japan

The spread of bacterial resistance to quinolones, β -lactams, and other antimicrobials used commonly in healthcare settings has become a major social issue as the rates of resistance to these drugs continue to remain high. In this context, the potential demand for fosfomycin (FOM) is rising again. This is because, in addition to its broad antibacterial spectrum, FOM does not exhibit cross-resistance to other categories of antibacterial agents, including quinolones and β -lactams, and is therefore expected to be a last resort drug against multidrug-resistant bacteria. Furthermore, FOM has stronger antibacterial activity in microaerophilic and anaerobic environments, such as those found inside biofilms and adjacent tissues.

The antibacterial activity of FOM depends on the transport activity and expression levels of the uptake transporters GlpT and UhpT, in addition to those of the inactivating enzyme and target molecule MurA (cell wall synthase). Many research groups, including the authors, have shown that the expression levels of GlpT and UhpT vary depending on various environmental factors, host and bacterial metabolites, regulatory factors, etc. Factors affecting the antimicrobial activity of FOM, including regulators of GlpT and UhpT expression, and their molecular mechanisms, are now being investigated. A better understanding of the factors and molecular mechanisms that influence the antimicrobial activity of FOM, including regulators of GlpT and UhpT expression, is expected to lead to improved treatment protocols to predict the emergence of resistant strains and to enhance the usefulness of this drug.

In this paper, the above findings that have been elucidated to date will be discussed, including the latest research trends.