

No.	22-3055	
研究課題名	種特異的なモデル分子による細菌感染症に対する新たな治療戦略法の開発	
研究代表者	中川 一路（ 京都大学大学院医学研究科・教授 ）	
研究組織	受入教員	津本 浩平（ 東京大学医科学研究所・教授 ）
	分担者	津本浩平（ 疾患プロテオミクスラボラトリー・教授 ）
	分担者	中木戸誠（ 工学系研究科・講師 ）
	分担者	相川知宏（ 京都大学・大学院医学研究科・助教 ）
	分担者	山田尚子（ 京都大学・大学院医学研究科・技術職員 ）

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

細菌感染症は、これまで天然物由来の抗生物質や部分合成された抗菌剤が長年使用されてきた。その効果は非常に大きく、細菌感染症は撲滅するのではないかと言われた時期もあった。ところが近年、病原体における薬剤耐性化や高病原化株の出現が問題となっている。特に、抗生物質については、その作用機序から特定の病原体にのみ作用する薬剤ではなく、菌種によって選択圧が異なるために、不適切な使用による耐性菌の蔓延が世界中で広がっている。また、新規抗菌剤の開発についても、シーズとなる天然物の枯渇やそれに伴う開発費用の増大により、2000年以降、新規のシーズはほとんど見つかってきていない。そのため、既存の薬剤とは異なる作用機序で、耐性株が出現しにくい新規創薬のシーズ開発が望まれている。そこで本研究では、病原細菌の菌種に特異的に進化した遺伝子として、金属獲得系トランスポーター、金属排出系トランスポーター、およびその制御因子を特異的に阻害する薬剤候補を対象にし、新規創薬基盤を開発することを目的とした。

1. ヘム鉄獲得に関わる Shr 機能阻害剤に対する薬剤のスクリーニング

A 群レンサ球菌の Shr に対する機能阻害剤については、Shr の結合に着目したスクリーニングで既に候補化合物を得ている。この化合物候補については A 群レンサ球菌のみに強く増殖阻害効果を引き起こし他菌種には増殖阻害効果が得られているものの、化合物と Shr, Hb の共結晶構造解析が解けないことからこの結合様式は不明であった。そこで、精製された Shr の Hb 結合領域と Shr の Hb 結合領域 (Shr-N1) と Hb との共結晶構造解析の結果および物理化学的性質と結合予測の結果から Shr の Hb 結合領域の近傍領域である Y197, S198, D199, N200 領域にこの低分子阻害剤が結合することで増殖阻害を引き起こしている可能性が示唆された。現在、これらの点変異導入体を作成が終了したため、その詳細なメカニズムについての解析を行っている。

2. Zn 獲得・排出系の変異体作成による金属獲得・排出阻害剤のスクリーニング系の構築

A 群レンサ球菌は、2つの相同な CDF 排出トランスポーター、MntE と CzcD を発現している。これまでの研究で、MntE はマンガン、CzcD は亜鉛を選択的に輸送することが示唆されていたが、MntE 欠損 GAS 株を用いた増殖試験において、MntE が GAS の亜鉛に対する感受性に影響を与える可能性があることが判明した。しかし、MntE は亜鉛の輸送には関与していなかった。また、MntE および CzcD 欠損株は、コバルトに対する金属感受性の上昇を示した (図 1)。さらに GAS の重要な病原因子である連鎖球菌システインプロテアーゼ (SpeB) の成熟とタンパク質分解活性について、これらの金属の関与について解析を行った。亜鉛は CzcD 欠損株の培養上清中の SpeB の成熟とタンパク質分解活性を阻害した。MntE 欠損株ではマンガンによって SpeB の成熟とタンパク質分解活性が阻害された。SpeB 欠損株の宿主に対する病原性は著しく低下したことから、MntE と CzcD を介した GAS の細胞内マンガンおよび亜鉛レベルの維持は、金属に対する抵抗性を付与するだけでなく、その病原性に必須の役割を果たす可能性がある。