

多剤耐性細菌に有効な情報伝達阻害型薬剤の開発

Development of antibiotics targeting signal transduction of multi-drug resistant pathogens

研究分野

Department

生体分子反応科学
Biomolecular Science and Reaction

研究者

Researcher

岡島俊英 内海龍太郎
T. Okajima R. Utsumi

キーワード

Keyword

多剤耐性菌、二成分情報伝達系、ヒスチジンキナーゼ
multi-drug resistant bacteria, two-component signal transduction system, histidine kinase

応用分野

Application

多剤耐性菌感染症治療薬、新規抗生物質
drug for infection of multi-drug resistant bacteria, novel antibiotics

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

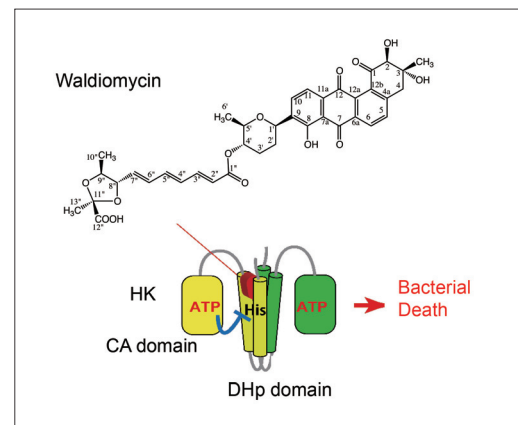
既存の複数抗生物質が効かない多剤耐性菌の院内感染あるいは市中での蔓延は、公衆衛生上の大きな問題となっています。これまでの抗生物質が改良されても、新たな耐性菌が直ちに出現する状況にあり、新しいコンセプトによる抗生物質の開発が望まれています。

概要・特徴

細菌の情報伝達系を阻害することによってMRSAやVREなどの多剤耐性菌にも抗菌作用を示す新規な薬剤を開発することに成功しました。

技術内容

細菌の主要な環境応答システムである二成分情報伝達系(TCS)は、細胞膜に存在するヒスチジンキナーゼ(HK)と転写因子レスポンスレギュレーター(RR)から構成されています。HKは環境シグナルにตอบสนองして、自己のHis残基をリン酸化し、そのリン酸基をRRへ転移します。リン酸化RRは遺伝子発現を制御し、各種の重要な生理過程に関与します。TCSはヒト細胞に存在せず、動植物病原菌の病原性、増殖、薬剤耐性等にも関与するため、抗菌薬の新規かつ重要な標的と考えられています。これまでに我々はHKに特異的に作用する阻害剤を放線菌から発見し、特許化している。そのひとつwaldiomycinは、HKの自己リン酸化部位周辺の保存領域に対して特異的に結合します。その結果、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)やVRE(バンコマイシン耐性腸球菌)等の多剤耐性菌の情報伝達を阻害して、抗菌作用を示します。



社会への影響・期待される効果

Waldiomycinは広範なTCSを同時に阻害するため、抗菌特性を示すばかりでなく、同時に薬剤耐性や病原性も抑え込むマルチな機能性をもつ次世代型抗菌薬のリードとなり得ます。

【論文 Paper】

- [1] 化学と生物 57 (2019) 416-427
- [2] J. Antibiot. (Tokyo) 70 (2017) 251-258
- [3] J. Gen. Appl. Microbiol. 63 (2017) 212-221
- [4] J. Antibiot. (Tokyo). 66 (2013) 459-64

【特許 Patent】

- [1] 特許第5686981号