

多剤耐性細菌の情報伝達を阻害する新規抗菌薬の開発

Development of novel 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

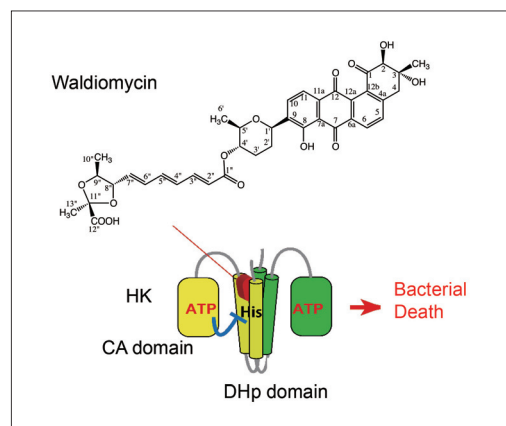
既存の複数抗生物質が効かない多剤耐性菌の院内感染あるいは市中での蔓延は、公衆衛生上の大きな問題となっています。これまでの抗生物質が改良されても、新たな耐性菌が直ちに出現する状況にあり、新しいコンセプトによる抗生物質の開発が望まれています。

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などの多剤耐性病原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。さらに、病原性と薬剤耐性を抑え込む次世代の機能性を目指しています。

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は環境シグナルに反応して、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、特許化しています。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、多剤耐性菌にも抗菌作用を示すことを明らかにしました。さらに、この特性を模倣し、合成した低分子化合物においても実現することにも成功しました。病原性、薬剤耐性に関わるHKを標的とすることで、病原性と薬剤耐性を抑え込む次世代型抗菌薬の開発を目指しています。



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シードとなり得ます。

【論文 Paper】

- [1] 化学と生物62 (2024) 480-489
 [2] J. Antibiot. (Tokyo) 77 (2024) 522-532
 [3] Biomolecules 12 (2022) 1321-1321
 [4] Anal. Biochem. 600 (2020) 113765-113765

- [5] 化学と生物57 (2019) 416-427
 [6] J. Antibiot. (Tokyo) 70 (2017) 251-258
 [7] J. Gen. Appl. Microbiol. 63 (2017) 212-221
 [8] J. Antibiot. (Tokyo). 66 (2013) 459-64

【特許 Patent】 [1] 特許第5686981号