

多剤耐性菌感染症を克服するための創薬研究

Drug Discovery to Overcome Multidrug-Resistant Bacterial Infections

研究分野

Department

生体分子制御科学
Biomolecular Science and Regulation

研究者

Researcher

西野邦彦 山崎聖司
K. Nishino S. Yamasaki
西野美都子
M. Nishino

キーワード

Keyword

多剤耐性、化学療法、細菌感染症
multidrug resistance, chemotherapy, bacterial infection

応用分野

Application

感染症治療
treatment of infection

研究開発段階

基礎

実用化準備

応用化

背景

世界中で抗菌薬で治療することができない薬剤耐性菌による感染症が問題となっている。薬剤排出ポンプは抗菌薬を細菌の中から外へ排出することで、細菌多剤耐性化に関与しています。

概要・特徴

私達の研究室では、抗菌薬を効かせなくする病原細菌について、薬剤排出ポンプの機能と制御機構に着目し、細菌の適応能力を明らかにした上で、新たな感染症治療戦略の開発に取り組んでいます。

技術内容

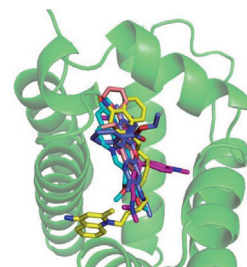
ポストゲノム解析を駆使して、これまでに細菌ゲノムに潜む数多くの薬剤排出ポンプと、その制御ネットワークを同定してきました。これらの同定された因子は、多剤耐性を克服する新たな薬のターゲットとして期待されています。さらには、病原性発現と多剤耐性の両方に関与する制御因子の構造を明らかにしました。薬剤排出ポンプや制御因子に対する阻害剤を用いることによって病原性を軽減させながら、細菌の多剤耐性化を抑制する新たな感染症治療が可能になります。

社会への影響・期待される効果

- 世界中で問題となっている多剤耐性菌感染症の克服
- 感染症新規治療戦略の確立

【論文 Paper】

- [1] Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 100 (2024) 57-67. Changes in the expression of mexB, mexY, and oprD in clinical Pseudomonas aeruginosa isolates.
- [2] Front. Microbiol. 14 (2023) 954304. Investigating multidrug efflux pumps associated with fatty acid salt resistance in Escherichia coli.
- [3] J. Biol. Chem. 299 (2023) 104892. Functional and structural characterization of Streptococcus pneumoniae pyruvate kinase involved in fosfomycin resistance.
- [4] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e00672-22. Spatial Characteristics of the Efflux Pump MexB Determine Inhibitor Binding.
- [5] Front. Microbiol. 13 (2022) 839718. Identification of Bacterial Drug-Resistant Cells by the Convolutional Neural Network in Transmission Electron Microscope Images.
- [6] Antimicrob. Agents Chemother. 66 (2022) e02392-21. Proximal Binding Pocket Arg717 Substitutions in Escherichia coli AcrB Cause Clinically Relevant Divergencies in Resistance Profiles.
- [7] Front. Microbiol. 11 (2020) 581571. Identification of Genetic Variants via Bacterial Respiration Gas Analysis.
- [8] Commun. Biol. 2 (2019) 340. Phylogenetic and Functional Characterisation of the H. influenzae multidrug efflux pump AcrB.
- [9] Nature Commun. 9 (2018) 124. Multiple Entry Pathways within the Efflux Transporter AcrB Contribute to Multidrug Recognition.
- [10] Nature Commun. 4 (2013) 2078. The Crystal Structure of Multidrug-Resistance Regulator RamR with Multiple Drugs.
- [11] Nature 500 (2013) 102-106. Structural Basis for the Inhibition of Bacterial Multidrug Exporters.
- [12] Nature 480 (2011) 565-569. Structures of the Multidrug Exporter AcrB Reveal a Proximal Multisite Drug-Binding Pocket.
- [13] Mol. Microbiol. 59 (2006) 126-141. Virulence and Drug Resistance Roles of Multidrug Efflux Systems of Salmonella enterica Serovar Typhimurium.
- [14] Science 307 (2005) 864. Bacterial Multidrug Exporters: Insights into Acquisition of MDR.



薬剤排出ポンプ制御因子による抗菌薬認識