



研究所 分子薬理部 部長

新谷 泰範 (Yasunori Shintani)

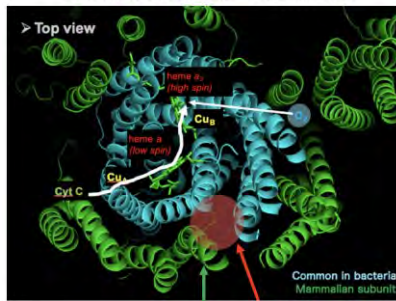
## 研究の背景・目的

薬剤耐性(AMR: Antimicrobial resistance) 対策が加速しているにもかかわらず、直近6年間で患者数が増加している病原菌は複数存在し、新規治療法の開発が急務である。生命生存に必須機構である呼吸鎖・エネルギー産生機構を標的とし、標的酵素の原核/真核生物の構造差異に着目し、標的病原菌酵素に特異的なアロステリック阻害剤の創出を可能とする手法を独自に開発した。本手法を用いて薬剤耐性菌に有効な抗菌剤の開発を目的とする。

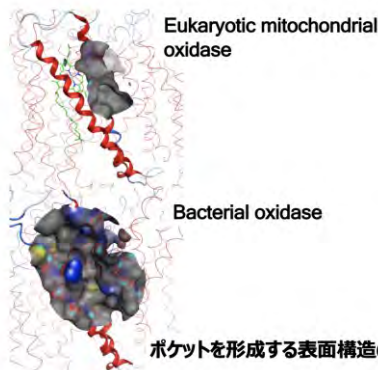
## 研究内容

独自に見出したミトコドリア呼吸鎖複合体IV(Cytochrome c oxidase: CcO)のアロステリック阻害剤の結合部位をX線結晶構造解析で明らかにした。結合部位を構成するポケットは真核生物に特異的なヘリックスの有無により、原核生物と真核生物で大きく異なる。化合物結合部位は基質結合部位とは異なるアロステリック阻害部位であり、その配列保存性は種間で高くないため、比較的狭いスペクトルの新規抗菌剤の開発が可能となることを見出した。CcO阻害剤の類縁体からドッキングシミュレーションで当該部位に結合する可能性の高い化合物を選出したカスタムライブラリを作成し、標的菌種の呼吸鎖酵素特異的なアロステリック阻害剤の抽出、コンセプト検証に成功している。特に世界的に問題となっているセフトリアキソン耐性淋菌に有効なヒット化合物を取得している。

スタートは独自に見出したミトコドリアチトクロムCオキシダーゼの阻害剤



真核生物のみに存在するヘリックス



→ミトコドリアチトクロムCオキシダーゼの阻害剤から原核生物特異的な阻害剤を創出する

- ・ 薬剤耐性菌の臨床分離株について検証済み
- ・ 標的酵素の欠損株作成済み

## 期待される効果・応用分野

- ・ 新規メカニズム・標的による1st in classの抗菌剤
- ・ 薬剤耐性淋菌・緑膿菌の標的酵素に対するヒット化合物を既に取得
- ・ 淋菌、緑膿菌以外にも同様の戦略でアロステリック阻害剤を見出すことが可能

## 特許・共同研究等

秘密保持契約を締結の上、詳細な情報、タンパク質名称の開示可能。

## 産連本部から一言

薬剤耐性淋菌、緑膿菌に対する抗菌剤の開発をScopeとしている企業との共同研究を求めています。