

## 耐性菌異物排出ポンプに着目した新規治療薬の開発

山崎 聖司

大阪大学 産業科学研究所 生体分子制御科学研究分野

大阪大学大学院 薬学研究科 細胞生物学研究分野

専門分野・キーワード：薬剤耐性菌、抗菌薬、薬剤排出ポンプ



自己紹介：ヒトに有用な菌・害を為す菌を同時に考慮し、全細菌とうまく共生・共存するための新学問「細菌共存学」の開拓を進めています。今年、「細菌共存学研究会」を立ち上げましたので、興味を持たれた方は、ぜひ声をかけていただければと思います。

【目的】近年、様々な抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌が出現し、臨床現場で問題となっている。その主原因として、菌体内から菌体外へ多様な化合物（抗菌薬を含む）を排出する細菌異物排出ポンプが注目されているが、未だに臨床的に有効な阻害剤はない。研究用阻害剤 ABI-PP は、大腸菌ポンプ AcrB・緑膿菌ポンプ MexB を阻害できるが、多剤耐性緑膿菌（MDRP）のもう1つの有力な原因である緑膿菌ポンプ MexY を全く阻害できず、MDRP 感染症の治療薬にはならなかった。2011年、発表者は、薬剤はポンプ内部の近位・遠位ポケットを順に通過して排出されるという「蠕動機構」を解明した (*Nature* 480, 565-569, 2011)。本研究では、ABI-PP の阻害機構を解析し MexY に効かない原因を調べ、得られた構造情報を利用して新規阻害剤の探索・合成を行い、世界初の MDRP 治療薬の開発を目指した。

【結果】AcrB・MexB と ABI-PP との共結晶解析の結果、遠位ポケット内部に阻害剤結合ピットの存在が示唆された。基質薬剤とは異なり、ABI-PP はポンプで全く排出されなかったことから、当ピットに強く結合してポンプの蠕動機構を抑制していることが示された。また、AcrB・MexB のピットにある Phe (F) が、MexY では Trp (W) に置き換わっており、その大きな側鎖による立体障害で ABI-PP が結合できなくなっていると考えられた。実際に、AcrB\_F178W 変異体は ABI-PP の阻害を受けなくなり、MexY\_W177F 変異体は逆に阻害されるようになった結果は、この推定を裏付けるものであった (*Nature* 500, 102-106, 2013)。続いて、得られた構造情報をもとに、MexY の Trp (W) 立体障害を回避できる形の化合物の探索・新規合成を行った。その結果、実際に MexB・MexY 両ポンプを阻害できる新規化合物が複数見付き、臨床分離 MDRP 株への効果も確認することができた。

【考察】以上より、ABI-PP への感受性は、ピットのわずかな立体障害で決まることが示された。この立体障害を回避する誘導体を設計することで、MexY を含めた広域ポンプ阻害剤の開発が可能となった。ポンプ阻害剤には抗菌作用がなく、新たに耐性菌が出現する可能性は非常に低いと考えられており、耐性菌克服の切り札として期待されている。実用化に成功すれば、耐性菌の蔓延で治療に使えなくなっていた多くの抗菌薬が再び使用可能となり、感染症治療の幅が飛躍的に広がると考えている。