

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 治療効果を指向した新規抗菌薬の創出

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

せきみず かずひさ  
関水 和久

研究課題番号：15H05783 研究者番号：90126095

研究分野：環境・衛生系薬学

キーワード：微生物・感染症学、病原性

#### 【研究の背景・目的】

多剤耐性菌に対抗するために、治療効果を示す新規感染症治療薬の開発が必要とされている。一方、従来の試験管内での探索は限界を迎えており、近年、新しいメカニズムをもつ抗菌薬の上市は極めて限られてきている。その原因の一つとして、病原性細菌の振る舞いが、試験管内と宿主内では全く異なることが挙げられる。そこで本研究では、新たな抗菌薬の標的として、宿主内での生存、及び病原性の発揮に必要な遺伝子産物を着目する。そのために、我々が確立した手法により、宿主環境下で病原性細菌の増殖や病原性の発揮に必要な遺伝子を同定する。これらの結果を基に、阻害薬の探索系を構築し、実際に新しいメカニズムに基づく新規抗菌薬の創出法を確立することで、これまで試験管内での評価が中心であった感染症治療薬の開発手法の革新を目指す。また、これらの解析により病原性細菌の発揮機構を明らかにすると共に、新規標的に対する抗菌薬の開発することを目的とする。

#### 【研究の方法】

##### 1. カイコを用いた病原性遺伝子の探索

研究代表者がこれまで確立してきた、カイコの細菌感染モデルを用いて、病原性細菌の機能未知遺伝子の破壊株の病原性を探索する。この探索によって同定されて遺伝子に加え、宿主内における病原性細菌の網羅的遺伝子発現解析手法により、発現量が試験管内とは異なっている遺伝子にも着目し、マウスモデルにおける病原性の評価を実施する。

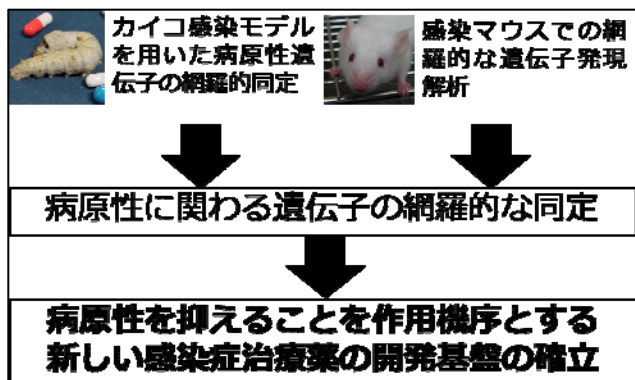


図1 本研究のスキーム

##### 2. 新規抗菌薬の探索法の確立

1で同定された新規病原性遺伝子に対して、生化学的なアッセイ法を確立し、その機能を理解する。また、確立したアッセイ系を利用して、阻害剤の探索を実施する。

#### 【期待される成果と意義】

##### 1. 病原性発揮機構の理解

本研究課題で遂行する網羅的な解析により、新規病原性遺伝子の同定ができる。また、同定した新規病原性遺伝子について機能解析の生化学的な解析による理解や、病原性遺伝子発現ネットワークの理解が進むことにより、病原性細菌の宿主に対する病原性の発揮機構を明らかにすることができる。

##### 2. 新しい抗菌薬への応用

本研究の遂行で明らかになった、宿主での生存に必要な新規病原性遺伝子産物が創薬の標的として提案できる。また、得られた阻害薬については抗菌薬のシード化合物として有用である。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hamamoto H, Urai M, Ishii K, Yasukawa J, Paudel A, Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamase K, Katsu T, Su J, Adachi T, Uchida R, Tomoda H, Yamada M, Souma M, Kurihara H, Inoue M, Sekimizu K: *Nat Chem Biol*, 11, 127-133, 2015
- Kaito C, Saito Y, Ikuo M, Omae Y, Mao H, Nagano G, Fujiyuki T, Numata S, Han X, Obata K, Hasegawa S, Yamaguchi H, Inokuchi K, Ito T, Hiramatsu K, Sekimizu K: *PLoS Pathog*, 9, e1003269, 2013
- Kaito C, Kurokawa K, Matsumoto Y, Terao Y, Kawabata S, Hamada S, Sekimizu K: *Mol Microbiol*, 56, 934-944, 2005

#### 【研究期間と研究経費】

平成27年度～31年度 154,500千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~bisei/>