

次世代感染症治療薬を科学する

¹ 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 生物プロセス専攻

○和地 正明¹

感染症の化学療法において薬剤耐性菌の出現が大きな問題となっている。薬剤耐性菌の蔓延に対抗するための方策として、既存の抗生物質をいかに有効に使うか、薬剤耐性機構の阻害剤の開発、新規標的の探索などがあげられるであろう。これまでの抗菌剤はほとんどが高分子生合成過程を標的としたものである。抗生物質販売高上位を見てみても、 β -lactam 系 2 種 (ペプチドグリカン合成)、macrolide 系 2 種 (タンパク質合成)、fluoroquinolone 系 2 種 (DNA 合成) となっている。我々は新規標的を有する薬剤の取得を目指して、細菌の無核細胞の放出を指標にしたスクリーニング系を構築した。これまでに、細菌のアクチン様細胞骨格タンパク質 MreB の特異的阻害剤 A22 や、ポルフィリン合成の初発段階であるポルフォビリノーゲン合成酵素 (PBGS) を阻害するアラレマイシンを発見した。この系は新規標的を有する薬剤の探索に有効であると思われる。本発表では、アラレマイシンの作用機構の解析と誘導体の合成について紹介したい。アラレマイシンは、ポルフィリン合成の前駆体である 5-アミノレブリン酸 (ALA) と類似の構造を有している (図)。2 分子の ALA が PBGS の作用により縮合しポルフォビリノーゲンとなる。アラレマイシンは、緑膿菌 PBGS を $K_i=1.3$ mM で阻害した。さらに PBGS - アラレマイシン複合体の結晶構造解析の結果、アラレマイシンの 4 位の C=O と ALA 結合部位のひとつの Lys-260 がシッフ塩基を形成し、7 位の C=O がもうひとつの ALA 結合部位である Lys-205 と水素結合を形成していることが判明した。つまり PBGS の 2 つの ALA 結合部位を、アラレマイシンは 1 分子でブロックしていたのである。このような阻害様式をもつ PBGS 阻害剤はこれまでに知られておらず、ユニークな阻害剤であるといえる。様々な誘導体を合成したところ、8 位を CF_3 基に置換した誘導体が約 100 倍強い活性を示した。アラレマイシンをリードとした薬剤の開発が有望であると思われる。

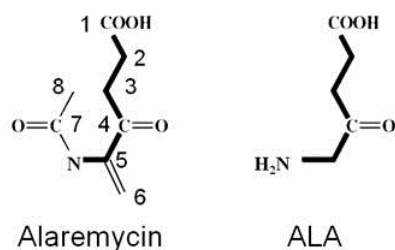


図 アラレマイシンとALAの構造