

## 耐性菌克服に寄与する薬剤排出ポンプ阻害剤の結合部位の包括的解析

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

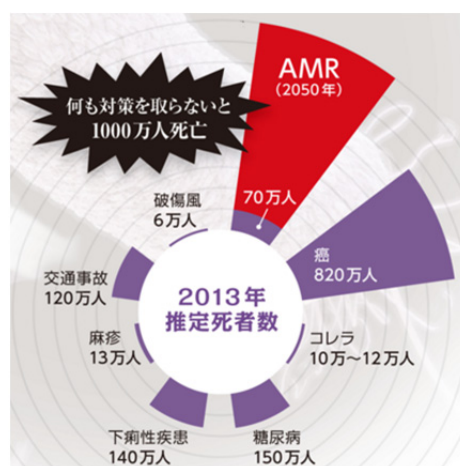
専門分野・キーワード：薬剤耐性菌、抗菌薬、薬剤排出ポンプ



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。

### 【要旨】

近年、細菌の多剤耐性化が問題視されており、将来、耐性菌感染症が人類の主要な死因になることが危惧されている（右図）。細菌の薬剤耐性化機構の一つに薬剤排出ポンプがあり、緑膿菌では MexB や MexY といったポンプが耐性化に寄与している。これらのポンプの機能を阻害する物質もいくつか見つかっており、そのうちの1つであるピリドピリミジン誘導体 ABI-PP は、MexB は阻害するが MexY は阻害できない。本研究では、実用的な阻害剤の開発に向け、MexB と ABI-PP の結合様式を解析した。



出典：英政府 2014

翻訳：日経メディカル 2016

X線結晶構造解析で得られた情報をもとに、阻害剤がどのように MexB に作用しているのかを構造面から分析した。また、結合に影響すると思われる阻害剤ピットの領域に、嵩高いアミノ酸を導入した MexB 変異株を多数構築し、適切な濃度の抗菌薬・阻害剤存在下で培養することで、各細菌の増殖曲線を測定した。

その結果、阻害剤ピットのアミノ酸 Ile277、Val612、Ala279、Val139 をトリプトファンに変化させると、阻害剤が全く効かなくなることを明らかにした。一方、他のポンプ(大腸菌 AcrB 等)では、阻害剤の効果を抑制する変異箇所は異なっていた。これらの結果から、阻害剤の結合に関しては、特定部位のアミノ酸のみが重要なのではなく、阻害剤結合ピット全体の構造および空間が重要であることが明らかとなった。