

薬剤耐性菌にも効果がある抗生物質の設計指針を提案

～薬剤耐性菌に対抗できる「最後の砦」となる抗生物質開発の進展に期待～

北海道大学大学院薬学研究院の市川 聡教授及びデューク大学（アメリカ）の Seok-Yong Lee 准教授らの共同研究グループは、薬剤耐性菌にも効果がある天然有機化合物と標的酵素の網羅的な複合体構造解析に成功しました。

細菌感染症の治療に使われる抗生物質は、これまで多くの命を救ってきました。しかし、抗生物質の使用には、抗生物質に耐性をもつ薬剤耐性菌の出現が伴うため、創薬の歴史は、薬剤と薬剤耐性菌の「イタチごっこ」であるといえます。薬剤耐性菌の蔓延は地球規模の深刻な問題であり、薬剤耐性菌にも有効な「最後の砦」となる抗生物質の開発が急務です。

細菌の細胞壁であるペプチドグリカンの生合成に関与する **MraY** と呼ばれる酵素は、薬剤耐性菌に対抗する新しい抗生物質を開発する上で注目されています。自然からは、この **MraY** を強力に阻害する天然有機化合物が複数単離されています。

今回、市川教授らの共同研究グループは、化学合成した天然物誘導体群が **MraY** と結合している複合体の三次元構造の解析を行い、その結果、**MraY** 阻害化合物の論理的・合理的な設計指針となる「バーコードシステム」を提案しました。これにより、複合体構造に基づいた薬剤設計が可能となり、薬剤耐性菌に対抗できる「最後の砦」となる抗生物質の開発が期待されます。

なお、本研究成果は、2019年7月2日（火）公開の *Nature Communications* 誌に掲載されました。

【背景】

細菌の細胞壁であるペプチドグリカンの生合成は、抗生物質を開発する上で良いターゲットとして知られており、これまでにペニシリンなどのβ-ラクタム系抗生物質やバンコマイシン等が開発されてきました。しかし、現在ではこれらの抗生物質が効かない薬剤耐性菌の出現が深刻な問題となっており、世界中で何百万もの人々の命を奪っています。薬剤耐性菌に対抗すべく、新しい作用機序を持つ抗生物質の開発は急務です。近年では、ペプチドグリカンの前駆体であるリピド I を合成する酵素 **MraY**（すべての細菌の生育に必須な酵素）が、抗生物質開発の新たなターゲットとして期待されています。

自然からは、この **MraY** を強力に阻害する天然有機化合物が複数単離されています。これらの化合物の構造は、ウリジン部分を共通構造として有する一方で、その他の構造は大き

く異なっています。

これらの化合物がどのように **MraY** と相互作用しているか、今後どのように「薬らしく」分子を変換すればよいかはよくわかっていませんでした。

【研究手法】

まず、これまでに化学合成した 3 つの **MraY** 阻害天然有機化合物（もしくはその誘導体）の **MraY** 阻害様式を解明すべく、網羅的な複合体構造解析に取り組みました。膜貫通型酵素である **MraY** の X 線結晶構造解析は困難でしたが、これまでに市川教授らの共同研究グループは、ムライマイシン D2 (MRY D2) と好熱菌である *Aquifex aeolicus* 由来の **MraY** の複合体を X 線結晶構造解析することに世界で初めて成功しています (*Nature* 2016, 533, 557)。今回、同様な条件で他の複合体の結晶を得ようと試みましたが、残念ながら結晶を得る事はできませんでした。

そこで、リヤマ (*Llama, Lama glama*) に対し **MraYAA** を投与し、生成した複数の **MraY** に対する単鎖抗体（ナノボディ）を解析することで約 60 種のナノボディを得ました。この中から結晶化に適した 3 種のナノボディを用いたところ、3 つの **MraY** 阻害天然有機化合物との共結晶化に成功し、得られた結晶の X 線結晶構造解析を行うことが出来ました (図 1 左)。

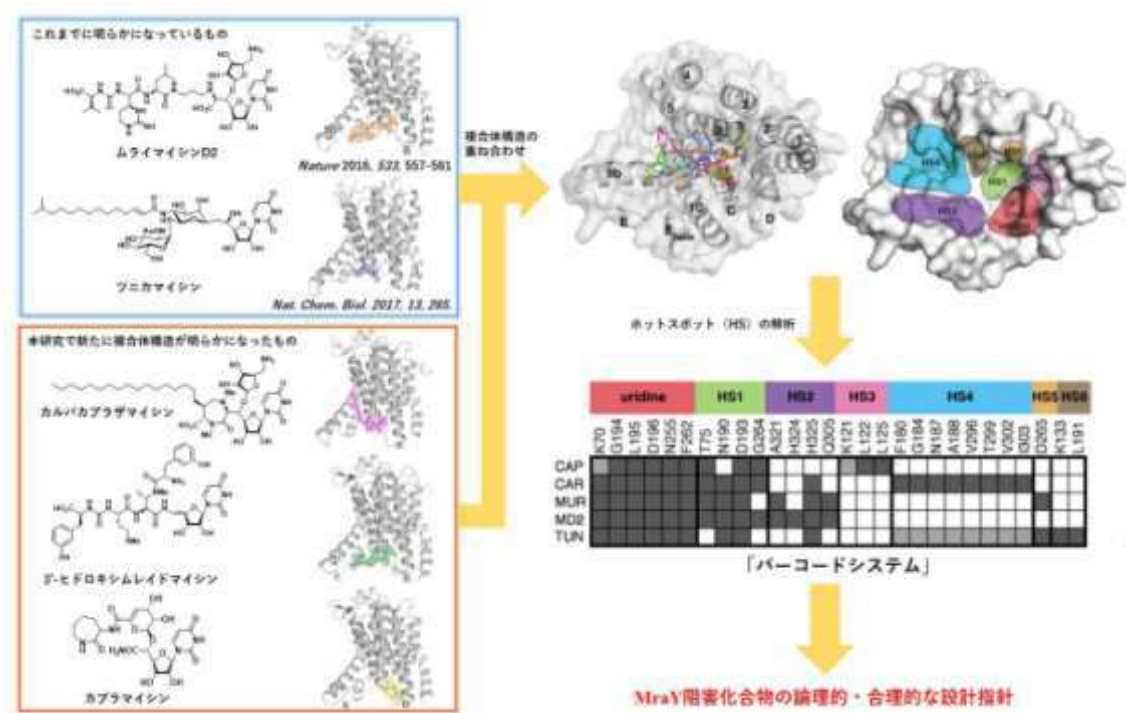


図 1.

(左) 共結晶化に成功した *MraY* 阻害天然有機化合物の結晶の X 線結晶構造解析結果。
(右) *MraY* 阻害化合物の論理的・合理的な設計指針となる「バーコードシステム」。

【研究成果】

構造解析の結果、すべての化合物に共通するウリジン部は、同一の結合ポケットに結合していましたが、その他の部位では異なる相互作用を形成していることがわかりました。これらの特徴的な部位をそれぞれホットスポット (HS) と定義して、ウリジン隣接, TM9b/ループ E, カプロラクタム結合, 疎水性, Mg²⁺結合及びツニカマイシン結合ポケットそれぞれを HS1-6 と命名しました。さらに、化合物が 6 つの HS を含む残基と形成する相互作用の分析を行った結果、*MraY* 阻害化合物の論理的・合理的な設計指針となる「バーコードシステム」を提案しました (図 1 右)。

この分析から、HS1 への結合に加えて、各阻害剤が少なくとも 2 つの HS と相互作用しなければならないことが明らかになりました。例えば、カプラマイシンは例外的に HS1 及び HS3 と結合しますが、ツニカマイシンは HS4 及び HS5 に結合し、他の化合物には見られない HS6 において水素結合を形成するという、他の化合物とは異なる HS 結合プロファイルを有していることがわかりました。

これらの知見は、*MraY* 阻害天然有機化合物の網羅的な構造解析により初めて明らかになりました。

【今後への期待】

MraY 阻害化合物の論理的・合理的な設計指針となる「バーコードシステム」を活用することで、複合体構造に基づいた薬剤設計が可能となり、薬剤耐性菌に対抗できる「最後の砦」となる抗生物質の開発が期待されます。

(日文新聞发布全文 https://www.hokudai.ac.jp/news/190703_pr.pdf)

文：JST 客观日本编辑部翻译整理