

222 新奇抗菌薬を開発するモダリティの創出	金 玫秀
------------------------	------

【目的】 サルモネラ菌や赤痢菌に代表される腸管病原細菌は、飲食物により宿主の体内に侵入し、腸管の粘膜上皮細胞を足場に感染を拡大する。これら病原細菌による腸管感染症の治療は抗生剤に依存しているが、近年、既存の抗生剤に対する多剤耐性菌の増加、ワクチンの不在に加え、抗生剤による副作用が重大な問題になっている。既存の抗生剤は、細菌細胞壁の合成、転写反応に対する阻害剤など、病原細菌にも常在菌にも効き、細菌全般を殺傷する結果、腸内細菌叢を破壊する薬剤が多い。また、破壊された細菌から出てくる内・外毒素は溶血性尿毒症などを引き起こして、病態を悪化させ、死亡に至る場合も多い。そのため、1. 既存抗生剤とは作用機序が違い、多剤耐性菌にも効く、2. 病原細菌のみに効き、常在菌や宿主（ヒト）には作用しない、全く新奇の細菌感染治療薬が世界的に求められている。そこで、本研究では広範な腸管病原細菌に対しての、既存の抗生物質とは異なる新奇抗菌薬の開発を究極の目的として、病原細菌の病原因子の機能阻害剤の開発を進めた。幅広い腸管病原細菌に保存されている病原因子（OspE）とその宿主相互作用分子 Integrin linked kinase（ILK）に注目し、1. OspE による ILK の制御メカニズムを明らかにし、2. OspE と ILK の結合を制御する新しい化合物の創出を目指す。

【方法】 均一系時間分解蛍光エネルギー転移測定法を用いて、OspE と ILK の相互作用を定量的に検出できるアッセイ系を確立した。さらに、OspE と ILK の構造解析のために大腸菌や細胞から蛋白質を精製し、結晶化を行った。

【結果】 OspE による ILK の制御メカニズムを解明するために、OspE と ILK の立体構造解析を行った。さらに、均一系時間分解蛍光エネルギー転移測定法を用いて、OspE と ILK の結合を定量的に解析した。

抗生物質に代替となる新しい治療薬の開発～概略図

