

■研究課題名

環境調和を考慮した細菌情報伝達阻害型薬剤の開発

■研究目的

細菌の情報伝達（TCS：two-component system）はセンサーキナーゼ（HK：histidine kinase）とレスポンスレギュレーター（RR：response regulator）によって、構成されている。種々の病原菌の病原性や増殖はHK-RR間のリン酸化やリン酸基転移反応によって、制御されている。本研究の目的は、病原性や増殖を制御するHK、RR阻害剤のリード化合物を探索し、各種病原菌の病原性抑制剤や新規抗生物質を開発することである。

■研究項目 実施体制（◎は技術コーディネーター）

- ① 選択的情報伝達阻害剤開発法を用いた環境調和型薬剤の開発
（◎内海龍太郎／近畿大学農学部）
- ② 土壌微生物の生産する細菌情報伝達阻害剤の評価と開発
（五十嵐雅之／微生物化学研究会微生物化学研究センター）
- ③ 情報伝達阻害剤の作用機構解析と細菌情報ネットワークの立体構造解析
（岡島俊英／大阪大学産業科学研究所）
- ④ セルコンピケム技術による細菌情報伝達阻害剤の開発
（三沢典彦／石川県立大学生物資源工学研究所）
- ⑤ ショウガ由来細菌情報伝達阻害剤の生産と機能性材料への応用
（田中康雄／大洋香料株式会社）



内海龍太郎

■研究内容・主要な成果

- ① 白菜軟腐病菌（*Erwinia carotovora*）の病原性を制御するPehS（HK）阻害剤（signermycin B）はその病原性因子であるペクチナーゼの生産を抑制して、その病害防除効果を示した。Signermycin Bは白菜軟腐病菌の増殖を阻害しないで、病原性のみを抑制する環境調和型の細菌情報伝達阻害型薬剤である。
- ② イネ苗立枯細菌病菌（*Burkholderia plantarii*）の病原毒素、トロポロン生産抑制剤として、MM326-95F4（特許出願予定）が*B. plantarii*の増殖を阻害しないで、トロポロン生産を抑制し、その病徴抑制効果を示した。
- ③ signermycin B、walkmycin C、MK844-mF10は増殖必須なHK（WalK）阻害剤として、walrycin BはRR（WalR）阻害剤として、MRSA等の多剤耐性菌にも有効な新規抗生物質のリード化合物として開発された。
- ④ う蝕菌（*Streptococcus mutans*）のバイオフィルム阻害剤として、alloaromadendrene（セスキテルペン）が見出された。

■今後の展開・見込まれる波及効果

Signermycin Bは、HKを有する細菌に対して、様々な効果を及ぼす多機能な抗生物質として活用される。主として、白菜軟腐病の病害防除剤として、優れた防除効果が期待される。一方MRSA等の多剤耐性細菌には、その細胞分裂に必要な働きをするHK（WalK）を阻害し、その増殖を止める新規抗生物質として活用される。すでに、本剤は特許出願（国内外）済みで、本薬剤をリードにして、より有効な医薬・農薬品の開発が可能である。signermycin Bと同様のコンセプトで、開発されたイネ苗立枯細菌病菌の毒素生産抑制剤MM326-95F4は、きわめて効果的に、その病原性のみを抑制することが可能である。また、alloaromadendreneの*S. mutans*に対するスクロース依存性のバイオフィルム形成抑制効果の応用開発も期待される。これらの成果によって、細菌情報伝達機構を標的にした分子標的剤の開発は、従来とは異なる革新的なコンセプトに基づいた抗生物質開発が可能であることを示した。

■公表した主な特許・論文

- ① PCT/JP2008/065196：新規化合物シグナマイシン、その製造方法、及びその用途：（財）微生物化学研究会、近畿大学
- ② 特願2009-230384：レスポンスレギュレーターWalRを標的とする新規抗菌剤：近畿大学
- ③ 特願2010-12418：バイオフィルム形成阻害剤：大洋香料（株）、近畿大学
- ④ T. Okajima, A. Doi, R. Utsumi *et al.*: Response regulator YycF essential for bacterial growth: X-ray crystal structure of the DNA binding domain and its PhoB-like DNA recognition motif. *FEBS Lett.* 582: 3434-3438 (2008)
- ⑤ F. Yu, S. Okamoto, N. Misawa, R. Utsumi *et al.*: Molecular cloning and functional characterization of α -humulene synthase, a possible key enzyme of zerumbone biosynthesis in shampoo ginger. *Planta* 227: 1291-1299 (2008)
- ⑥ Y. Gotoh, Y. Eguchi, R. Utsumi *et al.*: Two-component signal transduction as potential drug targets in pathogenic bacteria. *Curr. Opin. Microbiol.* 63: 127-134 (2010)

■研究成果の具体的図表

