

28P-am10S

RND 型多剤排出ポンプ阻害剤開発の基本概念

○林 克彦^{1,2}, 中島 良介², 櫻井 啓介², 山崎 聖司^{1,2}, 長田 親弘³, 小野寺 宜郷³, 西野 邦彦², 山口 明人^{1,2} (阪大院薬,²阪大産研,³第一三共製薬)

〈目的〉 グラム陰性菌の細胞膜には RND 型多剤排出ポンプが存在し、細菌内への抗生物質の侵入を防ぐことで抗生物質への抵抗性を持つ。薬剤排出による抵抗性の特徴は多剤に対して一つの機構のみで耐性を持つ点である。事実、緑膿菌は MexB、MexY の二つの RND 型排出ポンプを常時発現しており、排出による抗生物質への抵抗性が多剤耐性緑膿菌の抵抗性の原因となっている。排出ポンプ阻害剤 (EPI) はこれまで臨床応用されておらず、特に緑膿菌 MexB、MexY に対する臨床応用可能な EPI 開発は緊急の課題である。有力な阻害剤 A は大腸菌の RND 型排出ポンプ AcrB と MexB に特異的な阻害効果があるが MexY に対しては無い。阻害剤 A 誘導体の MexY へのスペクトル拡大が課題解決への近道と考えられる。

〈方法・結果・考察〉 AcrB/MexB と阻害剤 A の阻害様式を X 線結晶構造解析により調べると、Distal Pocket の一部であるフェニルクラスターの奥に AcrB/MexB の阻害剤特有の結合部位が存在することが分かった。ホモロジーモデルによる MexY の構造と比較すると、フェニルクラスターの AcrB/MexB F178 に相当する MexY W177 が阻害剤 A と立体障害を起こすと予想された。エリスロマイシン、阻害剤 A 共存下での培養により、AcrB F178W 変異体及び MexY W177F 変異体では阻害剤 A の効果が逆転することが確認された。さらに AcrB F178W の X 線結晶構造解析では飛び出ている Trp 残基が観測された。これらの結果により、阻害剤結合部に強力に結合する化合物が必要であるという EPI 開発の基本概念が確立できた。