

GS02-2 SBDD に基づいた多剤排出トランスポーター阻害剤の開発

○井上 雄太¹, 山崎 聖司¹, 櫻井 啓介¹, 樋口 雄介¹, 山口 明人¹, 加藤 修雄¹

¹阪大産科研

多剤耐性菌による感染症は近年増加傾向にある。その中で、多剤耐性緑膿菌は治療法に限られ、隔離措置など患者と医療機関の双方に大きな負担を強いる事から臨床現場では深刻な問題となっている。緑膿菌を始めグラム陰性菌の耐性化には多剤排出トランスポーターが大きく関与しており、その阻害剤は耐性菌への抗菌剤の感受性を高めるほか、薬剤耐性菌出現リスクを抑えることができると期待される。

多剤耐性緑膿菌は2つの多剤排出トランスポーターMexB と MexY を過剰発現している事が知られている。既知のトランスポーター阻害剤ピリドピリミジン誘導体 (PP) は MexB 特異的な阻害剤であり MexY には効果が無いことが知られていたが、X線結晶構造解析により PP が MexB 特異的な阻害剤である理由が明らかにされた。

そこで、MexB と MexY の阻害剤結合ポケット周辺の構造的相違点を踏まえ、MexB-PP の共結晶構造に基づいた Structure Based Drug Design (SBDD) の手法によって、MexB, MexY 双方を同時に阻害するユニバーサル阻害剤の開発を行った。阻害剤はリード化合物 PP のファーマコフォアを基準に、MexY との反発を回避する方針で設計を行った。構造活性相関研究および最適化を試みた結果、大腸菌を用いた評価系において MexB 発現株、MexY 発現株双方に効果を示す化合物の発見に至ったので、その詳細を報告する。