

提出日：2019年 5月 10日

平成30年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造機能相関		
研究代表者	氏名	阪本泰光	
	所属機関名・部局名	岩手医科大学・薬学部	
	職名	准教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	<input type="radio"/>	共同研究員	
	<input type="radio"/>	超高磁場NMR 共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
	<input type="radio"/>	客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名	中川敦史 教授 (研究室名：超分子構造解析学研究室)		
<p>多剤耐性菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (旧名：<i>Pseudomonas maltophilia</i>)は、常在性で院内感染症に大きく係わる起因菌である。<i>S. maltophilia</i> が起因する肺炎や菌血症での死亡率は5～7割に達する。<i>S. maltophilia</i> は、βラクタム系、アミノグリコシド系、テトラサイクリン系、キノロン系抗生物質等に耐性を示す上に、耐性遺伝子の獲得や薬剤排出機構の機能亢進などによりさらなる薬剤耐性を取得する。さらに、重点的な対策が進められている緑膿菌やアシネトバクターに対して効果を有する薬剤に <i>S. maltophilia</i> 菌は抵抗性を有することから、緑膿菌やアシネトバクターによる感染症の新規治療薬が開発されたとしても、<i>S. maltophilia</i> 菌による感染症はAMR対策の盲点として問題となると考えられる(感染症学雑誌 87(5), 596-602 (2013))。</p> <p>糖非発酵性グラム陰性細菌のペプチド分解機構</p> <p>多剤耐性 <i>S. maltophilia</i> 菌や歯周病菌は糖非発酵性グラム陰性細菌であり、これらの細菌のタンパク質・ペプチドをエネルギーとする機構には、菌体内ペプチダーゼによるペプチド分解と取り込みが重要である。糖非発酵性グラム陰性細菌である歯周病原菌 <i>Porphyromonas gingivalis</i> のペプチド分解に関与する Family S46 ペプチダーゼとして、dipeptidyl peptidase 7(PgDPP7)および DPP11(PgDPP11)が報告された(<i>JBC</i> 276, 6299 (2001); <i>JBC</i> 286, 38115 (2011); 注:ヒトDPP7はFamily S28であり構造が異なる)。S46 ペプチダーゼを含むDPP群遺伝子破壊株は、細菌増殖が抑制されて生育能が半減する(<i>JBC</i> 289, 5436 (2014))。共同研究者の小笠原は、<i>S. maltophilia</i> の近縁種であるグラム陰性好気性桿菌 <i>P. mexicana</i> WO24 を1994年に単離し、Family S46に属するDAP BII(<i>J. Bacteriol.</i> 178, 6288 (1996))等のジペプチドを遊離/分解する酵素が協調して作用するというペプチド分解機構を明らかにしてきた。また、S46 ペプチダーゼ遺伝子破壊により <i>P. mexicana</i> WO24 の細胞増殖は抑制される(未公表データ)。S46 ペプチダーゼは小笠原によって世界で初めて発見され(<i>J. Bacteriol.</i> 178, 1283 (1996))、阪本らとの共同研究により、その触媒残基同定(<i>Sci. Rep.</i> 4, 4292 (2014))、立体構造解析ならびに基質アミノ末端およびP1残基認識機構の解明(<i>Sci. Rep.</i> 4, 4977 (2014)、<i>Sci. Rep.</i> 5, 11151 (2015))に成功、微生物DPP4ヒトDPP8,9の構造類似性及びヒトDPP4阻害剤認識機構を解明(<i>Sci. Rep.</i> 8, 2714 (2018))し、今年度、本研究により見出したS46ペプチダーゼを標的とする化合物は歯周病菌 <i>P. gingivalis</i> および多剤耐性菌 <i>S. maltophilia</i> といった糖非発酵性グラム陰性細菌に対して特異的かつ濃度依存的抗菌活性を示した(投稿中)。</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ずA4用紙1枚におさめて下さい。

※提出期限：令和元年5月17日(金)

※提出の際はPDF変換して下さい。