



DNW-25022 の概要

課題名 : 多剤耐性大腸菌のバイオフィルム形成責任因子膜蛋白質複合体 X
阻害薬の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

平川 秀忠 (国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科)

ステージ : 検証ステージ II

【標的疾患】

大腸菌感染症 (主に再発性尿路感染症)

【創薬標的】

膜蛋白質複合体 X

【創薬コンセプト】

膜蛋白質複合体 X の機能を阻害することで、大腸菌感染症の再発及び重症化を抑制できることが期待される。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

尿路感染症治療後 6 ヶ月以内に再発した患者に対して、既存抗菌薬治療に追加投与して 1 年以内の再発頻度を抑制する経口薬又は注射薬。

【モダリティの設定】

低分子化合物

【創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス】

以下のことが PI により明らかにされている。

1) 膜蛋白質複合体 X を構成するいずれのタンパクを欠失させても、バイオフィルム系性能及び経尿道感染モデルにおける感染能が低下する。

以下のことが創薬プースター支援 (DNW-23028) により明らかにされている。

1) 膜蛋白質複合体 X は薬剤耐性菌を含む病原性大腸菌に広く存在している。
2) 病原性大腸菌臨床分離株において、膜蛋白質複合体 X の機能を破壊するとバイオフィルム形成能、膀胱上皮細胞侵入能が低下し、 β -ラクタム及びアミノグリコシドに対する感受性が向上する。

3) 大腸菌膜蛋白質複合体 X を構成するタンパク質 A コンディショナルノックダウン株において、形成済みのバイオフィルムがノックダウンプロモーター濃度依存的に減少する。

【科学的、技術的な優位性】

- ・膜蛋白質複合体 X を阻害することで、バイオフィルム形成、病原性及び感染性を低下させるが、殺菌作用は示さない。そのため、細菌はこの阻害剤への耐性を獲得しにくいと思われる。
- ・膜蛋白質複合体 X はグラム陽性菌やヒトを含めた真核生物には存在しないため、膜蛋白質複合体 X に対する阻害剤は、ヒトに対する毒性が低く、乳酸菌やビフィズス菌のようなグラム陽性の善玉菌にも悪影響を与えないことが期待される。

【支援ステージにおける目標】

膜蛋白質複合体 X 阻害に関して、化合物スクリーニングの実施の目途がついている。

【関連特許】

なし

テーマに関するお問い合わせは下記までお寄せください。

Principal investigator へのお問い合わせはご遠慮くださるようお願いいたします。

(問合せ先)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部

E-mail : id3desk@amed.go.jp