



DNW- 23027 の概要

課題名 : アシネトバクターの多剤耐性化を軽減する薬剤排出ポンプ阻害剤の探索

主任研究者 (Principal Investigator) :

西野 邦彦 (国立大学法人大阪大学産業科学研究所)

ステージ : 検証ステージ III

【標的疾患】

多剤耐性アシネトバクター感染症

【創薬標的】

薬剤排出ポンプ

【創薬コンセプト】

アシネトバクターの薬剤排出ポンプを阻害することにより、既存の抗菌薬を菌内に滞留させ、本来の抗菌活性を発現させる。

【ターゲットプロダクトプロファイル】

β ラクタム、アミノ配糖体、フルオロキノロン系、マクロライド系抗菌薬などに対して耐性を示すアシネトバクター菌による重篤な呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症の入院患者を対象にした、マクロライド系抗菌薬などと併用する注射剤又は経口剤。

【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 らにより明らかにされている。

- 1) グラム陰性菌の網羅的ゲノム解析から、多くの薬剤排出ポンプを同定し、各薬剤排出ポンプ発現と細菌薬剤耐性パターンを明らかにした。
- 2) 多数の細菌の薬剤排出ポンプ遺伝子をクローニングしたプラスミドを構築し、これらのプラスミドライブラリーを用いて、各薬剤排出ポンプを網羅的に創薬標的として実験的に検証した。

以下のことが創薬ブースター支援により明らかにされている。

- 1) 標的検証前期ステージ (DNW-22009) において、多剤耐性アシネトバクター臨床分離株の薬剤排出ポンプを阻害することによって、臨床で使われている抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を顕著に低下させることを見出した。
- 2) RNAseq 解析により、PI が保有している約 50 株のうち、ほぼすべての臨床分離株で薬剤排出ポンプが過剰発現していることを明らかにした。
- 3) アシネトバクターのすべての薬剤排出ポンプ遺伝子を大腸菌で発現するアッセイ系を構築した。また、それらのアッセイ系において既知排出ポンプ阻害剤がポジティブコントロールになり得ることを確認した。
- 4) 標的検証後期ステージにおいて、薬剤排出ポンプ阻害剤取得のための HTS 評価系の構築及びパイロットスクリーニングが完了した。

【科学的、技術的な優位性】

- ・ PI は、国内で分離されたアシネトバクター臨床株を耐性薬剤情報とともに多数保有している。
- ・ 網羅的なゲノム解析から、細菌由来の薬剤排出ポンプを数多く実験的に同定し、各排出ポンプの遺伝子発現と薬剤耐性パターンを明らかにしてきた。
- ・ 細菌の薬剤排出ポンプの系統的解析から、アシネトバクターの薬剤排出ポンプ遺伝子すべてをクローニングしている。
- ・ これまでに X 線結晶構造解析によって、緑膿菌等の薬剤排出ポンプの阻害分子機構を世界に先駆けて明らかにしてきた実績がある。

【支援ステージにおける目標】

多剤耐性アシネトバクター菌に対して、主剤 (マクロライド系抗菌薬など) との併用で MIC を顕著に低下させるリード化合物を見出し、マウス感染モデルで POC を得る。目指す PK プロファイルなどリード化合物の課題を明確にして、次のステージで最適化研究を行う。

【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