



## 抗薬剤耐性菌薬開発の新たな標的 リピド I 合成酵素の阻害機構の解明に成功

### 研究成果のポイント

- ・ 酵素 MraY とその阻害剤ムライマイシン D2 との複合体の結晶を世界で初めて得ることができた。
- ・ MraY は阻害剤と結合する際に非常に大きな構造変化を起こすことがわかった。
- ・ 薬剤耐性菌に対する「最後の砦」の開発に繋がる重要な成果である。

### 研究成果の概要

抗生物質を用いるバクテリア感染症治療には常に薬剤耐性菌の出現が伴います。その蔓延は地球規模の極めて深刻な問題であり、耐性菌に対して効果を示す「最後の砦」の開発は急務です。天然物であるムライマイシン類は、バクテリアの細胞壁の構成成分であるリピド I を合成する MraY と呼ばれる酵素を強力に阻害し、薬剤耐性菌にも有効です。北海道大学大学院薬学研究院の市川 聡教授は、Duke 大学の Seok-Yong Lee 助教との共同研究により、世界で初めて MraY とムライマイシン D2 との複合体の結晶構造解析を行い、MraY はムライマイシン D2 と結合する際に非常に大きな構造変化を起こすことを明らかにしました。本研究により解明された MraY の阻害様式は、今後の「最後の砦」開発に非常に重要な知見を与えます。

この研究成果は、2016 年 4 月 19 日（火）付で英国の科学誌「ネイチャー」電子版に掲載されました。

### 論文発表の概要

研究論文名 : Structural insights into inhibition of lipid I production in bacterial cell wall synthesis (バクテリア細胞壁生合成におけるリピド I 合成阻害に関する構造的知見)

著者 : Ben C. Chung<sup>1</sup>, Ellene H. Mashalidis<sup>1</sup>, 谷野 哲也<sup>2</sup>, Mijung Kim<sup>3</sup>, 松田 彰<sup>2</sup>, Jiyong Hong<sup>3</sup>, 市川 聡<sup>2</sup>, Seok-Yong Lee<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Duke University Medical Center, <sup>2</sup>北海道大学大学院薬学研究院, <sup>3</sup>Department of Chemistry, Duke University)

公表雑誌 : Nature

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2016 年 4 月 19 日 (火) 午前 0 時 (英国時間 2016 年 4 月 18 日 (月) 午後 4 時)

## 研究成果の概要

### (背景)

細菌の細胞壁ペプチドグリカンの生合成は抗菌薬を開発する上で良いターゲットとして知られ、これまでペニシリンなどの $\beta$ -ラクタム系抗菌薬やバンコマイシン等が使用されてきました。しかし現在ではこれらが効かない耐性菌の出現が深刻な問題となっており、新しいターゲットを狙った薬剤開発が行われています。ペプチドグリカンの構成成分であるリポド I を合成する酵素 *MraY* は、すべての細菌の生育に必須な酵素であることから、抗菌薬開発の新たなターゲットとして期待されています。ムライマイシン類は、放線菌の 1 種から単離された天然物です。ムライマイシン類は *MraY* を強力に阻害し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) にも有効です (図 1)。ムライマイシンによる *MraY* の阻害様式の解明は新しい抗菌薬開発を行う上で重要ですが、どのように *MraY* に結合して阻害しているのかは全くわかっていませんでした。

### (研究手法・研究成果)

阻害様式を解明すべく、両者の複合体構造解析に取り組みました。膜貫通型酵素である *MraY* の X 線結晶構造解析は困難で、これまで基質が結合していない *MraY* (*apoMraY*) の結晶構造が解析されているのみでしたが、X 線結晶解析に必要なムライマイシン D2 (MR<sub>Y</sub> D2) の完全化学合成を世界で初めて行い、好熱菌である *Aquifex aeolicus* 由来の *MraY* と混合し、各種結晶化条件を検討することで複合体の結晶を得ることができ、その X 線結晶構造解析にも成功しました (分解能 2.95 Å)。 *MraY* を阻害する天然物はいくつか知られていますが、本研究は *MraY* と阻害剤との複合体構造を解いた世界で初めての例となります。さらに各種変異体を用いた等温滴定型熱量測定実験により、*MraY* と MR<sub>Y</sub> D2 の複合体形成に必要なアミノ残基の確認も行いました。*apoMraY* との比較検討から、MR<sub>Y</sub> D2 結合に合わせて *MraY* は非常に大きな構造変化を起こし、MR<sub>Y</sub> D2 のウラシル部位を認識するポケットが新たに生じることが明らかになりました。このポケットは、*apoMraY* では散在していた 4 つのアミノ酸残基が寄り集まることで形成され、それらすべてのアミノ酸残基がウラシル部位との相互作用に極めて重要でした。これは *apoMraY* の構造だけでは全く予想できなかった現象で、複合体の構造解析を行うことで初めて明らかになりました。

### (今後への期待)

*MraY* を阻害する物質は、薬剤耐性菌に広く有効です。本研究の複合体構造解析から明らかになった阻害様式は、今後の *MraY* 阻害剤設計に非常に重要な知見を与えます。抗生物質を用いる感染症治療には常に薬剤耐性菌の出現が伴い、その蔓延は地球規模の極めて深刻な問題です。これらの耐性菌に対して有効な「最後の砦」の開発に繋がる重要な成果と言えます。

## お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院 教授 市川 聡 (いちかわ さとし)

TEL : 011-706-3228 FAX : 011-706-4980 E-mail : [ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp](mailto:ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp)

ホームページ : <http://japanese-apricot.pharm.hokudai.ac.jp/gouseiyaku/>

【参考図】

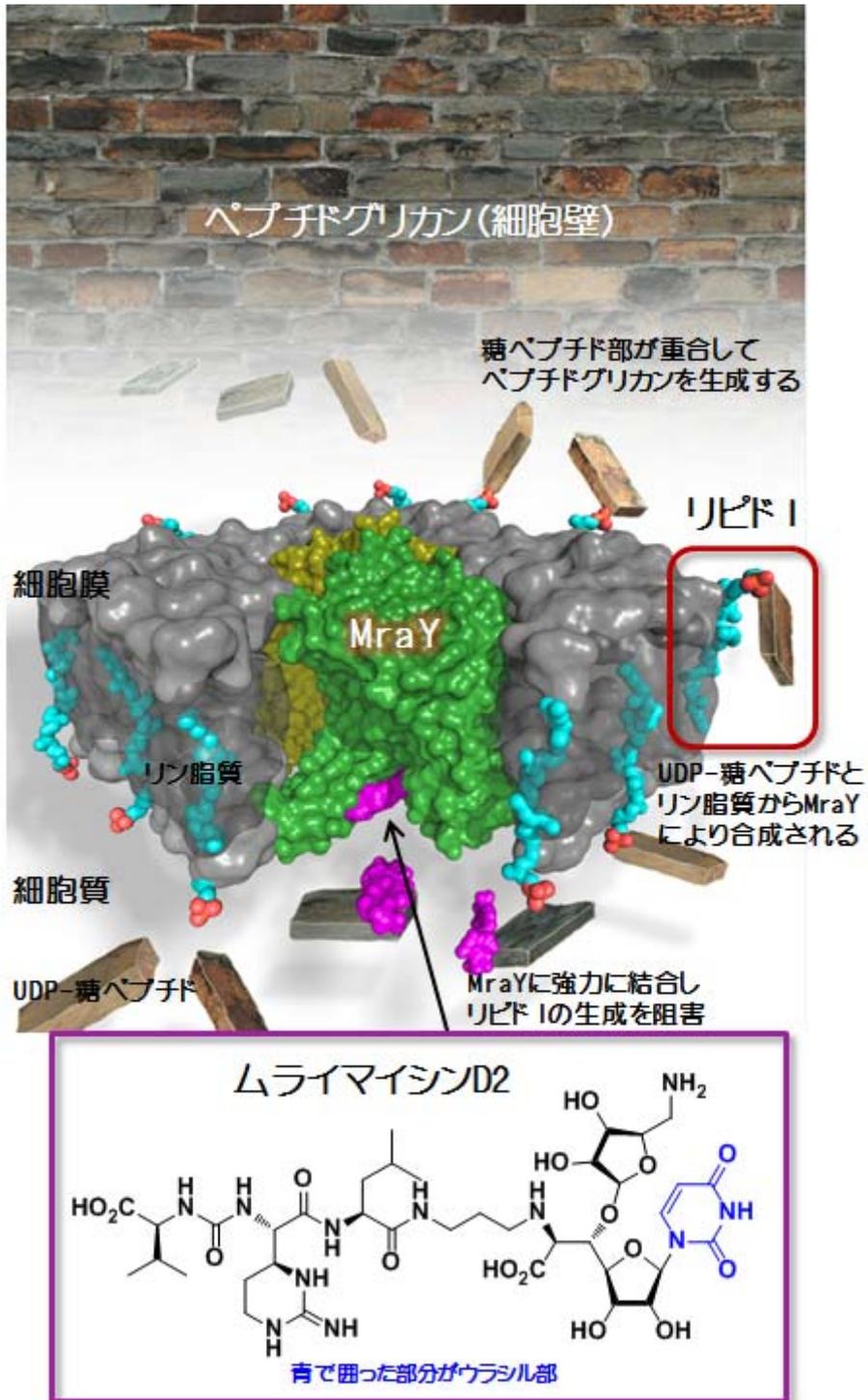


図 1 : ペプチドグリカンの生合成に関与する酵素 Mray とその阻害剤ムライマイシン D2 の構造  
Mray (緑) は細胞質で合成された UDP-糖ペプチド (ブロック) と細胞膜にあるリン脂質 (水色) を結合することでリピド I (赤囲) を合成する。リピド I はさらに修飾を受けた後に、細胞膜外へ移行し、UDP-糖ペプチドが積みあがることでペプチドグリカン (壁) が合成される。  
ムライマイシン D2 は、Mray に強力に結合し、リピド I の合成を阻害することで、ペプチドグリカンの合成を阻害する。