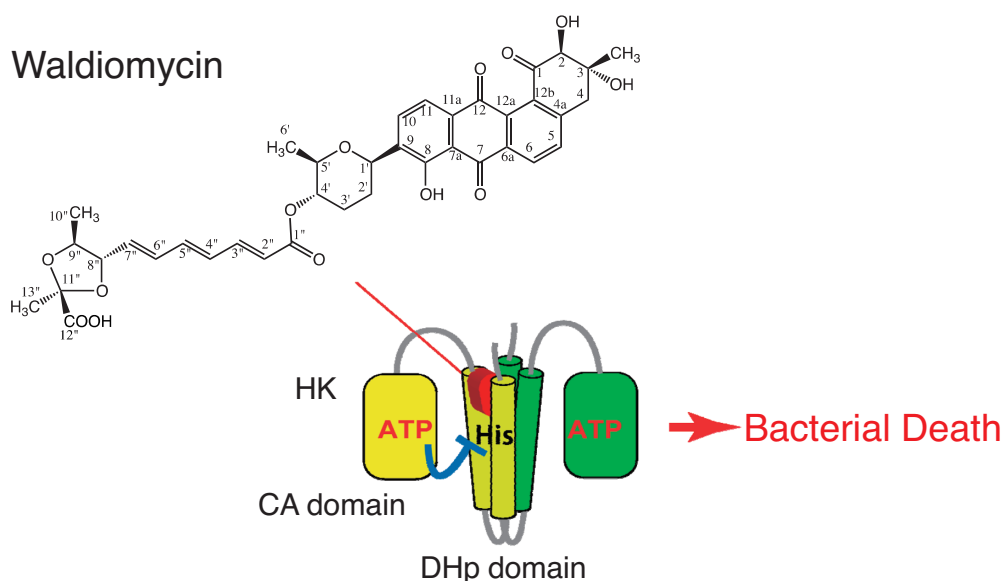


プロジェクト 責任者	大阪大学産業科学研究所
	准教授 岡島 俊英 招聘教授 内海 龍太郎

### ■プロジェクト概要



細菌の主要な環境応答システムである二成分情報伝達系（TCS）は、細胞膜に存在するヒスチジンキナーゼ（HK）と転写因子レスポンスレギュレーター（RR）から構成されている。HKは環境シグナルに応答して、自己のHis残基をリン酸化し、そのリン酸基をRRへ転移する。リン酸化RRは遺伝子発現を制御し、各種の重要な生理過程に関わる。TCSはヒト細胞に存在せず、動植物病原菌の病原性、増殖、薬剤耐性等にも関与するため、抗菌薬の新規かつ重要な標的と考えられている。これまでに我々はHKに特異的に作用する阻害剤を放線菌から発見し、特許化している。そのひとつwaldiomycinは、HKの自己リン酸化部位周辺の保存領域に対して特異的に結合する。その結果、MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）やVRE（バンコマイシン耐性腸球菌）等の多剤耐性菌の情報伝達を阻害して、抗菌作用を示す。本プロジェクトでは、waldiomycinをリードとして、より活性の強いHK阻害型薬剤を創製し、多剤耐性細菌に有効な新規抗菌薬の開発を行う。このようなHK阻害型薬剤は、抗菌性ばかりでなく、抗病原性効果も期待できる。

対象疾患: 多剤耐性菌感染症

共同研究者: 石川彰彦(岡山大学)、江口陽子(近畿大学)、五十嵐雅之(微化研)

特許: 特願2010-073513

参考文献: *J. Antibiot. (Tokyo)*, 70, 251 - 258 (2017)

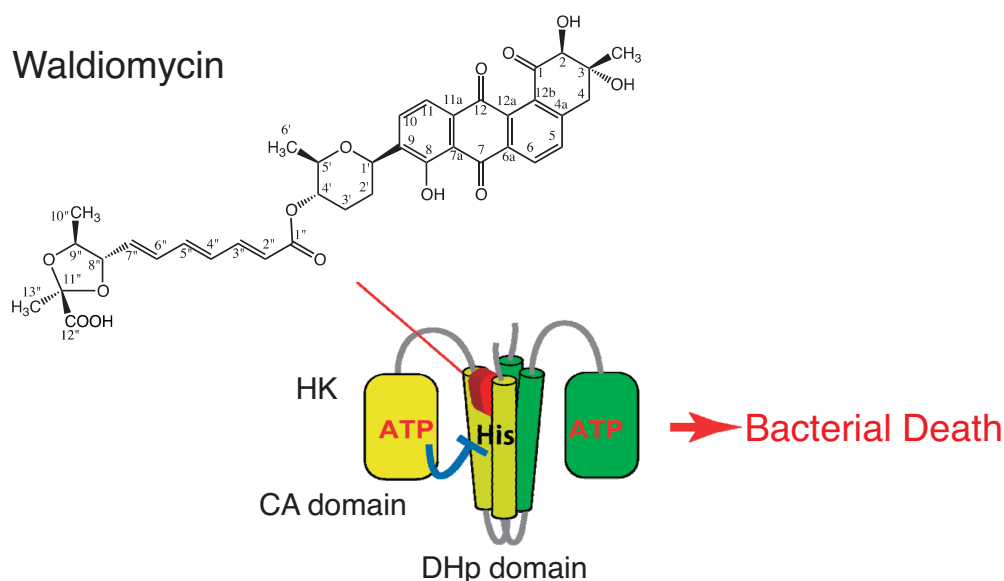
# Drugs ~Infectious disease~

## Development of inhibitors for bacterial signal transduction showing bactericidal activity against multi-drug resistant pathogens

Principal Investigator	The Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University
	Associate Professor Toshihide OKAJIMA, Specially Appointed Professor Ryutarō UTSUMI

### Project Outline

#### Waldiomycin



Two-component system is a major bacterial transduction system that is composed of a membrane-bound sensor histidine kinase (HK) and a transcriptional regulation protein, response regulator (RR). Typically, HKs sense environmental signals, autophosphorylate a conserved His residue in the cytoplasmic region, and then transfer the phosphoryl group to a conserved Asp residue of RRs. The phosphorylated RRs regulate gene expression, controlling physiologically important process. As TCS is absent in human cells, and is responsible for virulence, growth, or drug resistance in pathogens for animals and plants, TCS is thought to be a potential target for antibiotics. Our group has identified specific inhibitors against HKs from *Streptomyces* species. One of such HK inhibitors, waldiomycin, is bound to the conserved region including the His residue to be phosphorylated. As a result, waldiomycin shows bactericidal activity even for multi-drug resistant pathogen such as Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. This project aims to obtain more active compounds using waldiomycin as a lead to develop new antibiotics that is effective even for multi-drug resistant bacteria. Thus obtained compound would be expected to show anti pathogenicity as well as bactericidal activity.

Target Disease: Infectious disease for multi drug-resistant bacteria

Collaborators: Dr. T. Ishikawa (Okayama Univ.), Dr. Y. Eguchi (Kindai Univ.), Dr. M. Igarashi (Institute of Microbial Chemistry)

Patent: Patent application 2010-073513

Reference: *J. Antibiot. (Tokyo)*, 70, 251-258 (2017)