

提出日：平成 29 年 5 月 4 日

平成 28 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	病原菌由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造解析		
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	助教	
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		
<p>多剤耐性菌 <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> は、内因的に有する β ラクタマーゼにより β ラクタム系抗菌薬を分解することから様々な抗菌薬に対して耐性を示す。この菌に対しては、ST 合剤による治療がほぼ唯一の選択肢であるが ST 合剤（サルファ剤＋トリペトリム）耐性菌の出現により治療が困難となりつつあり、院内感染での肺炎や菌血症による死亡率は約 5～7 割に達する（堀田他, <i>感染症学会誌</i> 87, 596 (2013)）。このような状況の打開には、新規作用機序を持つ抗菌薬が必要であるが、新興国を中心とする抗菌薬の濫用による薬剤寿命の低下から開発コストの回収ができず製薬企業は相次いで抗菌薬開発から撤退し、米国における新規抗菌薬の承認数は 1983～87 年の 5 年間の 16 個に対して、2008～12 年には 2 個と極端な減少傾向を示している (IDSA, Antibiotic Resistance Fact Sheet 2013)。<i>S. maltophilia</i> や人類最大の感染症の原因菌である歯周病菌 (<i>Porphyromonas gingivalis</i>) は糖非発酵グラム陰性桿菌 (NFGNR) であり、これら、NFGNR の内膜はアミノ酸を通しにくく、栄養源であるタンパク質やペプチドをジペプチジルアミノペプチダーゼ (DPP) によりジペプチドやトリペプチドに変換して細菌内に取り込む (右図) ことから、その生育や増殖に DPP が必須である (Ohara-Nemoto Y. <i>et al.</i>, <i>J. Biol. Chem.</i> 289 5436 (2014).)。</p> <p>本研究では、ヒトに類縁酵素がない点から抗菌薬の標的分子として有望な多剤耐性菌 <i>S. maltophilia</i> 由来 DPP7 (SmDPP7) の結晶化条件の探索・最適化を行い、大阪大学蛋白質研究所・生体超分子複合体構造解析ビームラインを利用して、SmDPP7 と各種複合体の回折強度データの収集に成功した。現時点で得られている最も分解能の高いデータは 2Å 程度で、このデータを用いて構造精密化を進めている。</p>			
<p>図は細菌の細胞膜構造を示しています。外膜、ペリプラズム、内膜の層が示されています。細菌外ではプロテアーゼが作用し、細菌内ではアミノペプチダーゼが作用しています。DPP はペリプラズムに存在し、ペプチドをアミノペプチドに変換して細菌内へ取り込みます。内膜はアミノペプチドを通しにくく、細菌内へ取り込むことが困難です。</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：平成 29 年 5 月 19 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp