

2021 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：阪本泰光

所属機関名・部局名・職名：岩手医科大学・薬学部・准教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

微生物由来ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造機能相関

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：中川敦史 (研究室名：超分子構造解析学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

近年、様々な抗菌薬に耐性を有する多剤耐性菌の出現が世界的な問題となっている (IDSA, Antibiotic Resistance Fact Sheet 2013)。院内感染の第 3 番目の起因菌で肺炎や菌血症による死亡率が約 5~7 割に達する多剤耐性菌である *Stenotrophomonas maltophilia* (Sm) は多くの抗菌薬に耐性を示し、現時点で有効な主な抗菌薬は ST 合剤 (サルファ剤+トリペトリム) とミノサイクリンしかない。Sm や歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* (Pg) は、糖や炭水化物ではなく蛋白質やペプチドを栄養源として利用するブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (NFGNR) であり、NFGNR は、栄養源であるタンパク質やペプチドから、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を産生し、細菌内に取り込む。Sm や Pg は、ペリプラズム中にプロリン特異的である POP と DPP4、疎水性、塩基性アミノ酸という幅広い基質を認識する DPP7、酸性アミノ酸を認識する DPP11 という主に 4 つの DPP を有している。これら 4 つの DPP はプロテアーゼデータベースの MEROPS 分類で POP, DPP4 などを含む Clan SC S9 ファミリーと DPP7, DPP11 などを含む Clan PA S46 ファミリーの二つのファミリーに分類される。そして、ヒトは Clan SC S9 の DPP を有するが、S46 ファミリーの DPP を持たないことから、特に S46 ファミリーの DPP を標的とした化合物は、ヒトへの副作用が少ない新規作用機序に基づく多剤耐性菌や歯周病菌の抗菌薬となる可能性がある。

今年度は多剤耐性菌 *Stenotrophomonas maltophilia* 由来 DPP 群 (SmDPP4, SmDPP7, SmDPP11) および、歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* 由来 DPP 群 (PgDPP7, PgDPP11) に関する下記の研究を実施し

1. 多剤耐性菌及び歯周病菌由来 DPP 群の阻害剤等複合体の結晶構造解析 (BL44XU にて測定を実施)
2. 多剤耐性菌及び歯周病菌由来 DPP 群のインシリコスクリーニング、ペプチド類似化合物設計
3. 多剤耐性菌及び歯周病菌由来 DPP 群の高分解能構造解析を目指した微小重力下結晶化実験
4. 多剤耐性菌及び歯周病菌由来 DPP 群の阻害剤設計と阻害活性評価

SmDPP7 の基質及び化合物結合に関する相互作用における、エントロピー、エンタルピーの寄与に関する ITC 測定と結晶構造解析によって、これまで申請者らが明らかにしてきた S1 サブサイトにおける基質認識の分子機構に加えて、S46 DPP の S2 サブサイトにおける基質選択性とその分子機構を明らかにした。