

結核菌、*Mycobacterium tuberculosis* の細胞膜におけるミコール酸輸送阻害

宇賀田 久美子

かつて、日本においても死に至る病であった結核だが、BCG ワクチンによる予防や、イソニアジド、リファンピシンを用いた特効薬での化学療法により疾病の蔓延は顕著ではない。しかし、多剤耐性菌の出現や HIV による免疫不全との合併症により近年世界中で結核の感染率が上昇し、特に発展途上国においては結核が直接の死因となるケースも増加しており、結核が再興感染症として注目を集めている。

この耐性菌克服の可能性を秘めた新たな活性物質の発見と、そのユニークな作用機序が報告されたのでこれを紹介する。

紹介論文Inhibition of mycolic acid transport across the *Mycobacterium tuberculosis* plasma membrane

(Anna E Grzegorzewic,)

Nature Chemical Biology, 8, 334-341 (2012)**要旨**

多剤耐性結核菌に対する新規の有用な化学療法の創出は急務である。筆者らは *M.tuberculosis* に対して強力な効果を持つ化合物 AU1235 とそのユニークな作用機序を同定した。ミコール酸は原形質膜のペリプラズミック側に合成された後、細胞壁アラビノグリカンや病原性に関与する膜、外膜トレハロース含有膜へと運搬される。AU1235 はこの移動を阻害する事を突き止めた。

また、耐性株 *M.tuberculosis* の全ゲノムシーケンスを、内膜トランスポーター MmPL3 を阻害ターゲットとしたプロトタイプ化合物により選択した。マイコバクテリアでの mmpL3 の条件付き遺伝子発現と阻害剤処理された細胞の分析実験により MmPL3 がマイコバクテリアの成長に不可欠であるということ、このトランスポーターが原形質膜を超え、トレハロースモノミコレートの移動に関与する事を裏付けた。

参考論文