

マクロファージの細胞機能に介入する病原因子を薬剤標的にした抗結核薬の開発研究

Development of new antituberculous drugs based on the drug targets related to virulence factors interfering with macrophage functions

グループ紹介

研究代表者：富岡 治明(医学部・教授)
研究協力者：佐野 千晶(医学部・准教授)，多田納 豊(医学部・助教)
金廣 優一(医学部・助教)

Leader: Haruaki Tomioka (Professor, Faculty of Medicine)
Cooperator: Chiaki Sano (Associate Professor, Faculty of Medicine)
Yutaka Tatano (Assistant Professor, Faculty of Medicine)
Yuichi Kanehiro (Assistant Professor, Faculty of Medicine)

概要

多剤耐性結核と HIV 感染者での難治性結核の増加が結核治療をますます困難なものにしており、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新規抗結核薬、特に持続生残型や休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発が強く求められています。本研究では、現在までの新規抗結核薬の開発状況を踏まえつつ、新しいタイプの抗結核薬の開発のための薬剤標的の探索をどのように進めていくのかという観点に立ち、結核菌感染宿主における感染防御に重要なサイトカイン・ネットワークの形成に関わる細胞内シグナル伝達系に介入して、それを攪乱する結核菌の種々の病原因子に照準を合わせ、それら病原因子の分子生物学的な機能について、新しいタイプの薬剤標的の探索研究との関連から一連の検討を進めています。

Worldwide, tuberculosis (TB) remains the most frequent and important infectious disease to cause morbidity and death. However, the development of new drugs for the treatment and prophylaxis of TB has been slow. Therefore, novel types of antituberculous drugs, which act on the unique drug targets in *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), particularly the drug targets related to the establishment of mycobacterial dormancy and persistency in host macrophages, are urgently needed. In this context, it should be noted that current antituberculous drugs mostly target the metabolic reactions and proteins which are essential for the growth of MTB in extracellular milieu. It may also be promising to develop another type of drug that exhibits an inhibitory action against bacterial virulence factors which cross-talk and interfere with signaling pathways of MTB-infected host immunocompetent cells such as macrophages and T cells, thereby changing the intracellular milieu favorable to intramacrophage survival and growth of infected bacilli. In this study, we are performing approaches to identify and establish novel potential drug targets in MTB, especially those related to mycobacterial virulence factors interfering with host macrophage functions, particularly those acting upon intracellular signaling pathways of macrophages.

特色 研究成果 今後の展望

結核菌の病原因子の多くは、結核菌のマクロファージ内での生残力と増殖能に関わっています。マクロファージの結核菌に対する殺菌能には、活性酸素や活性酸素などのラジカルや、私達のこれまでの研究で明らかになった細胞質 phospholipase A₂ により生成される遊離脂肪酸もまた重要です。それに加えて、結核菌を取り込んだファゴソームの成熟とファゴソーム・リソソーム融合が決め手と考えられています。結核菌はこれらのマクロファージ機能に対して抑制作用を發揮しますが、興味深いことに、結核菌はマクロファージ内でのファゴソームの成熟過程を阻害する病原因子として働く「シグナル伝達蛋白」も産生しています。私達は、そうした病原因子の一つである Ser/Thr protein kinase G (PknG) に着目し、既にその遺伝子のクローニングを終え、組み替え蛋白を得ており、現在、この PknG 蛋白を抗結核薬開発のための有望な薬剤標的と考え、PknG に対する阻害剤を High-throughput screening 法で探索する実験を進めています。この研究の展開により、新しい薬効メカニズムを持つ抗結核薬が開発されることが期待されます。

