

有望なピロリ菌の感染治療薬となり得る flavodoxin 阻害剤の発見

長谷川 慎哉

ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は主に胃の粘膜層感染している真正細菌であり、発展途上国を中心に全世界で 10 億人以上、日本人では約 6000 万人が感染していると推定される。多くの場合、感染によって胃炎や慢性消化性潰瘍を引き起こす。また、胃悪性リンパ腫、胃腺ガンとの関連も指摘されている。現在、ピロリ菌の治療は proton pump inhibitor を中心とした 3 剤併用療法が一般的に行われている。しかし、耐性菌が頻繁に出現しているため、次第に効果が減少してきた。そのため、新たな作用機作をもつ抗細菌剤の開発が急務となっている。今回、ピロリ菌の電子伝達に参与する酵素『flavodoxin』をターゲットとした創薬リード化合物が報告された。

紹介論文

Discovery of Specific Flavodoxin Inhibitors as Potential Therapeutic Agents against *Helicobacter pylori* Infection

Nunilo Cremades & Javier Sancho et al.

(Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Spain)

ACS Chemical Biology vol.4 no.11 928-938 (2009)

要旨

ピロリ菌は消化器内に感染し、B 型胃炎や消化性潰瘍を引き起こす。近年、既存の抗細菌剤への耐性をもつピロリ菌が劇的に増加しており、現行の治療法による除菌率が低下してきている。今回、我々はピロリ菌の生育に重要な代謝経路特有の flavodoxin をターゲットとした新規治療薬の開発について報告する。ハイスループットスクリーニングによって 10000 化合物を試験し、flavodoxin に結合する 29 化合物を選抜した。その中の 4 つの化合物は *in vitro* において flavodoxin による電子伝達を阻害した。さらに 2 つの化合物は HeLa 細胞に対する最小阻害濃度の 10 分の 1 以下で効果を示した。マウスによる毒性試験では 5 日間に渡って日に 2 回 1-10mg/kg を投薬したが毒性を発現しなかった。また、阻害剤-酵素複合体の構造解析により、flavodoxin の酸化還元電位の変化によって阻害剤が作用していることが示唆された。

参考論文

Flavodoxins: sequence, folding, binding, function and beyond

Javier Sancho. (Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular, Spain)

Cellular and Molecular Life Sciences. 63. 855-864 (2006)