

研究課題(テーマ)		細胞壁合成阻害剤の新規作用機序のゲノミクスによる解明 微生物研究のDX化への取り組みー	
研究者	所属学科等	職	氏名
代表者	生物工学科	教授	大島 拓
分担者	医薬品工学科	准教授	大坂 一生
研究結果の概要			
<p>抗生物質は、病原細菌による感染症を抑制することで、寿命はもとより、日常生活における細菌感染への恐れを大きく減らすことができ、現代人がよりよく生活することを可能にしている必要不可欠な薬である。しかし、近年、この抗生物質に対する耐性菌の出現が世界的に大きな問題になっている。そのため、新たな抗生物質になりうる化合物を発見し、その抗菌メカニズムを明らかにし、万一、耐性菌が広まることで、特定の抗生物質の効果が大きく減じた場合、それに代わる新規抗生物質あるいは抗生物質を開発する技術を持つことは非常に重要である。加えて、その開発に有用な、ゲノム解析技術、情報解析技術は、薬剤開発のDX化に不可欠と言える。そこで我々は、多くの重要な抗生物質が持つ細胞壁合成阻害活性を持つ、新たな抗生物質開発を見据え、大腸菌 L-form、ペニシリン等の抗生物質耐性株あるいは細胞壁修復機構変異株等の変異株を用い、</p> <p>1 .大腸菌破壊株ライブラリーを用い、抗生物質耐性細胞である L-form に変化できない大腸菌変異株を決定する。2 .抗生物質耐性、L-form 変換が正常にできない変異株のトランスクリプトーム解析を行う。2 .LC/MS を用いて、細胞壁構造の解析を行う。3 .得られたデータを総合し、詳細な細胞壁代謝機構を明らかにする。という質量分析(MS)・ゲノム・網羅解析を中心とした、抗生物質の機能解析に必須な技術を整備した。その結果、1 .変異株から細胞壁を分離し、LC/MS による解析手法を確立した、細胞壁の代謝(分解、修復)が異常になった株や抗生物質処理後の細菌で、細胞壁がどのように変化するかを明らかにすることができるようになった。本手法は、抗生物質の活性を測定する重要な方法として、特に海外の研究機関では汎用されている(論文報告には必須である)。本学の抗菌化合物リソースの有効利用の観点から見ても、また、製薬系研究者を志す学生の教育面からも重要な進展である。2. 確立した手法により、未だ詳細がわかっていない細菌細胞壁の修復機構が明らかになった(論文リサイズ中)。同時に、細胞壁代謝機構に係るタンパク質以上により、どのような細胞壁分解物が蓄積するかが明らかにできた。3. 見出した細胞壁代謝メカニズムは新たな抗生物質開発につながるの抗菌作用につながる新規標的になりうる。今後、本研究で得られた大規模解析データや、今後蓄積していくと考えられる細胞壁のMS解析データを元に、細胞壁合成阻害剤の新規標的や新規作用について、情報(DX)解析も含めた効果的な方法論を作り上げることができると期待している。</p>			
今後の展開			
<p>1 .大腸菌の細胞壁合成・修復に関連する論文を完成させる。2.本研究と並行して行っていた新規抗生物質候補化合物のスクリーニングが終了し、細胞壁合成阻害活性を持つ新規化合物を発見している。これらの化合物に対して、どのような形で細胞壁合成阻害を行っているかをトランスクリプトーム、LC/MS 解析により分子レベルで解明する。3. 本学が有する抗菌活性を持つ化合物について、トランスクリプトーム、LC/MS 解析を行いカタログ化する。</p>			