

栄養獲得システムを乗っ取り、病原菌を撃退！ ～ 緑膿菌を選択的に殺菌できる新手法を開発 ～

名古屋大学大学院理学研究科の 莊司 長三 教授、四坂 勇磨 博士後期課程3年らの研究グループは、日和見感染菌^{注1)}の緑膿菌^{注2)}が栄養を獲得する機構を活用して、緑膿菌へ抗菌薬を運搬する手法を開発し、高効率かつ高選択的な緑膿菌の殺菌に成功しました。

緑膿菌は、生存に必須の鉄分を得るために、ヒトの血液中に存在するヘモグロビン^{注3)}に含まれる鉄分であるヘム鉄^{注4)}を、HasA^{注5)}というヘム鉄獲得蛋白質を分泌して効率よく奪い取るシステムを持っています。ヘム鉄とは構造の異なる合成染料のガリウムフタロシアニン^{注6)}をHasAにヘム鉄の代わりに取り込ませて緑膿菌に投与すると、緑膿菌は栄養素のヘム鉄と勘違いしてガリウムフタロシアニンを取り込みます。さらに、近赤外光^{注7)}を照射すると、緑膿菌に取り込まれたガリウムフタロシアニンの性質によって緑膿菌の細胞内に活性酸素（一重項酸素）^{注8)}が発生し、99.99%以上の緑膿菌を選択的に死滅させることができます。さらに、本手法は、既存の抗菌薬が効かない薬剤耐性緑膿菌の殺菌にも効果的です。また、標的の病原菌のみに作用する抗菌薬の開発例は非常に少なく、どれも煩雑な調製法を要したのに対し、今回開発した手法では、一段階合成で安価に入手できるガリウムフタロシアニンを緑膿菌が分泌する天然蛋白質に混合するだけで調製可能です。

本研究成果は、多剤耐性菌の殺菌法として、これまでにない新しい殺菌戦略を提示したものであり、今後の応用展開が期待されます。

この研究成果は、米国化学会誌「ACS Chemical Biology」のオンライン版で公開されました。

本成果は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業基盤研究B（JP18H02084）の支援のもとで得られたものです。

【ポイント】

1. 病原菌がヘム鉄を獲得するシステムを活用したこれまでに無い殺菌システムを開発
2. 緑膿菌が分泌する天然蛋白質を利用して、緑膿菌の細胞内に抗菌薬を運搬することに成功
3. 緑膿菌を高効率かつ高選択的に殺菌することが可能
4. 世界保健機関（WHO）が危険視する既存の抗菌薬に耐性化した薬剤耐性緑膿菌^{注9)}の殺菌も達成
5. 抗菌薬を緑膿菌が分泌する天然蛋白質に混合するだけで、簡単に薬剤を調製することが可能

【研究の背景】

緑膿菌は、免疫力が低下したヒトに感染する日和見感染菌で、近年、既存の抗菌薬に耐性を獲得した薬剤耐性緑膿菌の出現が世界共通の問題になっています。世界保健機関（WHO）は、様々な細菌感染症の中でも、薬剤耐性緑膿菌による感染症の治療法開発を優先的に進めるべきであると報告しており、早急な研究開発を求めています。緑膿菌のみを標的とする緑膿菌選択的な抗菌薬を開発できれば、治療に要する抗菌薬の服用量を減らし、副作用を軽減することにも繋がりますが、いかにして薬剤を緑膿菌へ輸送するか、そして、薬剤耐性を獲得されない抗菌薬の輸送経路を開拓できるかが大きな課題となっていました。

【研究の内容】

緑膿菌に抗菌薬を運搬する経路として、緑膿菌が増殖に必要なヘム鉄を獲得するためのシステムを選択しました（図1）。緑膿菌がヒトの血液中のヘモグロビンからヘム鉄を奪い取るために分泌する HasA と呼ばれる蛋白質に、ヘム鉄とは構造が異なる合成顔料のガリウムフタロシアニン（殺菌剤）を捕捉させた「偽の HasA」を調製しました。「偽の HasA」を緑膿菌に作用させると、緑膿菌は「偽の HasA」が捕捉しているガリウムフタロシアニンを、ヘム鉄と勘違いして細胞内に取り込み、10分間の近赤外光（680 nm）の照射によって発生する活性酸素（一重項酸素）により、99.99%以上の緑膿菌を高選択的に殺菌できます（図2）。また、既存の抗菌薬では殺菌することができない薬剤耐性緑膿菌も同様に効率よく殺菌することが可能です。今回開発した特定の病原菌のみに効力を発揮する殺菌手法は、病原菌のヘム鉄を獲得するシステムを欺く新たな戦略が根幹をなしており、緑膿菌が分泌する天然蛋白質の HasA と、合成が容易で安価に購入できるガリウムフタロシアニンを混合するだけで、緑膿菌のみを選択的に殺菌する抗菌薬を調製できるため、従来の抗菌薬の合成にかかる時間とコストを大幅に削減しました。

【成果の意義】

今回開発した殺菌手法は、緑膿菌へ選択的に抗菌薬を運搬して殺菌することが可能であり、薬剤耐性緑膿菌の殺菌にも有効であることから、緑膿菌の新規殺菌法としての応用展開が期待できます。また、病原菌がヘム鉄を獲得するシステムを活用して抗菌薬を運搬する本手法は、今までにない殺菌戦略をとっており、煩雑な化学合成が必要なく、全く新しい概念の殺菌手法を確立しました。

【付記】

本成果は同時に、以下の事業・研究領域・研究課題による支援を受けて行われました。

日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 A (JP26708018)

研究プロジェクト：「改変型鉄獲得蛋白質による緑膿菌の鉄獲得阻害と光線力学的反応を併用する殺菌システム」

研究代表： 荘司 長三 (名古屋大学大学院理学研究科准教授)

研究期間：平成 26 年 4 月～平成 30 年 3 月

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「精密制御反応場」(JP15H05806)

研究プロジェクト：「外部添加因子による生体反応触媒場の制御と高難度物質変換」

研究代表： 荘司 長三 (名古屋大学大学院理学研究科教授)

研究期間：平成 27 年 6 月～令和 2 年 3 月

日本学術振興会 科学研究費補助金 特別研究員奨励費 (JP18J15250)

研究プロジェクト：「多剤耐性菌の新規殺菌法開発に向けた合成金属錯体を用いるヘム獲得機構の解析」

研究代表： 四坂 勇磨 (名古屋大学大学院理学研究科博士後期課程 3 年)

研究期間：平成 30 年 4 月～令和 2 年 3 月

【参考図】

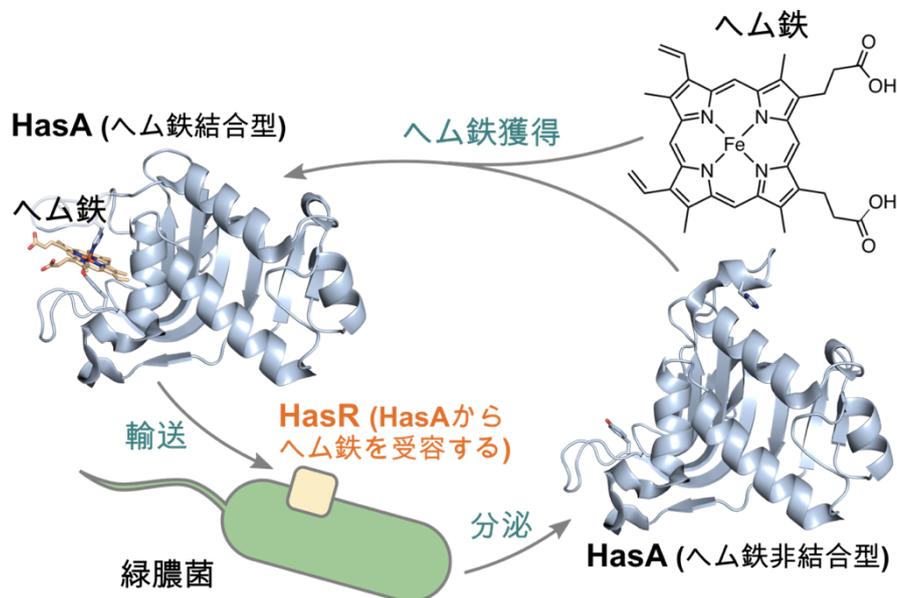


図 1 緑膿菌のヘム獲得システム

ヒトの体内など、鉄イオンが欠乏した環境で増殖するために、HasA という蛋白質を分泌し、血液中のヘモグロビンなどから鉄源としてヘム鉄を略奪する。ヘム鉄を結合した HasA は、緑膿菌の細胞膜上に発現する、HasA 特異的な受容体の「HasR」によって認識され、ヘム鉄は HasR を介して HasA から緑膿菌の細胞内へと取り込まれる。

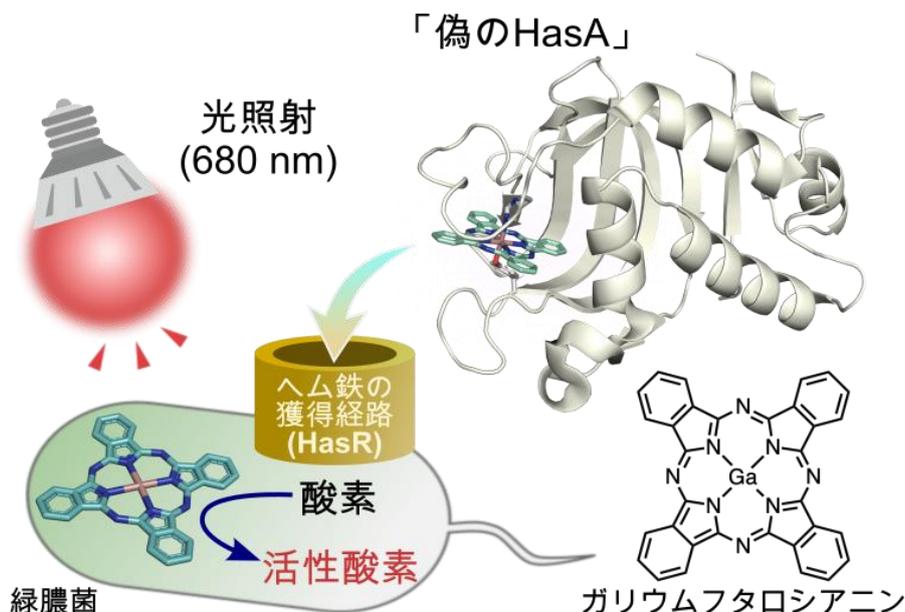


図2 「偽の HasA」を利用する緑膿菌選択的な新規殺菌法

ヘム鉄の代わりにガリウムフタロシアニンを捕捉した「偽の HasA」を緑膿菌に投与すると、ヘム鉄の獲得経路である HasR からヘム鉄と誤ってガリウムフタロシアニンを細胞内に取り込む。緑膿菌の細胞内に蓄積したガリウムフタロシアニンに、近赤外光を照射すると、活性酸素（一重項酸素）が発生して緑膿菌を死滅させることができる。

【用語説明】

注1) 日和見感染菌

健康なヒトには感染しない弱毒細菌。細菌感染への抵抗力（免疫力）が低下したヒトに感染しうる。

注2) 緑膿菌

水中や土壌など、生活環境中に広く存在する常在菌で、免疫力が低下したヒトに感染する日和見感染菌の一種。抗菌薬に耐性化しやすい特性を持つ。

注3) ヘモグロビン

血液中の赤血球に存在するヘム鉄を含有する蛋白質で、酸素運搬を担う。

注4) HasA

緑膿菌が感染したヒトなどの体内で、ヘム鉄を奪い取るために分泌するヘム獲得蛋白質。緑膿菌以外にも、セラチア菌 (*Serratia marcescens*) やペスト菌 (*Yersinia pestis*) などの病原菌も類似した蛋白質を分泌する。

注5) ヘム鉄

生物界に広範に存在する鉄ポルフィリン錯体。人間の体内に存在する鉄の大半はヘム鉄として存在している。

注6) ガリウムフタロシアニン

ポルフィリンに類似した構造を持つフタロシアニンの中心に、ガリウムが結合した平面性の金属錯体。近赤外光を吸収する性質を持つ。

注7) 近赤外光

赤色光に近い波長の光。細胞透過性が高く、がん治療法の一つである光線力学療法に用いられる。

注8) 活性酸素 (一重項酸素)

通常の酸素よりも化学反応性が高い酸素で、細胞傷害性 (細胞毒性) がある。

注9) 薬剤耐性緑膿菌

緑膿菌に有効であるとされてきた抗菌薬に対して耐性化した緑膿菌。

【論文情報】

雑誌名 : *ACS Chemical Biology*

論文タイトル : Hijacking the Heme Acquisition System of *Pseudomonas aeruginosa* for the Delivery of Phthalocyanine as an Antimicrobial

(抗菌性フタロシアニンを輸送するために緑膿菌のヘム鉄獲得システムを乗っ取る)

著者 : 四坂 勇磨、岩井 佑介、山田 志歩、上原 弘夢、當舎 武彦、杉本 宏、城 宜嗣、スタンフィールド・ジョシュア・カイル、小川 和也、渡辺 芳人、荘司 長三* (*は責任著者)

DOI: [10.1021/acscchembio.9b00373](https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00373)