

V-ATPase阻害剤

～Na⁺ポンプを標的とした新規抗菌剤の創出～

発明のポイント

ATP加水分解エネルギーを用いてNa⁺を排出する膜タンパク質V-ATPaseの阻害剤を開発
⇒ 新規メカニズムの抗菌剤として、薬剤耐性菌（バンコマイシン耐性腸球菌；VREなど）へ適用

V-ATPaseとは？

- ・ 真核生物や細菌の膜に存在するATP駆動の回転分子モーターであり、一般にH⁺を輸送する。
- ・ 腸球菌はV-ATPaseを保有しており、Na⁺を排出することでアルカリ環境下でも生育できる。
- ・ 真核細胞や乳酸菌、ビフィズス菌はV-ATPaseを持っていない。

発明の概要

V-ATPaseの特徴

V₀（膜内在性サブユニット）とV₁（親水性サブユニット）から成る膜タンパク質（図1）で、ATPの加水分解を利用してNa⁺を排出

⇒ V-ATPase保有菌（薬剤耐性腸球菌など）は、
抗生剤処理後のアルカリ環境下でも生存可能（図2）

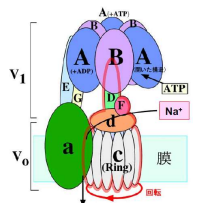


図1. V-ATPaseの構造モデル

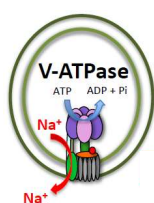
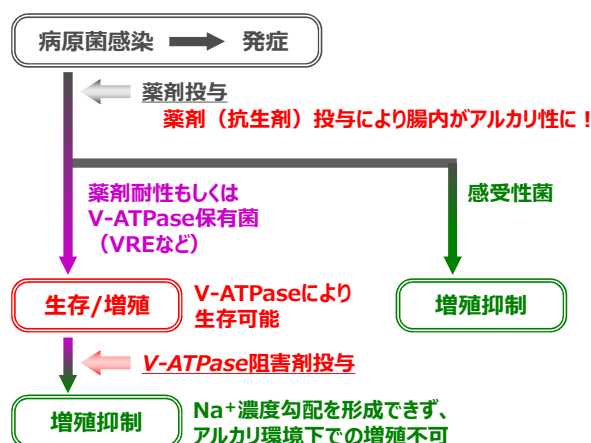


図2. Na⁺排出メカニズム

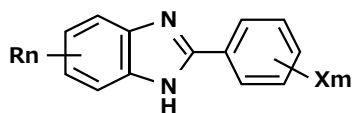
V-ATPaseの阻害により、薬剤耐性腸球菌の増殖抑制が期待

V-ATPase阻害剤の薬剤耐性菌への効果



発明の効果

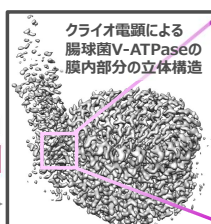
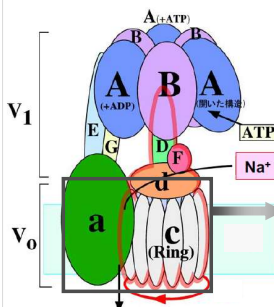
V-ATPase阻害剤



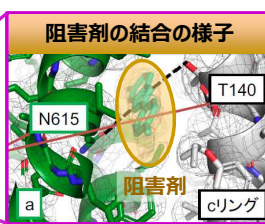
Rn, Xm : 置換基

2-アリールベンズイミダゾール誘導体

2-アリールベンズイミダゾール誘導体がV-ATPaseの膜内サブユニットの結合部位（a-cの境界面）に結合し、V-ATPaseの活性を阻害



Na⁺輸送に重要な2残基（サブユニットaとリングc）に阻害剤は相互作用

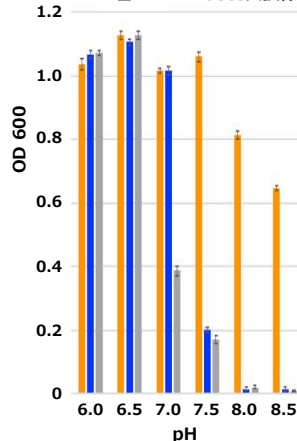


V-ATPase活性阻害効果

a. in vitro 試験（*E. hirae* とVREに対する効果）

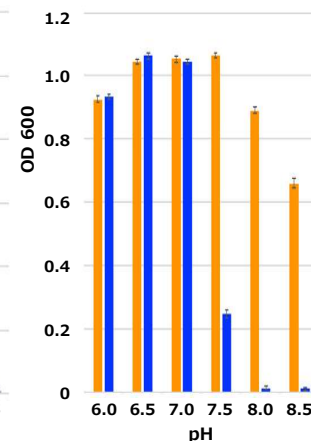
[*E. hirae*]

Legend: Control (orange), 阻害剤 (blue), V-ATPases欠損株 (grey)



[VRE]

Legend: Control (orange), 阻害剤 (blue)



想定される用途

- ◎ V-ATPaseを保有する薬剤耐性菌に対する新規抗菌剤としての利用
- ◎ 他の抗菌剤との混合による広スペクトラム抗菌剤への応用

代表発明者：
村田 武士
(千葉大学・教授)

ライセンス可能な特許

発明の名称： V-ATPase活性阻害剤、抗菌剤、医薬及び抗菌方法並びにスクリーニング方法
国際公開番号： WO2020149295
連絡先： JST知的財産マネジメント推進部 ライセンス担当
電話) 03-5214-8486
メール) license@jst.go.jp
URL) www.jst.go.jp/chizai/

