京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

2025年4月30日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋作 様

所属部局 医学研究科

職 名 特定講師

氏 名 手塚 徹

助成の種類	令和6年度 ・ 研究活動推進助成			
申請時の科研費 研究課題名	病原細菌が持つ新規ユビキチンリガーゼの機能解明と感染症制圧への応用			
上記以外で助成金を 充当した 研究内容				
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 医学研究科・准教授・キムミス			
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等)			
成果の概要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)			
会計報告	交付を受けた助成金額	1,500,000	円	
	使用した助成金額	1,500,000	円	
	返納すべき助成金額		円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額	
		実験試薬・消耗品費	1,342,375	
		国内旅費	57,720	
動物実験施設管理費		99,905		
当財団の助成に ついて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 充実した支援をいただき、研究を進めることができました。心よりお礼申し上げます。色んな分野の課題が採択されていて、選考もご苦労されていることと思います。今後も同様の研究助成を続けて、京大の研究の発展をご支援下さりますよう、お願い致します。			

成果の概要／手塚徹

研究内容

感染症は死因の上位にあり、出現・流行は予測不可能である。しかも、既存の抗生剤には多剤耐性菌の出現や腸内細菌叢の破壊といった問題があり、これらを解決した新しい細菌感染症治療薬が求められている。我々は、既存抗生剤とは異なる作用機序で働き、常在菌には作用しない新たな治療薬の基盤を構築するために、病原因子（病原細菌がコードし、その感染成立に重要な役割を果たす蛋白質）の機能解析と当該因子に作用する化合物の開発を進めている。本研究では、広範な病原細菌が持つユビキチンリガーゼ（以後、細菌 E3）を対象に研究を行った。

研究成果

ゲノム解析と立体構造予測により、種々の病原細菌から新規 E3 を見出し、一部については、その組み換え精製蛋白質を得て、E3 活性を確認した。また、病原性大腸菌の E3 がユビキチン化・分解の標的とする宿主蛋白質を特定して、その作用機序を明らかにするために、プロテオーム解析を行い、複数の蛋白質を特定した。他方、細菌 E3 と結合する化合物のスクリーニング系を構築し、複数の病原細菌の E3 と共通に結合する化合物を探索し、同定した（以上、実験試薬・消耗品費として、助成金を使用）。今後、化合物一標的蛋白質間の相互作用を詳細に解析する必要があるため、SPR 法の専門家の研究室に出張し、実験手法を習得した（国内旅費）。また、サルモネラ菌感染マウスを用い、細菌 E3 の役割を検討した（動物実験施設利用費）。

今後の見通し

病原細菌の E3 が感染成立に果たす役割は解明されておらず、本研究で同定した標的宿主蛋白質を基点に、その作用機序や重要性を明らかにしていく。また、得られた E3 結合化合物から合成展開を行い、SPR 法を利用した結合アッセイなどにより、より結合能が良い化合物を得ることで、標的 E3 の機能、ひいては、細菌感染を抑制できる化合物の基盤を構築したいと考えている。