

# ERG25 を標的とした抗真菌薬

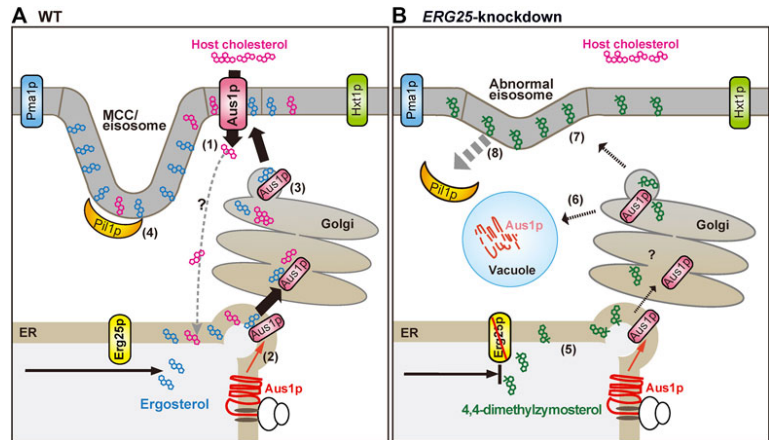
カンジダ菌にとって致死性の高いエルゴステロール合成経路の新規標的分子

## Advantage and Core Benefit

- Candida 菌遺伝子の中でも欠損時の致死性が高い遺伝子を標的としており耐性菌の出現がしにくいことが期待される
- アゾール系や既存の抗真菌薬とは違う作用点
- 既知の阻害剤で薬効が確かめられており、誘導体展開やスクリーニングが可能

## Background and Technology

抗真菌薬の種類はエルゴステロールの合成酵素阻害を作用点とするアゾール系その他、エルゴステロールに直接作用するポリエン系、細胞壁合成酵素を阻害するエキノカンディン系、核酸合成阻害作用のあるフルオロピリミジン系と少ない。いずれの系統の薬剤にも耐性菌の出現が問題となっており、抗真菌薬の新しい作用メカニズムが求められている。



発明者らは、エルゴステロール合成経路に関与する酵素遺伝子である ERG25 が真菌のコレステロール取り込みと細胞膜の構造に重要な役割を果たすことを明らかにした (図)。ERG25 をノックダウンした *Candida glabrata* はステロール輸送タンパク質 Aus1p の細胞膜局在を妨げ、感染したマウスの致死率を低下させた。

ERG25 がコードするステロール-C4-メチルモノオキシゲナーゼの阻害剤として知られる、1181-0519: N-[(2E)-2-[(4-nitrophenyl) hydrazinylidene]propyl]acetamide の抗真菌活性を評価したところ、*Candida auris* を含む複数の *Candida* 種に対して  $\mu\text{M}$  オーダーでの抗真菌活性 (MIC) を示した。

ERG25 をヒト型 (hERG25)、カンジダ型 (CgERG25) に置き換えたノックイン酵母に対して 1181-0519 を作用させたところヒト型に置き換えた酵母菌には毒性を示さなかった。ERG25 は潜在的に副作用を示すことが少ない標的であることも強く示唆された。

## Data

- ◇ ERG25 の阻害剤である 1181-0519 は *C. albicans*、*C. glabrata*、*C. auris*、*C. parapsilosis*、*C. krusei* に対して強い阻害活性を示し、最小阻害濃度 (MIC) は  $2\mu\text{M}$  以下であった (下表)
- ◇ 殺菌性の高い標的分子として *Candida glabrata* のキラール遺伝子である ERG25 が特定された

## Patent & Publication

特許出願中 (未公開)

論文 <https://doi.org/10.3390/jof9101035>,  
<https://doi.org/10.3389/fcell.2022.820675>

## Researcher

知花 博治 先生 (千葉大学・真菌医学研究センター)

## Expectations

1181-0519 を基本化合物とした誘導体展開や、ERG25 の阻害剤のスクリーニングなどの共同研究によって新しいクラスの抗真菌薬の開発に関心のある企業とのコラボレーションに期待しております。

MIC of 1181-0519 against <i>Candida</i> species.	
Strain	MIC ( $\mu\text{M}$ )
<i>C. albicans</i> SC5314	2
<i>C. glabrata</i> CBS 138	2
<i>C. auris</i> CBS 10913	1
<i>C. tropicalis</i> CBS 94	16
<i>C. parapsilosis</i> CBS 604	1
<i>C. krusei</i> CBS 573	2

### Contact

Ryo TAKAYANAGI  
 Licensing Associate  
 Tech Manage Corp.  
[ryo.takayanagi@tech-manage.co.jp](mailto:ryo.takayanagi@tech-manage.co.jp)

### DISCLAIMER

ALTHOUGH CARE HAS BEEN TAKEN IN THE PREPARATION OF THIS MATERIAL TO BE AS ACCURATE AS POSSIBLE, THE CONTENTS OF THIS DOCUMENT ARE PROVIDED FOR INFORMATION PURPOSE ONLY, AND NEITHER INVENTORS NOR APPLICANTS OFFER ANY WARRANTY, WRITTEN OR IMPLIED, AS TO THE ACCURACY OF THE SAID CONTENTS.