

## 緑膿菌のヘム獲得機構を利用した抗菌性ペプチド修飾金属錯体による静菌手法の開発

(名大院理) ○松井 弘季・愛場 雄一郎・渡邊 菜々花・有安 真也・荘司 長三

Development of a bacteriostatic method delivering metal complexes modified with antimicrobial peptide into cells via the heme acquisition system of *Pseudomonas aeruginosa* (Graduate School of Science, Nagoya University) ○Hiroki Matsui, Yuichiro Aiba, Nanaka Watanabe, Shinya Ariyasu, Osami Shoji

*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) is a type of pathogen that causes opportunistic infections. The emergence of multidrug-resistant strains of *P. aeruginosa* has become a problem, and it is desirable to develop an antibiotic-free sterilization method. In an iron-deficient environment, *P. aeruginosa* secretes HasA protein to acquire heme. By utilizing this heme acquisition system of *P. aeruginosa*, we have succeeded in selective photo-sterilization of *P. aeruginosa* with a photosensitizer, gallium phthalocyanine<sup>1)</sup>. However, this method is difficult to apply to deep areas where light is hard to reach. In this study, we aimed to develop a new sterilization method without light irradiation. For this purpose, we have developed metal complexes with antimicrobial peptides and evaluated the bacteriostatic activity of HasAs reconstituted with those metal complexes. An antimicrobial peptide reported to disrupt cell membranes was modified on heme, and we have successfully reconstituted those modified metal complexes with HasA. Experiments on the growth of *P. aeruginosa* showed that those complexes are effective for the growth inhibition of *P. aeruginosa*.

**Keywords :** *Pseudomonas aeruginosa*; Antimicrobial peptide; Sterilization; Heme; Protein

緑膿菌は日和見感染症を引き起こす病原菌の一種であり、抗生物質に対して耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌の出現が世界的な問題となっている。そのため、抗生物質によらない殺菌手法の開発が望まれており、当研究室では緑膿菌のヘム獲得機構に着目して新規殺菌手法の開発に取り組んできた。

鉄欠乏状態の緑膿菌は、ヘム獲得タンパク

質 HasA を分泌し、宿主からヘムを奪い取ることで鉄源として利用して増殖する。これまで、光増感剤のガリウムフタロシアニンを複合化した人工 HasA を用いて、緑膿菌の選択的な光殺菌に成功している<sup>1)</sup>。しかし、光殺菌では光の届かない深部への適用が難しいという課題があった。本研究では、抗菌性ペプチドをヘムなどの金属錯体に修飾することで、緑膿菌のヘム獲得機構を介して細胞内に送達させる、光を必要としない殺菌手法の開発を目指した。細胞膜の破壊作用が報告されている抗菌性ペプチドをヘムに修飾し、HasA との複合化に成功した。また、緑膿菌の増殖抑制能（静菌作用）を評価したところ、ペプチドをもたないヘムと比べて、緑膿菌の増殖が抑制されることを確認した。

1) Y. Shisaka *et al.*, *ACS Chem. Biol.*, **2019**, *14*, 1637-1642

