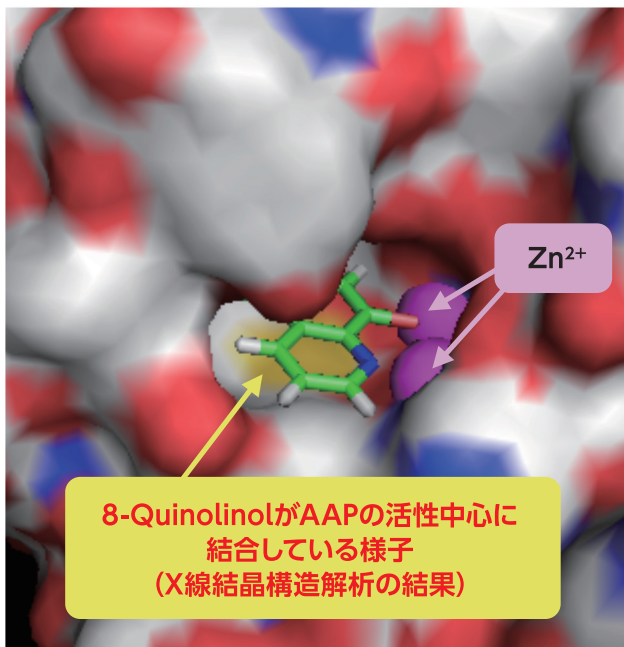


青木 伸 Shin AOKI (東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 教授)

研究の目的

抗生物質の登場により、感染症との闘いは終わったと思われました。しかし抗菌薬が効かない微生物(耐性菌)が現れ、これに対しては有効な治療法がないことから、今や世界的な問題となっています。また、複数の抗菌薬が効かない多剤耐性菌が出現して新しい脅威となっており、有効な対策が求められています。こういった中最近注目されているのは、病原菌に多剤耐性をもたらす酵素[メタロβラクタマーゼ]を阻害する方法です。当研究室は、金属亜鉛錯体の研究を通じて、含亜鉛酵素を選択的に阻害する酵素に注目し、メタロβラクタマーゼなど亜鉛酵素の活性を阻害する薬剤を開発しています。同時に、より毒性の低い分子設計と再活性化法の開発を行っています。

研究の概要



メタロβラクタマーゼは、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系に属するほとんど全ての抗生物質を分解する、最も危険と考えられるβラクタマーゼです。この酵素の遺伝子を伝達性のプラスミド上に保有する病原菌(緑膿菌、アシネトバクター菌、大腸菌、肺炎桿菌)などは病原性の強い細菌でもあり、病院内のみならず市中でも感染を引き起こす可能性があります。

メタロβラクタマーゼの中には、その活性中心に2個の亜鉛原子をもつ二核亜鉛酵素もありますが(Class B)、その酵素に対する薬(阻害剤)は殆どないのが現状です。

当研究室は、金属亜鉛錯体の基礎～応用研究を、二核亜鉛酵素阻害剤へ展開しています。具体的には、この酵素の活性中心の構造を詳細に解析し、亜鉛イオンへ配位する阻害剤を探索しています。ただし、金属酵素の阻害剤には、金属配位子という機能が故の毒性が伴います。そこで我々は、配位子部を保護して毒性を下げ、必要な時と場所で脱保護して再活性化するプロドラッグの開発も同時に検討しています。

このような取り組みを通じて、多剤耐性を避けて、βラクタマーゼのような二核亜鉛酵素に対する新しい抗菌剤の開発を目指しています。

POINT

- ・二核亜鉛酵素の活性中心に結合する化合物を見出し、X線結晶解析により詳細に結合様式を分析
- ・当該化合物が二核亜鉛酵素であるAAP (Amino-peptidase from *Aeromonas Proteolytica*) を阻害することを見出した
- ・これらの化合物の毒性を低下させるための保護基を導入し、生理条件下で除去する方法を開発した
- ・水中錯体化学の知識と技術

今後の展開

- ・既に活性中心に結合する化合物の中から最適のものを選抜する
- ・選抜した化合物の細胞実験による酵素活性阻害能の評価
- ・毒性低下の為の分子設計と合成(プロドラッグ)
- ・動物実験による安全性、薬効評価
- ・国内外との共同研究(過去に経験あり)

■研究体制:本研究は、慶應義塾大学薬学部花屋賢悟先生との共同研究により進められました。

