汎用性の高いメタロβ-ラクタマーゼ阻害剤の開発

ライフサイエンス

Development of Universal Inhibitors of Metallo-β-Lactamases

青木 伸、Shin Aoki　　東京理科大学薬学部・教授

研究概要

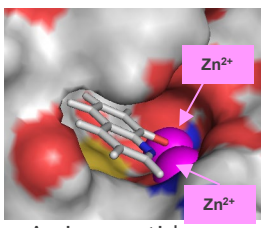
既存の抗菌薬に対する薬剤耐性（AMR: antimicrobial resistance）菌の出現による「Silent Pandemic」が課題になっている。その原因の一つがβ-ラクタマーゼであり、β-ラクタムの活性に必須である四員環構造を加水分解し開環することによって無効化する。β-ラクタマーゼはセリン型β-ラクタマーゼ（クラスA、C、D）とメタロβ-ラクタマーゼ（MBL）（クラスC）に分類される。セリン型β-ラクタマーゼ阻害剤の例はいくつか存在するが、MBL阻害剤で上市されている例はない。

POINT

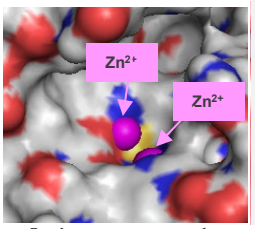
・MBLの阻害薬の創製、特に二核亜鉛酵素であるNew Delhi metallo-β-lactamase（NDM）、imipenemase（IMP）、Verona integron-encoded metallo-β-lactamase（VIM）に対する低分子阻害薬の創製を目指す。
・二核亜鉛酵素阻害剤の例として、すでにAAP（Aminopeptidase from *Aeromonas Proteolytica*）を阻害する化合物（8-quinolinol, 8HQ）を見出している。

研究目的

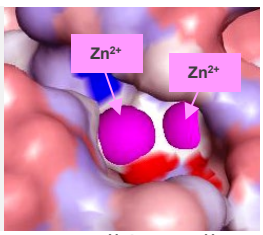
・ MBL活性中心を占有し、二つの亜鉛イオン（Zn^{2+}）に対し同時に配位することで亜鉛イオン配位水を除去する阻害剤を開発する。
・広いMBLサブクラスに対して阻害活性を有し、耐性が生じにくい阻害剤を開発する。
・本研究で設計、合成した8HQ誘導体の存在下において、IMP-1、IMP-6、NDM-1、NDM-5、VIM-2発現菌に対するメロペネムのMIC（最小発育阻止濃度）が大きく低下した。これらのMBL阻害の証明と活性評価およびMBL-8HQ誘導体複合体の結晶構造解析を行う。以下の図は代表的な二核亜鉛酵素（AAP、IMP-1、NDM-1）の活性中心の構造であり、8HQ がAAP（左図）の二つのZn^{2+}に配位結合して競合阻害することをすでに証明した。



Aminopeptidase from *Aeromonas proteolytica*（AAP）活性中心と8HQ複合体のX線結晶構造解析*



Imipenemase-1（IMP-1）（carbapenemase）の活性中心



New Delhi Metallo-β-lactamase-1（NDM-1）の活性中心

本研究の創薬ターゲット

*Aoki, S. *et al. J. Biol. Inorg. Chem.* 2012, *17*, 517

従来・競合との比較

・低分子のMBL阻害薬。
・MBLの変異に影響されない阻害薬。
・研究代表者は、亜鉛の発光プローブ、亜鉛酵素モデルなどの専門家である。

想定される用途

・広域スペクトルをもつMBL阻害剤。
・MBLの活性中心に結合することで発光強度が増大する発光プローブ。

実用化に向けた課題

・ MBL阻害活性の増強と毒性低下のための分子設計と合成。
・ 細胞実験および動物実験による安全性、薬効評価。

企業へ期待すること

・薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄＝ADME）の評価。

今後の展開

2028.3　最終化合物候補選定
2033.4　販売開始

■関連制度：国立感染症研究所薬剤耐性研究センターとの共同研究（AMEDの新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（研究代表者：菅井基行博士））
■受賞歴：2019年度東京理科大学優秀研究者特別賞
2025年度先端錯体工学研究会（(SPACC)）賞
■知的財産権：準備中
■試作品　：あり
■サンプル　：化合物の溶液を提供できます。

2026.10

東京理科大学　産学連携機構
〒162-8601 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地
TEL:03-5228-7440 E-MAIL:ura@admin.tus.ac.jp