

メタロ- β -ラクタマーゼ SMB-1 の基質及び阻害剤認識機構の解明 Structural insights into recognition of hydrolyzed carbapenems and inhibitors by subclass B3 metallo- β -lactamase SMB-1

和知野 純一

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学/耐性菌制御学

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65

Jun-ichi Wachino

Department of Bacteriology, Nagoya University Graduate School of Medicine

65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan

1 はじめに

抗菌薬に耐性を獲得した治療困難な薬剤耐性菌 (AMR) が国内外で増加しており、大きな問題となっている。しかし、これら AMR に有効な新薬の開発は停滞しており、今後、ますます AMR の治療及びその制御が難しくなるものと予測される。このような状況を鑑み、世界各国で AMR に対する新たな対策を講ずる動きが見られ始めている。日本では 2016 年に AMR 対策アクションプランが発表された。

薬剤耐性菌の種類はこれまでに数多く報告されているが、近年最も問題視されているのが、CRE と呼ばれるカルバペネム系薬に耐性を獲得した腸内細菌科細菌である。そして、CRE におけるカルバペネム耐性機構として最も一般的なものがメタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) の産生である。MBL については 20 年以上前に発見され、今日までに様々な研究がされてきたが、未だに臨床で使用可能な阻害剤の開発には至っていない。そこで、本研究では、MBL 産生菌の治療に有効な MBL 阻害剤を開発することを最終目標とした。

2 実験

SMB-1-ドリペネム分解物複合体の結晶は、60 mg/mL SMB-1 溶液をドリペネム 20 mg/mL 溶液と混和したのち、さらに、0.2 M ammonium sulfate, 0.15 M Tris-HCl pH 8.5, 30% (w/v) Polyethylene Glycol 4000 リザーバー溶液と混和した時に得られた。SMB-1-L-captopril 複合体及び SMB-1-2-mes 複合体の結晶は、apo 体の結晶を阻害剤が溶解したリザーバー溶液に浸潤することで得た。X 線回折強度データの収集はビームライン NW12A にて行った。

3 結果および考察

SMB-1-ドリペネム分解物複合体構造を 1.4 Å で決定することができた。SMB-1 とドリペネム分解物の結合の様子を図 1 に示す。ドリペネムの結合には、活性中心にある 2 つの亜鉛原子が関与しており、特に Zn2 がカルバペネム分解物の認識に中心的な役割を果たしていることがわかった。また、L-captopril や 2-mes に含まれるチオール基が亜鉛に結

合している様子が観察された。チオール基を有する AG@ された。

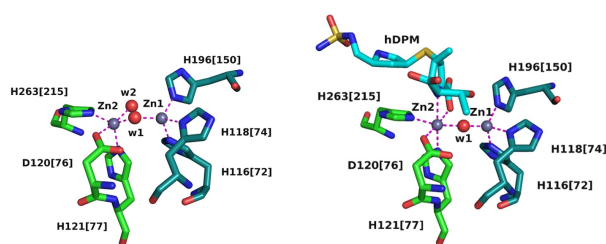


図 1 (左) apo 体の活性中心. (右) ドリペネム分解物結合時の活性中心.

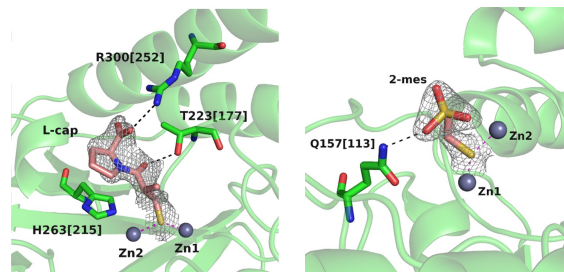


図 2 (左) L-captopril 結合時の活性中心. (右) 2-mes 結合時の活性中心.

4 まとめ

SMB-1 MBL とドリペネム分解物及び阻害剤の複合体の構造をあきらかにした。今後、得られたデータを基に、MBL 阻害剤の開発を行う予定である。

謝辞

本研究の実施にあたりご協力いただきましたビームラインスタッフの先生方に深謝致します。

参考文献

- [1] J. Wachino *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* **60**, 4274-82 (2016).

wachino@med.nagoya-u.ac.jp