



## メタロβ-ラクタマーゼの非可逆的阻害剤の開発

金地玲生、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

### 1. 背景と研究目的

近年、世界的な薬剤耐性菌の広まりを受けて、新規抗菌薬開発が求められている。特に、臨床現場で用いられているβラクタム系抗菌薬に対する耐性が大きな懸念事項となっており、近年では、「最後の切り札」として使用されているカルバペネム系抗菌薬に耐性を獲得した細菌も、多数確認されるようになった (ref. 1)。カルバペネム系抗菌薬に対する耐性要因の一つに、メタロβラクタマーゼ (MBL) と呼ばれる酵素群がある。本研究の最終目標は、MBL 酵素群の1つである SMB-1 (ref. 2) を標的に、それに対し不可逆的な結合様式をとる阻害剤を開発することである。本実験では、SMB-1-阻害剤複合体結晶の X 線結晶構造解析を目的としている。

### 2. 実験内容

SMB-1 を大腸菌に産生させ、各種カラムで精製後、結晶化に用いた。結晶を阻害剤溶液に浸漬することで複合体結晶を作製した。作製した酵素-阻害剤複合体結晶を、あいちシンクロトロン光センターに持ち込み回折測定を行った。最大分解能 2.0 Å 以上で、X 線回折像を明瞭に確認できた複合体結晶に関してデータ収集を行った。1 度毎に照射時間を 5 秒間とし、360 度分のデータ収集を行った。

### 3. 結果および考察

用意した幾つかの結晶について、分解能約 1.4-2.0 Å で、明瞭な X 線回折像を確認することができた (Fig.1)。本実験で収集したデータをもとに、CCP4 及び COOT を用いて精密化およびモデル構築を行ったところ、2 種類の阻害剤について、活性部位に阻害剤相当の電子密度を確認することができた。阻害剤の結合が確認できなかったものについては、今後、共結晶作製の条件を見直し、データ収集を継続する予定である。

### 4. 参考文献

1. Zowawi, Hosam M., et al.  
The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology.  
*Nature Reviews Urology* 12.10 (2015):570-584.
2. Wachino et al. Structural Insights into Recognition of Hydrolyzed Carbapenems and Inhibitors by Subclass B3 Metallo-β-Lactamase SMB-1.  
*Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(7):4274-82.

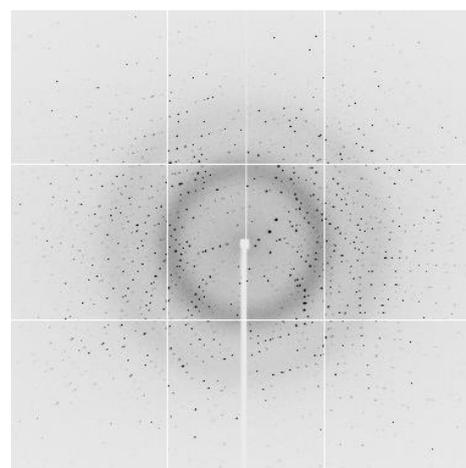


Fig.1 SMB-1 と阻害剤の共結晶回折像