



DNW-14013 の概要

課題番号 : DNW-14013

課題名 : 新規抗生物質の開発

主任研究者 (Principal Investigator) :

関水 和久 (学校法人帝京大学医真菌研究センター)

課題番号 DNW-14013 では、MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) に有効な新規抗生物質ライソシン E の創出に取り組んでいる。

- 創薬コンセプト :
全く新規の細菌に選択的なメカニズムにより、バンコマイシンをはじめとする既存の抗 MRSA 用抗菌剤に対する多剤耐性菌を含め MRSA 全般に有効な新規抗生物質。
- ターゲットプロダクトプロファイル :
ダプトマイシンの効かない肺感染症を含め、MRSA による感染症全般に有効な注射用抗生物質。
- 創薬コンセプトの妥当性を支持するエビデンス :
以下のことが PI らにより報告されている。
 - 1) 黄色ブドウ球菌のカイコ感染モデルを用いて、土壌細菌 (*Lysobacter* 属) の培養液抽出物ライブラリーより新規抗生物質ライソシン E を発見した。
 - 2) ライソシン E は、一部の細菌の細胞膜にのみ存在するメナキノンと結合することにより、細胞膜を破壊した。
 - 3) ライソシン E は、既存の MRSA 治療薬に耐性あるいは低感受性の MRSA 及び MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) に抗菌活性を示し、強力かつ迅速な殺菌性を示した (*in vitro*)。

また、以下のことを創薬ブースター支援により明らかにした。

 - 4) 肺サーファクタント存在下で抗菌活性を示した。
 - 5) 耐性菌出現率は MRSA 治療薬アルベカシンと同等以下であった。
 - 6) ライソシン E が MRSA 及び MSSA の臨床分離株各 50 株ずつに対して抗菌活性を

示すことを第三者機関による委託試験でも確認した。

- 7) ライソシン E の殺菌活性は極めて迅速かつ強力であり、多剤耐性菌に対しても効果を示した。また、そのメカニズムについて明らかにした。
- 8) ライソシン E の抗菌スペクトラムを、菌種を拡大して検討し、臨床的に重要な複数種の菌が感受性を示すことを明らかにした。
- 9) 臨床分離株におけるライソシン E の耐性菌出現頻度は既存の抗生物質よりも低く、臨床応用上問題ないことがわかった。
- 10) ライソシン E の抗菌活性を亢進する宿主因子について検討し、その作用メカニズムを明らかにした。

● 創薬に向けたアプローチ：

- 1) 化合物の生産性の改良：ライソシン E 生産菌株の改良及び培養条件の検討を行い、化合物の生産性を 100 倍程度向上させた (> g/L)。
- 2) 薬効薬理試験（抗菌スペクトラムの確認、MSSA 及び MRSA の臨床分離株に対する抗菌活性、MRSA 感染モデルにおける薬効（皮下投与、静脈内投与）、安全性試験（大腸菌を用いた Ames 試験、反復投与毒性試験）、物性試験（溶解性の確認）及び薬物動態試験を実施済み。

● 知財対応：ライソシン E の物質及び関連特許は取得済みである。

- ◇ 特許登録番号（国内）：特許第 5878302 号、特許第 5878303 号、特許第 5823733 号、特許第 5863648 号、特許第 6206907 号、
- ◇ 特許登録番号（米国）：US8754040
- ◇ 特許登録番号（欧州）：EP2578597
- ◇ 特許登録番号（豪州）：AU2011259309
- ◇ 特許登録番号（カナダ）：CA2799572

本資料は、創薬総合支援事業（創薬ブースター）による支援の終了時の情報をもとに作成しています。