

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 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
(英語) Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases

研究開発課題名： (日本語) カルバペネマーゼ阻害活性を有する既承認薬をベースとした新たなカルバペネマーゼ阻害薬の開発

(英語) Development of new carbapenemase inhibitors on the basis of approved medicines showing inhibitory effect against carbapenemases

研究開発担当者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 教授、荒川宜親

所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Yoshichika Arakawa, Professor

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 研究の統括およびカルバペネマーゼ阻害活性を有する薬剤の探索ならびに多剤耐性菌株を用いた阻害活性の様式の解析

開発課題名： (英語) Management of research project and screening of carbapenemase inhibitors together with characterization of inhibitory mode using multidrug-resistant bacterial isolates

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 教授 荒川宜親

所属 役職 氏名： (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Professor, Yoshichika Arakawa

分担研究 (日本語) カルバペネマーゼ阻害活性を有する薬剤の探索およびマウス等感染モデルによる阻害剤の効果の検証

開発課題名： (英語) Screening for drugs with carbapenemase-inhibitory ability and analysis of inhibitory effects using infection model mouse et al.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 准教授 木村幸司
所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Associate Professor,
Kouji Kimura

分担研究 (日本語) カルバペネマーゼ阻害剤とカルバペネマーゼとの共結晶の作製およびインシリ
コでの阻害メカニズムの解析

開発課題名: (英語) Structural insights into recognition of carbapenemase inhibitors and
identification of its inhibition mode by *in silico* analyses

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 講師 和知野純一
所属 役職 氏名: (英語) Nagoya University Graduate School of Medicine, Lecturer, Jun-ichi
Wachino

II. 成果の概要 (総括研究報告)

1. 研究の統括およびカルバペネマーゼ阻害活性を有する薬剤の探索ならびに多剤耐性菌株を用いた阻害活 性の様式の解析

既承認薬の中からカルバペネマーゼ阻害活性を有する物質を数種類選り出し、多剤耐性株を用いてそれ
らの阻害活性を確認したのち、精製したカルバペネマーゼとの共結晶を作成することに成功し、カルバペ
ネマーゼと阻害物質との結合様式や阻害様式について X 線結晶構造解析を進めている。

Management of research project and screening of carbapenemase inhibitors together with
characterization of inhibitory mode using multidrug-resistant bacterial isolates

Several carbapenemase inhibitors were selected from approved drugs and their inhibitory
activities were analyzed using multidrug resistant bacteria. X-ray crystallographic analyses are
ongoing using co-crystal of a carbapenemase and its inhibitor to elucidate the binding and
inhibition modes of inhibitors against carbapenemase.

2. ディスク拡散法を用いた既承認薬のカルバペネメース阻害活性のスクリーニング

カルバペネメース産生肺炎桿菌を用いて、既承認薬野中から、カルバペネメース阻害活性を検討
した。検査した既承認薬中に、抗菌活性ないしはカルバペネメース阻害活性のいずれかの活性を有
しているものがあることが示唆された。

Screening for carbapenemase-inhibitory ability among approved drugs

We performed screening for carbapenemase-inhibitory ability among the approved drugs
using carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* by the disk diffusion method. It was
suggested that more than 50 approved drugs might possess bactericidal and/or
carbapenemase-inhibitory activities.

3. メタロ-β-ラクタマーゼ阻害活性を有する既承認薬のスクリーニング

入手可能な既承認薬について、メタロ-β-ラクタマーゼの阻害剤となるものがあるか否かを検討し

た。スクリーニングに際し、精製酵素を使用したハイスループット系を構築した。我々の予備的検討の結果、サブクラス B1 に属するメタロ-β-ラクタマーゼに強い阻害活性を有するものが 5 個程度、サブクラス B3 に属するメタロ-β-ラクタマーゼに強い阻害活性を有するものが 10 数個見つかった。

Screening for metallo-β-lactamase inhibitors among approved drug compounds

With the available approved drug compounds, we screened for inhibitor candidate compounds of metallo-β-lactamases (MBLS). To access this, we developed a high throughput technique using purified MBLs. As the result of our preliminary investigation, we found about 5 inhibitors of MBL belonging to the subclass B1 and about 10 inhibitors of MBL belonging to the subclass B3 among 1018 approved drug compounds.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
特記すべきものなし
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
特記すべきものなし
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
 1. 特記すべきものなし
- (4) 特許出願
特記すべきものなし