

平成 28 年度 委託実験調査成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 創薬支援推進事業 創薬総合支援事業
(英語) Drug discovery and development support project “The iD3 Booster”

実験調査課題名 : (日本語) 多剤耐性菌に対する新規クラスの抗菌剤探索ーリード候補骨格選定
(英語) Pursuit for a novel-class antibiotics against multi-resistant -Lead optimization.

実験調査担者 (日本語) 順天堂大学医学研究科感染制御科学研究センター センター長 平松啓一
所属役職氏名 : (英語) Keiichi Hiramatsu, Juntendo University Center for Infection Control Science.

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

II. 成果の概要

A) 多剤耐性菌に対する新規クラスの抗菌剤の分子設計及び合成

S. aureus および多剤耐性 *E. faecalis* に対する活性増強デザインを行なった。前年度に得られた MRSA などの多剤耐性菌に対して強力な抗菌活性を持つ化合物を基に、新たな化合物を合成し MIC を実施した。その結果、*S. aureus* と VRE に同等の抗菌効果をもつ化合物を複数得ることができた。

B) 抗菌活性評価

新規化合物 A は耐性菌の出現率が低いことが、明らかになった。薬剤感受性株 FDA209P を用いた二段階の選択により、209P-J (MIC 0.25mg/L)、209P_JJ (<MIC 4mg/L)を得た。次世代シーケンサーを用いた全ゲノム解析の結果から、これらの株は gyrase の特定部位に変異が引き起こされていることが確認された。新規化合物 A による耐性獲得実験は、キノロン耐性株である Mu50 を用いても行なわれたが、現在に至まで耐性菌は分離されていない。Mu50 が持つキノロン耐性変異 *parC* (S80F)が、化合物 A の耐性獲得と拮抗していることが示唆される。

マウスを用いた感染防止実験では、Mu50 に対する効果を化合物 A、ciprofloxacin、vancomycin で比較した。Mu50 株は、キノロン耐性の MRSA 株であるため、ciprofloxacin では感染阻止されなかった。一方、化合物 A は 25mg/kg 投与で 100%生存し、vancomycin (生存率 60%) よりも優れた効果が見出された。

A) Design and synthesis of novel-class antibiotics against multidrug resistant bacteria

Overview: The novel antibiotics effective against MRSA and VRE were designed and synthesized.

Increasing of antimicrobial activity of several anti-MRSA antibiotics was aimed. Some constructs, including Product-A, showed strong activity not only against MRSA but also against *E. faecium*.

B) Evaluation of antimicrobial activity

Overview: The above tests were done with a few novel antibiotics obtained above (1)

One of the above products showed very low rate in resistance appearance. When analyzed

with FDA209P, first step and the second step mutants, FDA209P-J (MIC 0.25mg/L) and 209P_JJ (<MIC 4mg/L), were obtained. Whole genome sequencing revealed that those strains possessed a mutation in *parC* (S80F). On the other hand, Product-A resistance was never obtained from quinolone-resistant strain Mu50. It is suggested that the mutation *parC* (S80F) of Mu50 interferes the occurrence of Product-A resistance.

Mouse infection model was used for the evaluation of antimicrobial agents.

Product-A, ciprofloxacin, and vancomycin were compared each other in the system. Ciprofloxacin was ineffective against Mu50. Product-A showed at 25mg better life-saving activity than vancomycin (survival rate; 100% vs 60%).

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 件、国際誌 件）
未発表
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
未発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし
- (4) 特許出願
該当なし