

## 微生物 DPP の構造から創薬へ

岩手医科大学薬学部 構造生物薬学分野

阪本 泰光

抗菌薬の新規開発が採算性の悪化やパイプラインの枯渇によって低迷するなかで、多剤耐性菌による感染症での死亡者は年々増加し、2050年には1000万人に、そして経済損失は100兆ドルに達するとされる。政府がまとめた「AMR対策アクションプラン」では既存抗菌薬の使用削減に加えて、新規作用機序による抗菌薬の開発を強く求めている。アクションプランでは、2020年までの成果指標として、抗菌薬の販売量(全体)を2013年と比較して33%の減少、広域抗菌薬である内服セファロスポリン系薬、内服フルオロキノロン系薬、内服マクロライド系薬をそれぞれ50%減少させることが目標とされ、2020年には、2013年と比べて全体としては28.9%、内服セファロスポリン系薬は42.8%、内服フルオロキノロン系薬は41.5%、内服マクロライド系薬は39.5%減少した。また、2020年に承認されたセフィデロコル(シオノギ)は、細胞壁合成阻害という既存の作用機序に基づきながら、様々な手法により耐性菌の防御機構を回避して作用する抗菌薬であるが、将来的な耐性菌の出現を避けることはできないと考えられ、新規作用機序による抗菌薬の開発は依然として重要である。

現在、カルバペネム系薬剤は、ほとんどのβラクタム系抗菌薬を分解する基質拡張型β-ラクタマーゼを産生するような、院内感染を引き起こす多剤耐性グラム陰性菌に対する治療における最後の手段である。そして、*Stenotrophomonas maltophilia*(Sm)およびメチシリン耐性ブドウ球菌はカルバペネム系薬剤に対して耐性を有し、その治療は困難となりつつある。

そこで、我々はSmを始め、歯周病菌*Porphyromonas gingivalis*(Pg)といった糖非発酵グラム陰性菌(NFGNR)に特有なペプチド代謝機構に着目し、創薬研究を進めている。

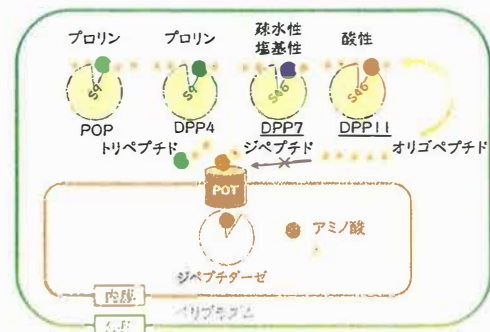
これらの病原菌は、細菌外部から栄養源であるペプチドをペリプラズムに局在するジペプチド産生酵素

(DPP)がジペプチド・トリペプチドに分解し、内膜のペプチドトランスポータがアミノ酸単体ではなく、ジペプチドおよびトリペプチドを選択的に輸送する(右図)と考えられている。そして、ジペプチド産生酵素(DPP)は、S9(POP, DPP4)とS46(DPP7, DPP11)の2つのファミリーに分けられ、S46の微生物DPP7やDPP11は、微生物

の増殖に特に重要であることが知られている。今回の講演では、多くの共同研究者とともにやっているDPP7及びDPP11を標的分子とするSBDDによる抗菌化合物の開発について紹介する。

### 参考文献

- Structural basis for an exceptionally strong preference for asparagine residue at the S2 subsite of *Stenotrophomonas maltophilia* dipeptidyl peptidase 7  
*Sci. Rep.* 11, 7929 (2021)
- Fragment-Based Discovery of the First Nonpeptidyl Inhibitor of an S46 Family Peptidase.  
*Sci. Rep.* 9, 13587 (2019)
- Crystal structures of a bacterial dipeptidyl peptidase IV reveal a novel substrate recognition mechanism distinct from that of mammalian orthologues.  
*Sci. Rep.* 8, 2714 (2018).



・略歴

【学歴】

2002年3月 長岡技術科学大学大学院工学研究科博士課程 単位取得退学  
2005年9月 博士（薬学） 昭和大学

【職歴】

2002年4月 昭和大学保健医療学部 助手  
2007年4月 昭和大学保健医療学部 講師  
2008年4月 岩手医科大学薬学部 助手  
2009年4月 岩手医科大学薬学部 助教  
2017年7月 岩手医科大学薬学部 准教授

【所属学会】

日本薬学会、日本蛋白質科学会、日本結晶学会、日本分子生物学会、日本生化学会、  
International Society for Infectious Diseases、PF-UA、SPring-8 ユーザー共同体

【委員等】

大阪大学蛋白質研究所共同研究員  
さいたま市立大宮北高校スーパーサイエンスハイスクール運営指導委員  
Space BD株式会社 ライフサイエンス R&D事業 アドバイザー

【受賞等】

私立大学情報教育協会 奨励賞  
International Space Station Research Awards  
“Space Station Top Results for Discoveries” (授与機関 NASA, AAS, CASIS)  
日本大学理工学部 学会・協会賞