

## 女性研究者支援 研究助成 2017 – 感染症領域 – 研究成果報告書（公表用） <概要>

<b>所属</b>	東北大学大学院生命科学研究科分子情報化学分野
<b>氏名</b>	一刀 かおり
<b>研究テーマ</b>	抗体 – 薬剤複合体（ADC）機能を持つ低分子抗菌薬の創薬研究

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

### 【研究目的】細胞内細菌に対する有効な抗菌活性を有する薬剤開発

米ジェネンテック社によって、細胞内感染症に有効な ADC の治療法が報告された（図 A）。本研究では、低コストで実施可能な「抗体を使わない ADC 様の抗菌薬」の創製を行う。

- 1) ADC における抗体の役割は、菌表面に対する結合である。本研究では、抗体と同じ役割を持つ低分子化合物（標的化リガンド）を用いる（図 B）。
- 2) 広域スペクトルを持たせるため、細菌が共通して有する細胞壁成分を標的とする低分子化合物を用いる。

### 【研究方法】

**A:** 「抗体の代替となる低分子化合物（標的化リガンド）」として、バンコマイシン二量体を用いる。

**B:** 細胞内酵素を活用して、細胞内に抗菌剤を拡散させる。  
本研究の「抗体を使わない ADC 様の抗菌薬」は、米ジェネンテック社が提唱する作用メカニズムで進行すると仮説をたてた。

**【研究成果】**バンコマイシンに連結させる薬剤としては、ジェネンテック社らのリファログと同種である「リファンピシン」を用いた。「抗体を使わない ADC 様の抗菌薬」（VAC1, VAC2）は、細胞内細菌に有効な抗菌活性を示した。化学的アプローチによって、VAC1・VAC2 の作用メカニズムは、図 A で進行していることが示唆された。具体的には、pH 環境によって発色に変化する蛍光標識体を用い、バンコマイシンと細菌の複合体は細胞によるエンドサイトーシスを受け、リソソームと融合していることがわかった。さらに、リンカー切断の有無を計測するため、turn-on プローブを用い細胞内でリンカーが切断されたことによって切り出された蛍光団の計測を行った。この結果より、薬剤処理後 1 時間でリンカーの切断が行われ、細胞内で抗生物質の放出されていることが確認できた。黄色ブドウ球菌感染細胞にて、VAC の抗菌活性を測定したところ、細胞内細菌の死滅が確認でき有効な抗菌活性を示したことがわかった。

**【考察】**本研究を通じて、バンコマイシンを標的化リガンドすることで、「抗体を用いない ADC 様の抗菌薬」の概念を確立するができた。細胞内でフリーとなった抗生物質（リファンピシン）が有効な抗菌活性を示したことから、多種の抗生物質に応用可能であるといえる。本研究成果は、細胞内細菌のひとつである、「persister」に対する薬剤開発に一石を投じる結果である。

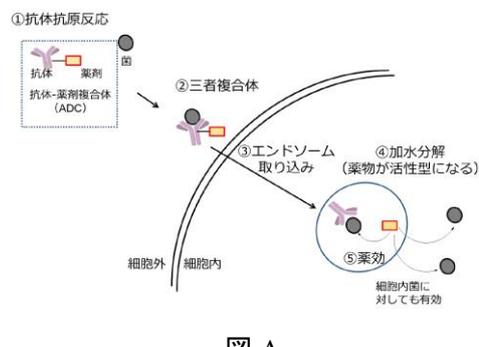


図 A

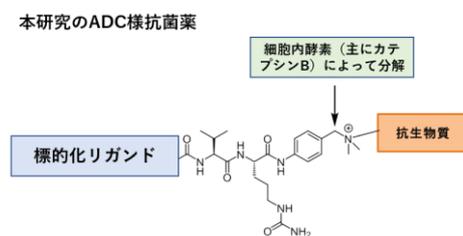


図 B



<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>国内外を問わない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	なし	
2		
3		
4		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	なし	
2		
3		
4		