

**研究助成 2021 – 感染症領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	北里大学 大村智記念研究所
<b>氏 名</b>	加藤 朱里
<b>研究テーマ</b>	新規β-ラクタマーゼ阻害剤創製 ; <i>In situ</i> クリックケミストリーによる効率的な探索研究

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 (図表、写真などの貼付を含む)

**【研究背景・目的】**

細菌の薬剤耐性化は今や、世界を脅かす問題である。特に、臨床にて汎用されるβ-ラクタム系抗菌薬は、不活性化酵素β-ラクタマーゼにより、その有用性を消失する。現在に至るまで、β-ラクタマーゼの各サブタイプに合わせたβ-ラクタマーゼ阻害剤が開発されてきたが、日本にて頻出する IMP 型メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) に対する阻害剤は未だ上市されていない。そのような背景のもと、所属研究所にて見出された IMP 型 MBL に有効な微生物二次代謝天然物を基盤として、「新規 IMP 型 MBL 阻害剤のリード化合物の創製」を達成すべく本申請研究に着手した。

**【研究手法】**

本研究を実施するにあたり、創薬研究において最も時間・労力を要する探索スクリーニングを迅速・効率的に実施できる *in situ* クリックケミストリーを用いることとした (図1)。

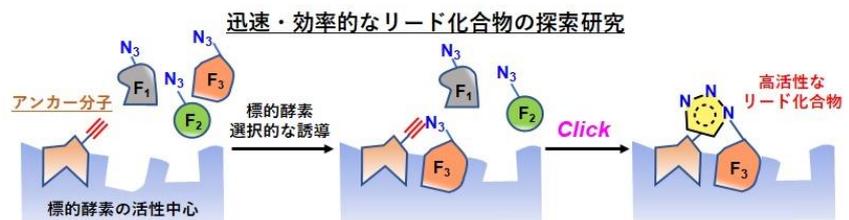


図1. *in situ* クリックケミストリー

本手法は、標的酵素に自身の阻害剤を合成させる方法であり、低用量で実施が可能であり、かつ得られた阻害剤は高選択性を持つことから生体内にて副作用を起こしにくいなどの利点を有する。申請者は、でに、先の天然物を用いて鍵となるアンカー分子の合成を進めていた。また申請期間中に、*in situ* クリックケミストリーを実施し、高活性なリード化合物の探索研究を計画した。これらの実施により、構造や活性の強弱を明らかにしたヒット化合物の創製を申請期間中の成果目標としていた。

**【研究成果】**

**成果①：アンカー分子の決定** アンカー分子の合成にはファーマコフォアの詳細が必要である。種々検討の結果、ファーマコフォアとしてβ-カルボニル-α、β-カルボン酸構造が示唆され、その部分構造を含むラクタム環誘導体を構築した。またその中でも最も活性の強い化合物にアルキンを導入し、アンカー分子の合成を達成した。

**成果②：in situ クリックケミストリーの探索条件最適化** スクリーニングに必要な化合物・酵素量を最低限で行うために、96 穴プレートでのスクリーニングを実施できる条件を検証した。その結果、μオーダーでスクリーニングを実施できる条件を見出すことに成功した。

**成果③：in situ クリックケミストリーの実施とヒット化合物の決定** 成果②の条件を用いて 195 種類のアジド化合物を用いたスクリーニングを実施した。その結果、1 アジド化合物のみでヒット挙動が観測され、その構造決定および高純度状態での IMP 型 MBL 阻害活性を評価した。実際、高純度のヒット化合物はアンカー分子に比べて約 8 倍活性が向上し、親天然物と比較して約 3700 倍活性が増強していることが明らかとなった。

## 研究助成 2021 – 感染症領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	北里大学 大村智記念研究所
氏	名	加藤 朱里

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 掲載年次順（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>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	<p><u>A. Ikeda</u>, Y. Ikegaya, M. Honsho, H. Matsui, K. Nonaka, T. Ishii, Y. Asami, H. Hanaki, T. Hirose, T. Sunazuka. "A New Selective Inhibitor for IMP-1 Metallo-<math>\beta</math>-Lactamase, 3Z,5E-octa-3,5-diene-1,3,4-tricarboxylic acid-3,4-anhydride" <i>Bioorg. Med. Chem.</i>, <b>2023</b>, 78, 117109.【査読あり】 (論文には旧姓の“池田”で投稿しております)</p>
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

2. 学会発表実績		
<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	2023年9月	第67回日本薬学会関東支部大会、○鈴木智博・ <u>池田朱里</u> ・本庄雅子・野口吉彦・中里貴々・富山昂大・池谷佳紀・浅見行弘・廣瀬友靖・砂塚敏明、“ODTAA 誘導体を基盤とした新規 MBL 阻害剤の創製研究”【優秀口頭発表賞受賞】
2	2023年3月	日本薬学会第143年会、○ <u>池田朱里</u> ・中里貴々・富山昂大・池谷佳紀・本庄雅子・浅見行弘・廣瀬友靖・砂塚敏明、“ <i>In situ click chemistry</i> による新規メタロ-β-ラクタマーゼ阻害剤の探索研究”
3	2022年12月	2022年度北里大学化学系研究集会・第12回北里化学シンポジウム、○ <u>池田朱里</u> ・中里貴々・富山昂大・池谷佳紀・本庄雅子・浅見行弘・廣瀬友靖・砂塚敏明、“新規メタロ-β-ラクタマーゼ阻害剤の創製研究； <i>In situ click chemistry</i> による迅速な阻害剤探索”
4	2022年8月	第35回北里大学バイオサイエンスフォーラム、○ <u>池田朱里</u> ・中里貴々・富山昂大・池谷佳紀・本庄雅子・浅見行弘・廣瀬友靖・砂塚敏明、“ <i>In situ click chemistry</i> を用いた新規 MBL 阻害剤の創製研究”
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年3月 (学会発表)	日本薬学会第144回年会
2		
3		
4		
5		
6		