





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 乙 第 1552 号	氏 名	盛中 明裕
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授	塩見 和朗	
	(副査) 北里大学教授	砂塚 敏明	
	(副査) 北里大学教授	高橋 孝	
	(副査) 北里大学准教授	岩月 正人	
<p>[論文題目] 「新規 diazabicyclooctane 化合物 OP0595 の作用機序の解析」</p> <p>[論文審査結果の要旨] 薬剤耐性菌の問題において、多くの場合その耐性機構にはβ-ラクタマーゼの産生が含まれている。本研究では新たに見出された diazabicyclooctane 系セリン-β-ラクタマーゼ阻害薬 OP0595 について、その作用機構の解析を行うとともに、in vitro および in vivo における有効性について調べた。</p> <p>【β-ラクタマーゼ阻害機構の解析】 OP0595 はβ-ラクタマーゼのうち、クラス A および C は全て IC₅₀ 値 1 μM 以下で阻害したが、クラス D に対する阻害活性は弱く、クラス B は阻害しなかった。またβ-ラクタマーゼ CTX-M-44 との複合体共結晶の解析より、OP0595 は 5 員環のカルボニル-窒素結合を開裂し、β-ラクタマーゼの活性部位に存在するセリン残基と共有結合していることが明らかとなった。</p> <p>【単独での抗菌活性とβ-ラクタム薬増強作用】 多くの Enterobacteriaceae に対する OP0595 の単独の MIC は 1~8 μg/ml であった。OP0595 は <i>E. coli</i> K-12 W3110 の PBP2 に特異的に結合し、同株の OP0595 による形態変化が PBP2 に結合する mecillinam と同じく球形であったことから、OP0595 の抗菌活性は mecillinam と同様に PBP2 阻害によるものであると考えられた。さらに OP0595 は PBP 3 を標的とするβ-ラクタム系薬の Enterobacteriaceae に対する抗菌活性を増強することも明らかとなった。</p>			

【 β -ラクタマーゼ陽性 Enterobacteriaceae に対する活性】





OP0595 は in vitro において、CTX-M-15 陽性 *E. coli* および KPC 陽性 *K. pneumoniae* に対する殺菌効果は 4 $\mu\text{g/ml}$ で示さなかったが、0.25 $\mu\text{g/ml}$ の cefepime との併用では生菌数を 3 log₁₀ CFU/ml 以上減少させた。また同じ *E. coli* および *K. pneumoniae* を用いたマウス大腿部感染モデルにおいても、OP0595 は cefepime との併用で有効であった。

【AmpC 構成型発現 *P. aeruginosa* に対する活性】

OP0595 は in vitro において、AmpC 構成型発現 *P. aeruginosa* に対する殺菌効果は 4 $\mu\text{g/ml}$ で示さなかったが、16 $\mu\text{g/ml}$ の cefepime との併用では生菌数を 3 log₁₀ CFU/ml 以上減少させた。また同じ *P. aeruginosa* を用いたマウス大腿部感染モデルにおいても、OP0595 は cefepime との併用で有効であった。

このように本研究において、 β -ラクタマーゼ阻害薬である OP0595 は Enterobacteriaceae に対して PBP2 に特異的に結合して抗菌活性を示すこと、したがって Enterobacteriaceae に対しては β -ラクタマーゼ阻害薬だけでなく抗菌薬および β -ラクタム系薬増強薬として作用すること、さらに AmpC 構成型発現 *P. aeruginosa* に対しては β -ラクタマーゼ阻害薬としてのみ作用することが解明された。本研究は世界的な問題となっている薬剤耐性に対して新たに有望な治療薬候補を示したものであり、博士（生命科学）の学位を授与するに値するものと判断した。

最終試験結果報告書

報告番号	北里大 乙 第1552号	氏名	盛中 明裕
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学准教授	塩見 和朗 砂塚 敏明 高橋 孝 岩月 正人	   
[成績] 合格			
[試験結果の要旨] 試験担当者は、盛中 明裕氏に対し、学位論文内容及び関連事項に関し試問を行った結果、合格と判断した。			