

プレスリリース 2023年4月28日

# 新たな作用機序による抗菌薬開発を目指した ペプチド型細菌 DPP7 阻害剤の創出

学校法人 岩手医科大学

国立大学法人 神戸大学

学校法人 神戸学院 神戸学院大学

国立大学法人 長岡技術科学大学

## ペプチド型細菌ジペプチジルペプチダーゼ 7 阻害剤

### に関する特許権を取得しました

#### 特許のポイント

- 糖非発酵グラム陰性細菌に特有な代謝システムを利用した特異的阻害剤を創出
- COVID19 治療薬と同様の開発手法である SBDD により開発
- 2011年に開始した JAXA-PCG による共同研究の成果が特許取得に貢献

本特許では、糖非発酵グラム陰性細菌 (NFGNR) である多剤耐性菌や歯周菌がタンパク質やペプチドを栄養源とする特徴を利用して、NFGNR に特異的に作用する抗菌薬の開発を目指しています。

2014年に発表したJAXAとの共同研究による微生物 DAP BII (DPP7) の構造に基づいて、微生物 DPP7 と基質複合体の構造決定、阻害剤の設計・合成、阻害剤複合体の構造決定、生化学及び生物学的評価といった SBDD (Structure Based Drug Design/タンパク質の立体構造に基づく薬剤設計) を経て、特許権取得に至りました。SBDD は、COVID19 の経口治療薬の開発にも使われている、現在の創薬における主要な開発手法です。本特許は、歯周病菌や多剤耐性菌などの糖非発酵性病原菌に対して、これまでにない仕組みで作用する新たな抗菌薬の開発と実用化に結びつくと考えられます。

#### 特許の展開について

2050年には、多剤耐性菌 (AMR) に使用可能な抗菌薬が減少し、これらの感染症による死者ががんによる死者を超えるとされています。新たな作用機序による特異性の高い抗菌薬の開発は、新たな抗菌薬治療の選択肢を広げ、既存抗菌薬の延命にも寄与します。

#### 概要

岩手医科大学薬学部薬科学講座構造生物薬学分野の阪本泰光教授、同薬学部生物薬学講座機能生化学分野の關谷瑞樹准教授、神戸大学大学院保健学研究科の日高興士研究員、神戸学院大学の津田裕子名誉教授、長岡技術科学大学技学研究院技術科学イノベーション系の小笠原渉教授らの研究グループは、JAXAとの共同研究により2014年に発表した S46 DPP (ジペプチジルペプチダーゼ) の構造としては世界初の成果である多剤耐性菌類縁菌の DAP BII の立体構造の解明に続き、2021年には多剤耐性菌由来 DPP7 の S2 サブサイトの認識機構解明など、SBDD に必要な標的分子の立体構造と化合物の相互作用に関する研究を進めてきました。並行して、SBDD による化合物設計を進め、今回の特許権取得に至りました。特許化合物は、多剤耐性菌の増殖を選択的に抑制し、多剤耐性菌だ

けでなく歯周病菌にも強く作用することが示されました。

## 共同研究者、研究支援について

本研究は、特許権者以外に北里大学薬学部創薬物理化学教室の田中信忠教授、長岡技術科学大学技学研究院技術科学イノベーション系の中村彰宏助教、技術科学イノベーション系の鈴木義之特任准教授、JAXA有人宇宙技術部門きぼう利用センターの山田貢技術領域主幹、新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講座歯周診断・再建学分野の多部田康一教授、同分野の野中由香莉講師、昭和大学薬学部生物物理化学部門の合田浩明教授、岩手医科大学薬学部生物薬学講座機能生化学分野の中西真弓教授、同薬学部生物薬学講座生体防御学分野の錦織健児助教、同薬学部薬科学講座構造生物薬学分野の野中孝昌教授、同医学部法科学講座法医学分野の六本木沙織助教らとの共同研究により行われ、科学研究費助成事業、公益財団法人武田科学振興財団、私立大学研究ブランディング事業、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム、大阪大学蛋白質研究所共同研究員制度、長井記念薬学研究奨励支援事業の支援により行われました。また、X線結晶構造解析のためのデータ収集は、立体構造解析に不可欠である高エネルギー加速器研究機構フロンファクトリー（茨城県つくば市）、大型放射光施設である SPring-8（兵庫県佐用郡）を利用して行われました。

## 特許情報

ペプチド型細菌ジペプチジルペプチダーゼ7阻害剤 特許 第7228828号

出願番号 特願 2018-151899 登録日 2023年2月16日

共同出願人 出願番号:特願 2018-151899

発明の名称:ペプチド型細菌ジペプチジルペプチダーゼ7阻害剤

共同出願人:国立大学法人 神戸大学

学校法人 神戸学院

学校法人 岩手医科大学

国立大学法人 長岡技術科学大学

## 問い合わせ先

(研究全般に関するお問い合わせ)

岩手医科大学薬学部薬科学講座構造生物薬学分野

教授 阪本 泰光 (さかもと やすみつ)

電話 019-651-5111 メール sakamoto@stbio.org

神戸大学大学院保健学研究科

研究員 日高 興士 (ひだか こおし)

電話 078-792-2555 メール khidaka@people.kobe-u.ac.jp

岩手医科大学薬学部生物薬学講座機能生化学分野

准教授 關谷 瑞樹 (せきや みずき)

電話 019-651-5111 メール sekiyam@iwate-med.ac.jp

長岡技術科学大学技学研究院技術科学イノベーション系(発酵科学研究室)

教授 小笠原 渉 (おがさわら わたる)

電話 0258-47-9120 メール owataru@vos.nagaokaut.ac.jp

(国際宇宙ステーションを使ったタンパク質結晶生成実験に関するお問い合わせ)

国立研究開発法人 宇宙航空研究開発機構 広報部

電話 050-3362-4374 FAX 03-3258-5051

(報道に関するお問い合わせ)

岩手医科大学法人事務総務課広報係

電話 019-651-5111 メール kouhou@j.iwate-med.ac.jp

長岡技術科学大学大学戦略課企画・広報室

電話 0258-47-9209 メール skoho@jcom.nagaokaut.ac.jp