

B20230731_01_Zurich

耐性細菌と闘う新しい種類の抗生物質

医療の専門家は、耐性菌に対抗するために新しい抗生物質を緊急に必要としている。

チューリッヒ大学と Spexis 社は、細菌の代謝における新たな標的に結びつく抗菌分子を開発するために自然に存在するペプチドの化学構造を変更した。

毎年、世界中で 500 万を超える人々が、一般的な抗生物質に耐性のある細菌の結果として死亡している。患者の細菌感染の治療成功を確実にするために新しい抗生物質が緊急に必要とされている。「残念ながら、新しい抗生物質の開発パイプラインは、かなり空っぽである」とチューリッヒ大学 (University of Zurich)、NMR 施設長、Oliver Zerbe 化学者は、話している。「以前に使用されなかった標的分子に対する最後の抗生物質が承認されてから 50 年以上経過している」。

Science Advances に最近発表された研究で Zerbe は、斬新な方法でグラム陰性細菌と闘う非常に効果的な種類の抗生物質の開発を説明している。WHO は、この細菌グループを極めて危険として分類している。二重細胞膜により特に耐性が高いグループに含まれるのは、例えば、カルバペネム耐性腸内細菌 (CRE)。UZH の他に、製薬会社 Spexis AG の研究者も、Innosuisse による共同出資の一環としてその研究に関与している。

化学的に最適化された天然ペプチド

研究の出発点は、タナティンという天然に存在するペプチド。これは、昆虫が感染を回避するために使う。タナティンは、グラム陰性菌の外側と内側の膜の間の重要なリポ多糖輸送橋を壊す。これは、現在退職している John Robinson UZH 教授による数年前の研究で明らかになった。結果、これらの代謝物は、細胞内に蓄積

し、バクテリアは死ぬ。とは言え、タナティンは、抗生物質としての利用には適していない、特に、その効果が低いからである。またバクテリアが、直ぐにそれに対する耐性ができるからである。

したがって研究チームは、ペプチドの特性を強化するためにタナティンの化学構造を変更した。「これをするために構造分析が不可欠だった」と Zerbe は言う。同氏のチームは、細菌輸送橋の様々な成分を合成的にアSEMBリし、核磁気共鳴(NMR)を使ってタナティンがどこでどのように輸送ブリッジと結合し、壊れるかを可視化した。この情報を使って Spexis AG のチームは、ペプチドの抗菌作用を強めるために化学的変性を計画した。さらに、中でも、その分子の安定性を高めるために変位が加えられた。

効果、安全性、耐性への免疫

その合成ペプチドは、次にバクテリア感染のマウスでテストされ、傑出した成果が得られた。「新しい抗生物質は、非常に効果的であることが証明された、特に肺感染治療の場合である。ほとんどの他の抗生物質が効かないカルバペネム耐性腸内菌にも非常に効果がある」(Zerbe)。加えて、新開発のペプチドは、毒性はなく、腎臓に有害ではない、また長期にわたり血液中で安定であることも分かっている。その全てが、薬剤としての承認を得るために必要な特性である。とは言え、人間で最初のテストを開始できるようになる前にさらなる前臨床研究が必要である。

研究に最も有望なペプチドを選択する際、研究チームは、すでにタナティンへの耐性が明らかになっているバクテリアにも有効であることを確認した。「これは、抗菌耐性の進行を大幅に遅らせるとわれわれは考えている。耐性菌に対しても効果がある新しいクラスの抗生物質が利用できるようになるという見通しがある」(Zerbe)。