

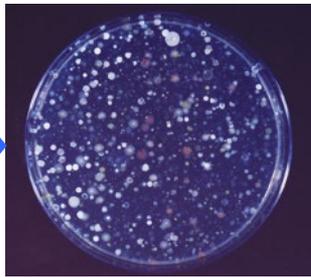
大村天然物ライブラリーを基盤とした創薬研究 および 大村研におけるメドケム

北里大学

廣瀬 友靖、砂塚敏明

2025年9月5日（金）

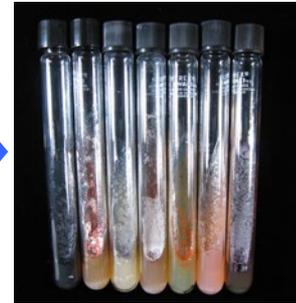
大村創薬G「微生物グループ」のライブラリー



微生物のコロニー



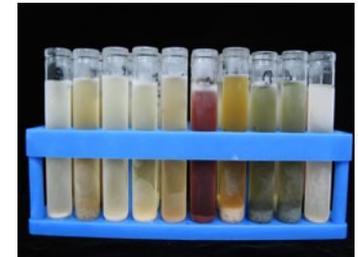
純培養



分離菌株



液体培養



分離株培養抽出液
5,000 サンプル/年



化合物探索
グループ



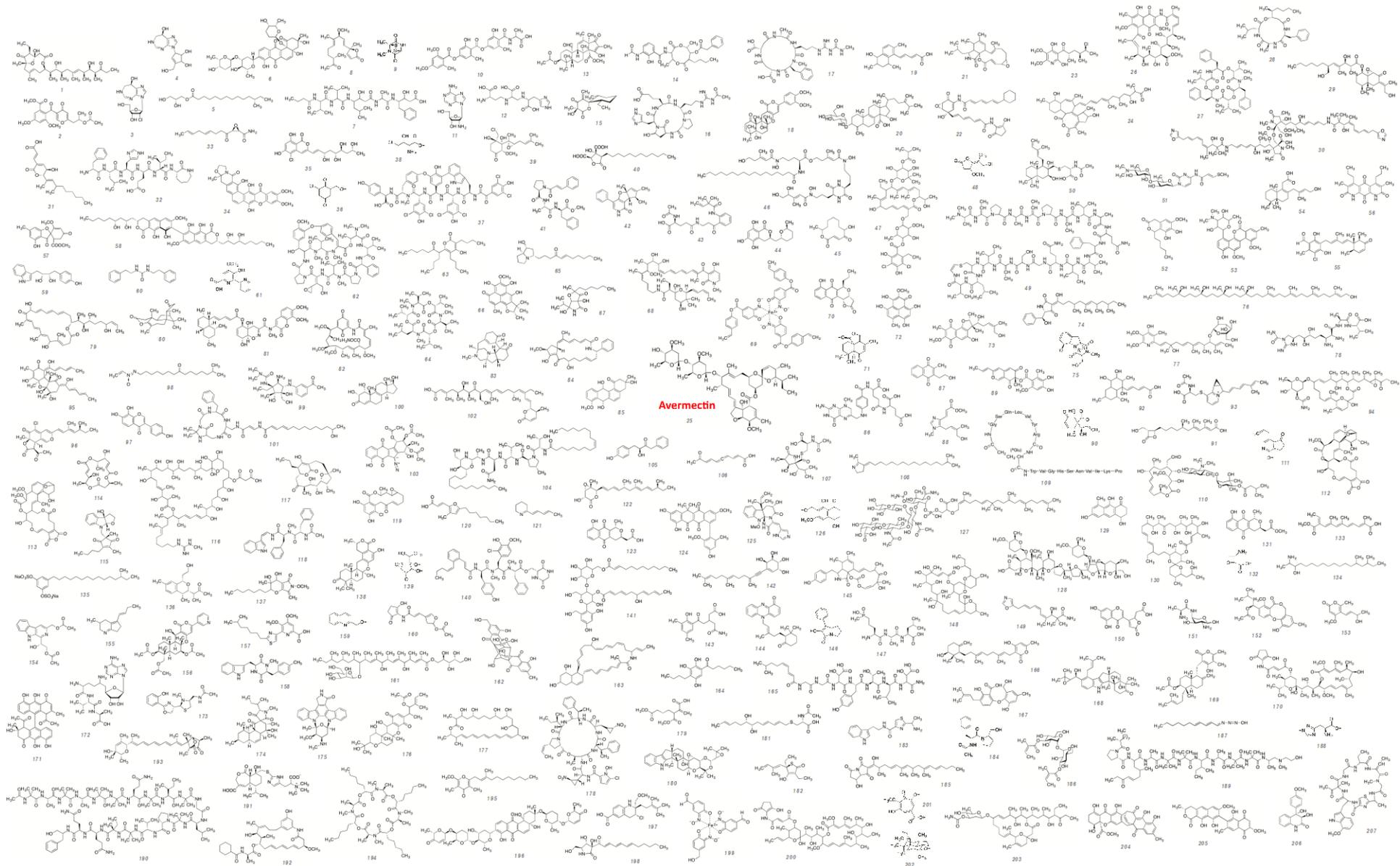
微生物ライブラリー
〔陸由来 25,000 株〕
〔海由来 12,000 株〕



長期保存菌株

既知・新規化合物生産菌
1,200株
(陸由来、海洋由来)

大村天然化合物の骨格多様性の高さ



・新規天然物を含む 901 化合物

・天然物を基盤とした合成化合物群 約 4,000 化合物

北里大学におけるBINDS課題の概要

(A) 「大村天然化合物ライブラリー」をスクリーニングに提供

北海道大学、前仲グループからも提供可能



イエローブック
大村天然化合物の情報が収載

天然物(主に微生物由来)
天然物を基盤とした合成化合物群

約~901化合物
約 4,000化合物



ライブラリーの拡充

ヒット化合物

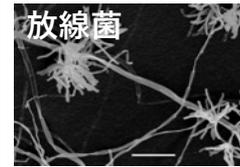
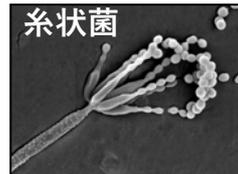
抗感染症薬を指向した
スクリーニング
ウイルス、多剤耐性菌、
真菌、寄生虫

微生物培養液
ライブラリーの作成

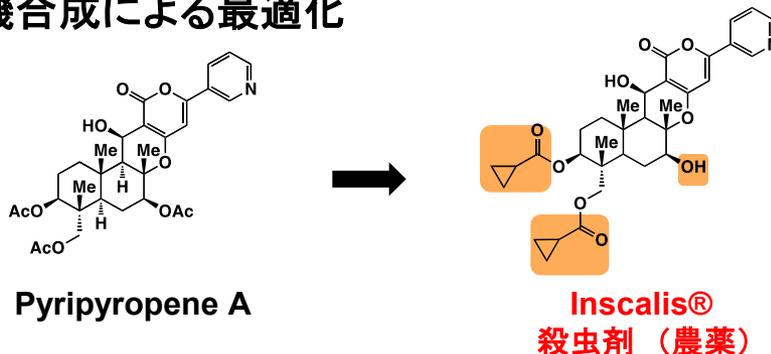
長崎大学、武田グループ
からも提供可能

外部機関への提供

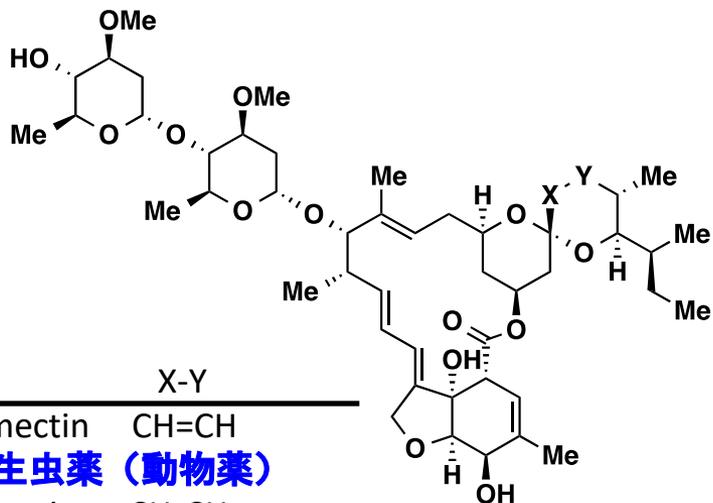
(B) 「大村天然化合物」の高次評価 のために大量供給



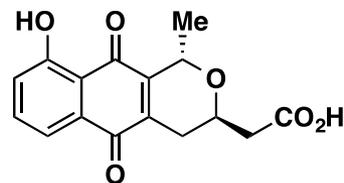
(C) スクリーニングでヒットした「大村天然化合物」の 有機合成による最適化



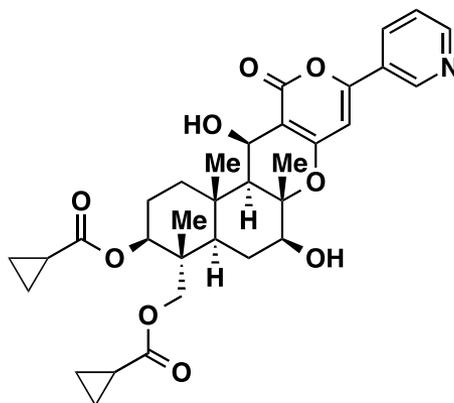
大村天然化合物の実証済みのポテンシャルの高さ



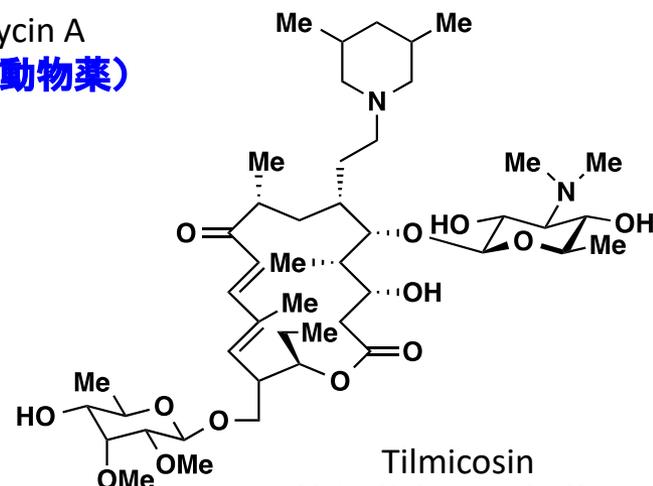
	X-Y
Avermectin	CH=CH
抗寄生虫薬 (動物薬)	
Ivermectin	CH ₂ CH ₂
抗寄生虫薬 (ヒト医薬品)	



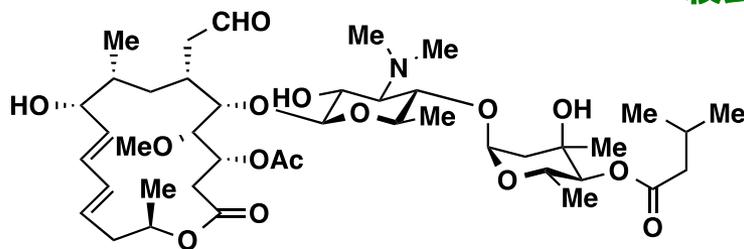
Nanaomycin A
抗真菌剤 (動物薬)



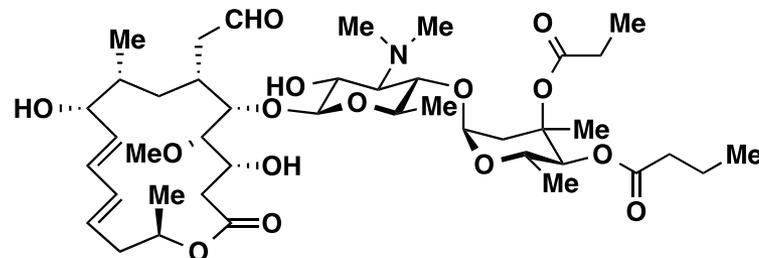
Afidopyropen (セフィーナDC)
殺虫剤 (農薬)



Tilmicosin
抗細菌剤 (動物薬)



Leucomycin A3
抗細菌剤 (ヒト医薬品)



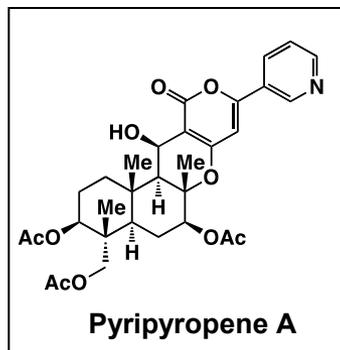
Rokitamycin
抗細菌剤 (ヒト医薬品)

大村天然化合物ライブラリーの医薬、動物薬、農薬としての実用例

大村天然化合物の最適化により生み出される活性の多様性



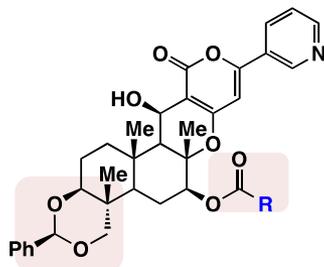
天然物リガンド:「鍵束」
多くの官能基をもつ複雑な構造。別々の標的タンパク質と相互作用する「鍵」構造の集合体



ACAT 阻害

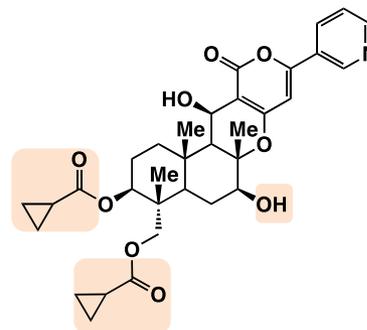
S. Ōmura et al., *J. Antibiot.*, **46**, 1168 (1993)

約500種の誘導体を合成



ACAT2 阻害
(コレステロール低下)

A. T. Lada et al., *J. Lipid Res.*, **45**, 378 (2004)

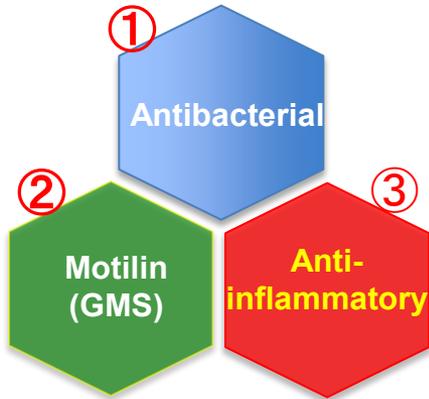


アフィドピロペン
(Inscalis®)
殺虫剤 (農薬)

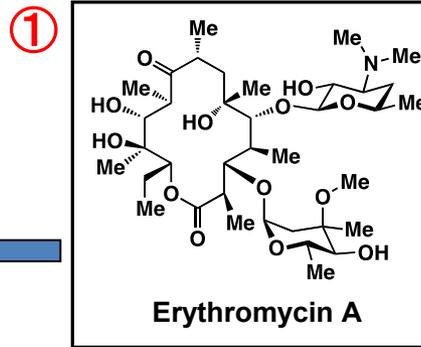
T. Sunazuka et al., PCT/JP2006/310883

【アフィドピロペンは2018年より農薬用殺虫剤として世界中で市販されている】

特異な中分子天然物は多様な生物活性を有する

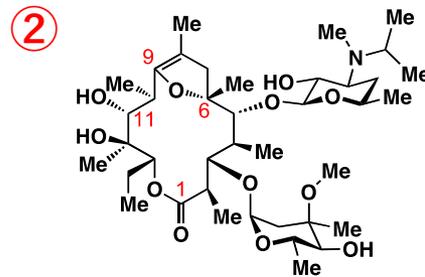


抗生物質



天然物リガンド:「鍵束」
多くの官能基をもつ複雑な構造。別々の標的タンパク質と相互作用する「鍵」構造の集合体

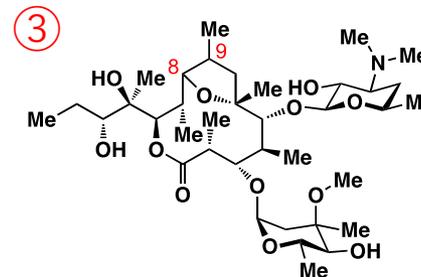
約1,500種の誘導体を合成



Motilide (EM574)

Stimulator of gastrointestinal motor
(Motilin receptor agonist)

消化管機能改善薬



EM900

Promoter of differentiation from
monocyte to macrophage

抗炎症、免疫調節薬

マクロライドの新作用に転換し、医薬品開発のパラダイムシフトを提案

2024年1月23日

報道機関 各位

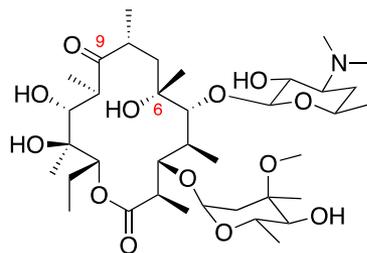
【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新潟大学
北里大学

老化に伴う骨粗鬆症等における 骨の再生・回復に働く物質を特定 － 歯周病や骨粗鬆症の治療薬開発促進に期待 －

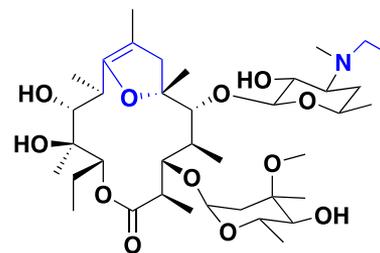
新潟大学大学院医歯学総合研究科高度口腔機能教育研究センター／研究統括機構の前川知樹研究教授、前田健康教授、同研究科微生物感染症学分野の寺尾豊教授、同研究科歯周診断・再建学分野の多部田康一教授、ならびに北里大学大村智記念研究所の砂塚敏明教授、廣瀬友靖教授らの研究グループは、米国ペンシルベニア大学、ドイツドレスデン工科大学との国際共同研究を実施し、マクロライド系抗菌薬^{注1}とマクロライド系抗菌薬から合成した非抗菌性誘導体EM-523が、骨の再生・回復に働くことを歯周病と骨粗鬆症の老齢動物モデル実験で明らかにしました。本成果により、歯周病や骨粗鬆症などの骨が加齢とともに減弱する疾患に対し、有効な薬剤の開発研究が促進されます。

本研究成果は、2024年1月16日、国際学術誌「iScience」に掲載されました。



Erythromycin A

・抗菌作用あり

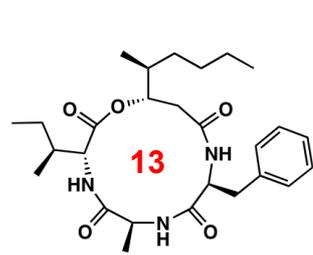


EM 523

・抗菌作用なし

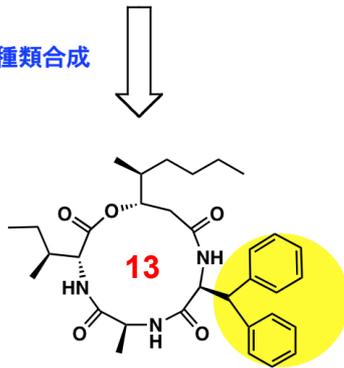
エリスロマイシンとEM523の構造と性質

環状ペプチドの固相合成法, Tag合成によるボーベリオライド、 バーティシライド、アージフィンのライブラリーの構築

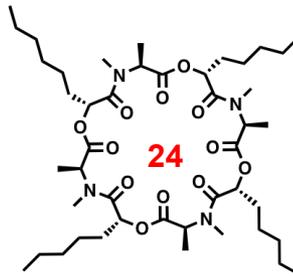


ボーベリオライド
(ACAT阻害作用)

300 種類合成

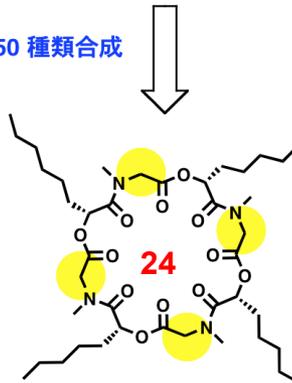


BVL069
(10倍)

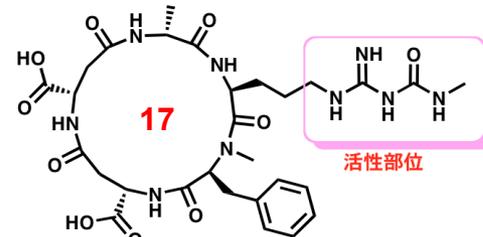


バーティシライド
(リアノジン阻害作用)

150 種類合成

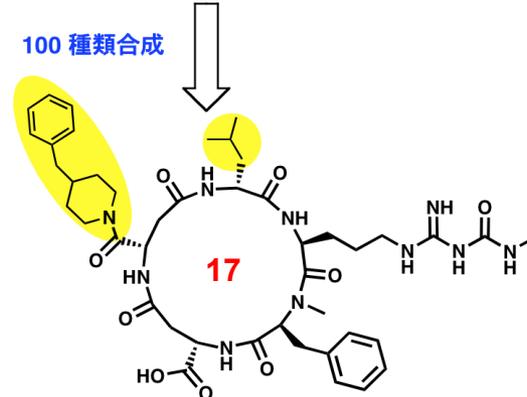


VLD010
(250倍)



アージフィン
(キチナーゼ阻害作用)

100 種類合成



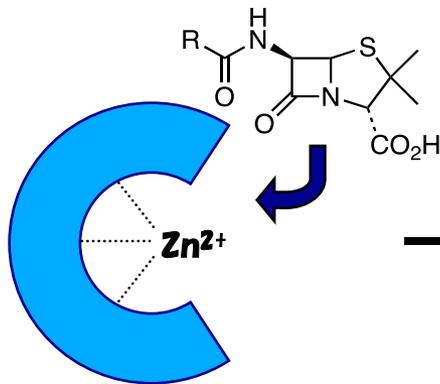
AGF036
(27倍)

それぞれ約 300, 150, 100 種の誘導体を合成し、天然物よりも強力な化合物を見出した

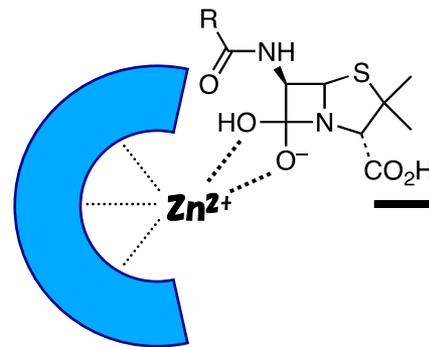
Serine- β -lactamase and Metallo- β -lactamase

β -Lactamase { Serine β -lactamase [active site = serine residue]
Metallo- β -lactamase (MBL) [requires zinc ion]

Active- β -lactam

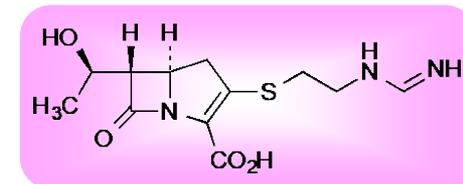
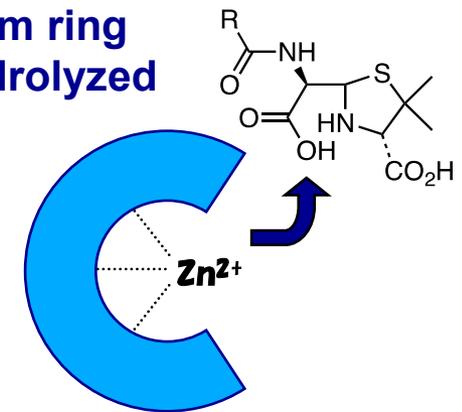


Metallo- β -lactamase (MBL)



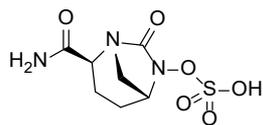
Metallo β -lactamase also hydrolyzes carbapenems

Lactam ring is hydrolyzed

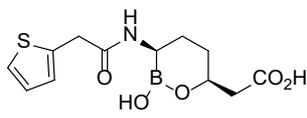


Development of β -Lactamase Inhibitors in the Clinic

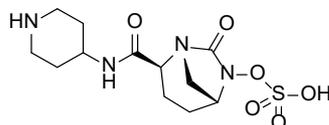
Stage	β -lactamase inhibitors	Serine			Metallo				
		Penicillinase* Cephalosporinase**			Carbapenemase				
		TEM* SHV*	ESBL**	AmpC**	KPC	OXA	NDM	VIM	IMP
On the market	Clavulanic acid	[Bar]							
	Sulbactam Tazobactam	[Bar]							
2015~	Avibactam	[Bar]							
2017~	Vaborbactam	[Bar]							
2019~	Relebactam	[Bar]							
P1	Nacubactam	[Bar]							
P3	VNRX-5133	[Bar]							
P1	KSP-1007	[Bar]							



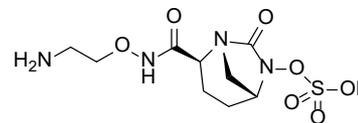
Avibactam



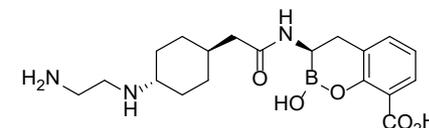
Vaborbactam



Relebactam



Nacubactam



VNRX-5133

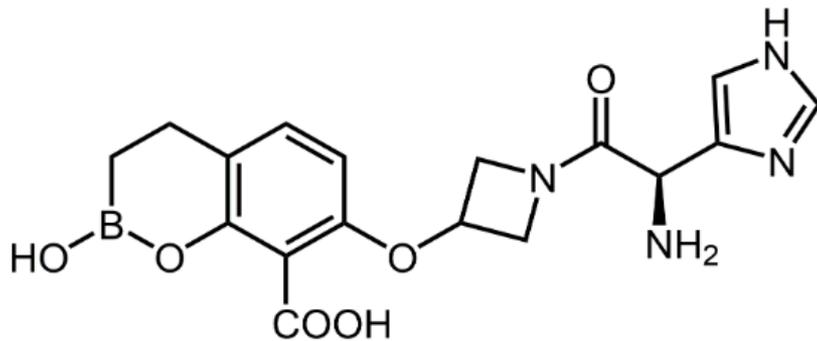
2022.9.29

カルバペネム耐性菌感染症治療薬KSP-1007/メロペネム配合剤に関する北里研究所と住友製薬との共同開発（AMED CiCLE 第1回 平成29年度採択課題）

細菌由来の複雑性尿路感染症、複雑性腹腔内感染症、院内肺炎／人工呼吸器関連肺炎の治療に対する有効な薬剤の創製に成功

2025年8月現在

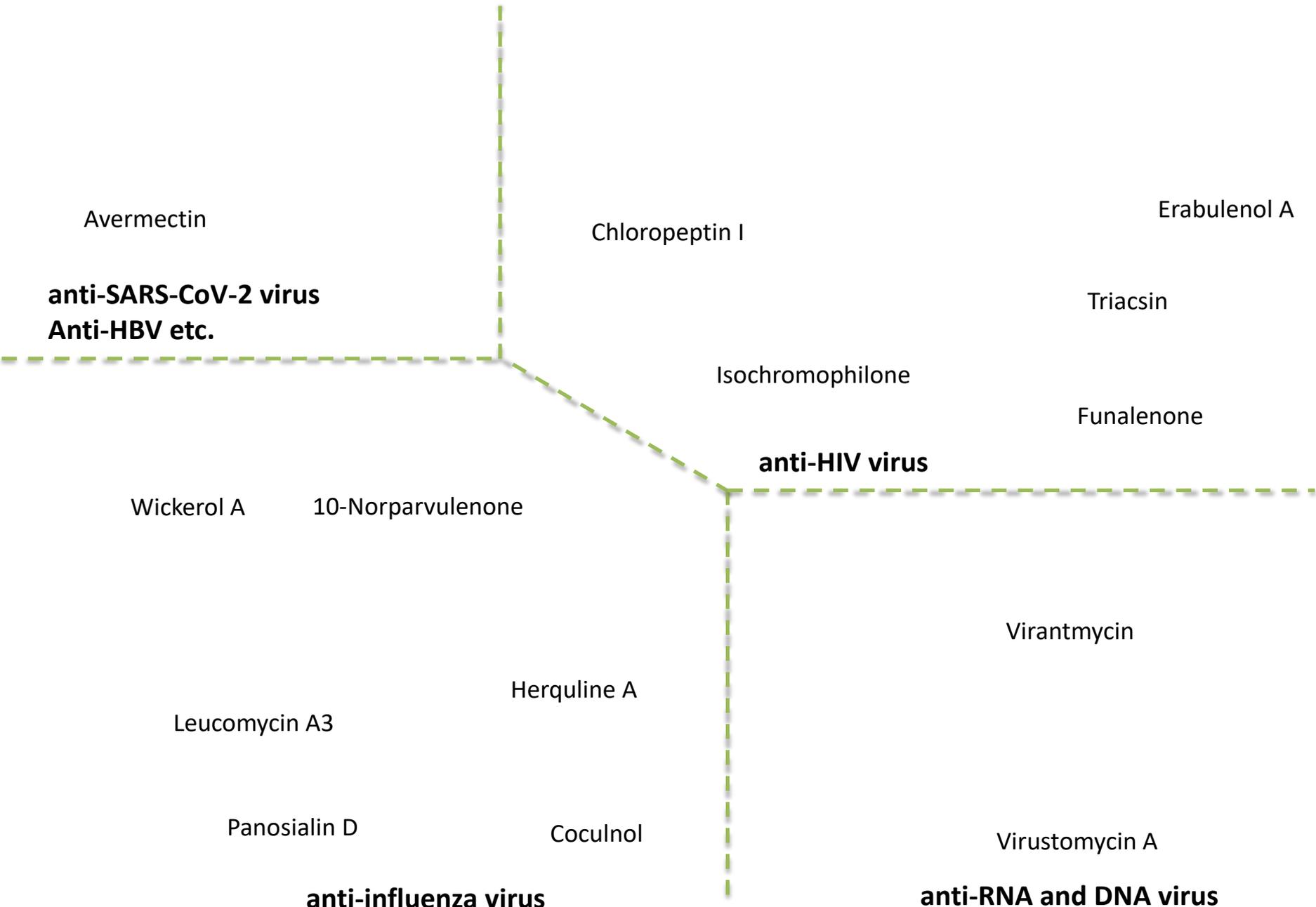
KSP-1007およびメロペネム併用によるカルバペネム耐性菌感染症治療薬として開発中
フェーズ1試験終了
フェーズ2試験実施を予定



Structure of KSP-1007

K. Takemoto *et al.* “*In Vitro* and *In Vivo* Activities of KSP-1007, a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine- and Metallo-β-Lactamases, in combination with Meropenem against Carbapenem-Resistant Gram-Negative bacteria” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2024, 68, e01602-23.

大村研で見出された抗ウイルス活性を有する天然化合物



シード化合物からのアカデミア創薬フロー

*黄色のハイライト:
メドケム担当