構造解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
村田　武士（千葉大学大学院理学研究院・教授）

FTP

薬剤耐性腸球菌（VRE）に存在するV-ATPaseを分子標的とした新規抗菌薬の開発

補助事業分担者（所属・職名）
寺山　慧（横浜市立大学生命医科学研究科・准教授）、勝山　彬（北海道大学大学院薬学研究院・講師）

Fast Track Project　背景・目的

背景

- 薬剤耐性腸球菌（VRE）はWHOが研究開発を優先すべき薬剤耐性菌の一つであり、新規抗菌薬の開発が急務
- VREのNa⁺輸送性V-ATPaseを標的とした阻害剤 V-161を同定
- V-161結合型V-ATPaseの高分解能構造（2.2 Å）をクライオ電顕解析により決定
- V-161はVREの腸管定着を抑制する一方、結合親和性と大腸への到達性に改善の余地
- 抗菌薬候補として、①V-ATPaseへの結合親和性向上、②膜透過性低下が重要

目的

- V-ATPaseの立体構造情報（千葉大）× 分子生成AI（ChemTSv2：横市大）× ビルドアップライブラリー法（北大）を融合
- 高い結合親和性と低い膜透過性を兼ね備えたV-161誘導体を創出
- VRE感染マウスで腸管定着抑制効果を検証し、新規抗菌薬開発に向けたPOCを取得

Fast Track Project　連携体制

千葉大学（代表機関）
理学研究院（量子生命構造創薬センター）
村田武士（補助事業代表者）

MS③：精製V-ATPaseを用いたV-161誘導体の阻害評価とその複合体の構造解析
MS④：腸球菌増殖阻害評価とマウス腸内のVRE定着を抑える新規抗菌薬の探索

横浜市立大学（分担機関）
生命科学研究科
寺山慧（補助事業分担者）

MS①：分子生成AIを用いた結合親和性向上と膜透過性低下を示すV-ATPase阻害剤の設計

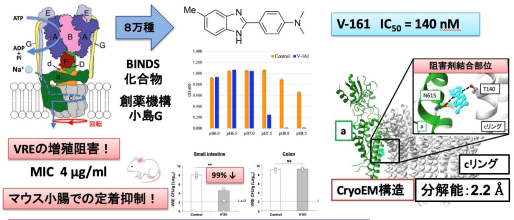
北海道大学（分担機関）
大学院薬学研究院
勝山彬（補助事業分担者）

MS②：ビルドアップライブラリー法を用いたV-161誘導体の化学合成

Fast Track Projectの成果

概要

- VRE感染　アメリカで年間約5000人死亡　抗菌薬が枯渇！ WHO, CDC
- Na⁺輸送性V-ATPaseはVREの腸内生育に重要。阻害剤が抗菌薬に！

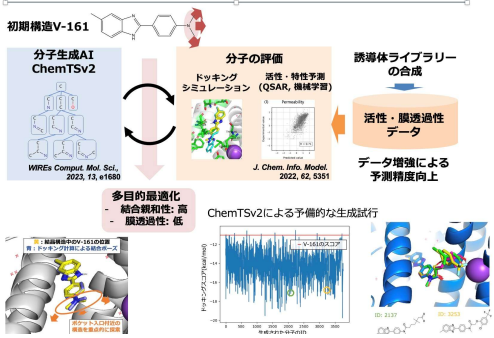


特願2019-006819; PCT/JP2020/1047;特願2023-004711; PCT/JP2024/914

NSMB 2025

問題点　①結合親和性の向上が重要
②腸管吸収性（膜透過性）を低下させることが重要

MS①：分子生成AIを用いたV-ATPase阻害剤の設計

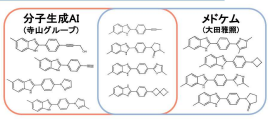


MS①：分子生成AIを用いたV-ATPase阻害剤の設計

学習データは以前の合成展開結果のみ

大田雅照先生（理研・横浜市大客員教授）（元製薬企業のメディシナールケミスト）のノウハウも学習データに！！

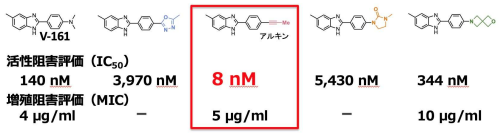
化合物選定にも助言いただいた。



MS②：V-161誘導体の化学合成
MS③：ATPase活性阻害評価
MS④：腸球菌増殖阻害評価

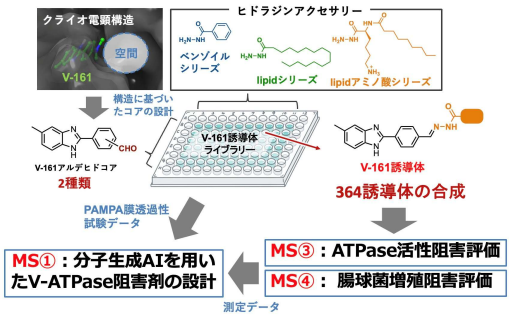
合成容易性・構造展開性を考慮した化合物選定

4誘導体の合成



	V-161			
活性阻害評価（IC_{50}）	140 nM	3,970 nM	**8 nM**	5,430 nM	344 nM
増殖阻害評価（MIC）	4 μg/ml	–	**5 μg/ml**	–	10 μg/ml

MS②：ビルドアップライブラリー法を用いたV-161誘導体の化学合成



MS①：分子生成AIを用いたV-ATPase阻害剤の設計
MS③：ATPase活性阻害評価
MS④：腸球菌増殖阻害評価

364誘導体の阻害評価結果

MS③：ATPase活性阻害およびMS④：腸球菌増殖阻害の両方がV-161よりも悪化
346/364種類　すべて分子生成AIの学習データへ！

MS③：ATPase活性阻害のみ改善
2/364種類

MS④：腸球菌増殖阻害のみ改善
14/364種類

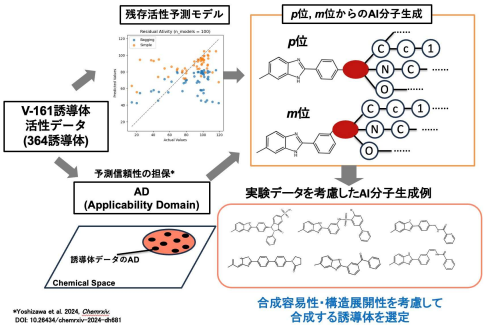
活性阻害評価（IC_{50}）116 nM　130 nM

MS③：ATPase活性阻害およびMS④：腸球菌増殖阻害の両方がV-161よりも改善
2/364種類

活性阻害評価（IC_{50}）120 nM　**7 nM**
増殖阻害評価（MIC）4 μg/ml　2 μg/ml

ヒドラゾン部分を他のリンカーへと変換し、酸性でも安定な化合物へ改変

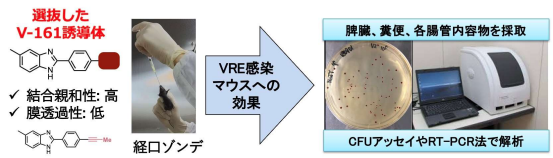
MS①：分子生成AIを用いたV-ATPase阻害剤の設計



*Yoshizawa et al. 2024. *Chemrxiv*. DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-dh6b1

合成容易性・構造展開性を考慮して合成する誘導体を選定

MS④：マウス腸内のVRE定着を抑える新規抗菌薬の探索



MS③：精製V-ATPaseとV-161誘導体の複合体の構造解析

立体構造情報に基づいて、①結合親和性の向上と②膜透過性の低下を兼ね備えた抗菌剤の創出達成！

本研究を継続することで、分子生成AIの学習データが増強され、さらに有望な誘導体の創出が期待される！

有望誘導体のマウスPOC取得から企業連携による臨床研究へ展開し、新規抗菌薬の開発を目指す。

今後の課題

Na⁺-V-ATPaseを持つ病原菌	関連病名
C. difficile	ディフィシル：大腸炎
C. botulinum	ボツリヌス中毒
C. perfringens	ウェルシュ菌：食中毒
S. pyogenes	劇症型溶血性レンサ球菌感染症
S. pneumoniae	肺炎球菌感染症
C. tetani	破傷風
F. nucleatum	歯周病、大腸がん



抗生物質で正常細菌叢が破綻　重篤な腸炎

V-161により増殖阻害！　特許第7428387号

問題点　VREの増殖を阻害する10倍の濃度
結合親和性の向上が重要

ディフィシル菌V-ATPaseを分子標的とした新規抗菌剤の開発