

天然物からの次世代新規抗生物質の探索

五十嵐雅之¹⁾・高橋 良昭²⁾

¹⁾ 微生物化学研究会微生物化学研究所第2生物活性研究部*

²⁾ 同 創薬化学研究部

受付日：2018年9月26日 受理日：2018年11月15日

微生物化学研究所（微化研）は、1957年の梅澤濱夫博士による kanamycin¹⁾の発見を契機に創設された研究所である。爾来、本研究所は天然物創薬を事業の柱として活動を行っており、bekanamycin (kanamycin B)^{1,2)}, dibekacin³⁾, arbekacin⁴⁾, josamycin^{5,6)}などの抗菌薬や bleomycin⁷⁾などの抗がん薬を世に送り出して来た。

微化研では創立時より収集してきた放線菌などの土壌細菌約 45,000 株をはじめ糸状菌や冬虫夏草など計 50,000 株以上の有用微生物を保有し、現在も新しい微生物資源を収集している。その抽出物による微生物ライブラリーを常時 12,000 種以上保管し、また単離した天然物を中心とした化合物ライブラリーを約 50,000 種保有しており、これらのライブラリーを活用することで感染症領域を中心とした天然物創薬研究を推進している。本総説では、最近発見した幾つかの魅力的な天然物を概説するとともに、現在進められている天然物由来の超多剤耐性結核薬 CPZEN-45 の発見と開発、ならびに超多剤耐性グラム陰性菌に有効な抗生物質 TS3112 の創製など、微化研における天然物創薬研究について紹介する。

Key words: antimicrobial resistance, natural product, antibiotics, CPZEN-45, TS3112

I. 薬剤耐性（antimicrobial resistance：AMR）の脅威

今や、AMR は世界の公衆衛生や世界経済に対する大きな驚異として捉えられるようになった^{8,9)}。WHO は 2011 年の世界保健デーにおいて AMR を取り上げ、“Antimicrobial Resistance：No Action Today, No Cure Tomorrow”¹⁰⁾なるメッセージを発信し、国際社会にワンヘルス・アプローチに基づいた世界的な取り組みの必要性を訴えた。英国オニール委員会の推計からは、このまま何も対策を取らないとすると、2050 年には全世界で AMR に起因する死者数が 1,000 万人へと爆発的に増加する未来の到来が警告されている^{11,12)}。この脅威に対応するべく、2016 年の G7 伊勢志摩サミットでは世界経済やテロ対策と並ぶ大きな課題として AMR が議論され、各国が協調して AMR 問題に取り組むことが発表された¹³⁾。これを受けて、わが国では“薬剤耐

性（AMR）対策アクションプラン”が策定されこの中で、(1) 普及啓発・教育、(2) 動向調査・監視、(3) 感染予防・管理、(4) 抗微生物剤の適正使用、(5) 研究開発・創薬、(6) 国際協力、の 6 つの分野に関して今後実施すべき事項がまとめられている¹⁴⁾。

耐性菌とは、従来有効であった薬剤が無効となった病原菌をいい、このうち複数の種類の薬剤が効かなくなったものを一般に多剤耐性菌と呼ぶ。抗菌薬開発と耐性菌出現はたちごっこに例えられているのは周知のとおりである。2013 年に米疾病対策センターは、対応する抗菌薬の開発に緊急性がある AMR に関連する 15 の重要な病原菌を列挙している¹⁵⁾。すなわち、クロストリジオイデス（クロストリジウム）・ディフィシル、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（carbapenem-resistant Enterobacteriaceae：CRE）、多剤耐性淋菌、多剤耐性アシネトバクター、耐性カンピロバクター、耐性カンジダ、

*東京都品川区上大崎 3-14-23

Table 1. Substances discovered and launched by the Institute of Microbial Chemistry

Substance	Origin		Use	Producing microorganism
	Nature	Semi-synthesis		
1 Kanamycin	○		Antibacterial chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
2 Bekanamycin (Kanamycin B)	○		Antibacterial chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
3 Bleomycin	○		Anticancer chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces verticillus</i>
4 Kasugamycin	○		Agrochemical for rice blast disease	<i>Streptomyces kasugaensis</i>
5 Josamycin	○		Antibacterial chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces narbonensis</i>
6 Dibekacin (Panimycin [®])		○	Antibacterial chemotherapeutic drug	
7 Peplomycin	○		Anticancer chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces verticillus</i>
8 Aclarubicin (Aclacinomycin A)	○		Anticancer chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces galilaeus</i>
9 Ubenimex (Bestatin [®])	○		Anticancer chemotherapeutic drug	<i>Streptomyces oliboreticuli</i>
10 Pirarubicin (Therarubicin [®])		○	Anticancer chemotherapeutic drug	
11 Tylvalosin (Aivlosin [®])		○	Antibacterial veterinary medicine	
12 Arbekacin (Habekacin [®])		○	Antibacterial chemotherapeutic drug	
13 Gusperimus (15-Deoxyspergualin)	○		Immunosuppressive agent	<i>Bacillus laterosporus</i>
14 Tildipirosin (Zuprevo [®])		○	Antibacterial veterinary medicine	

基質拡張型 β -ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌、バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci : VRE)、多剤耐性緑膿菌、耐性サルモネラ菌、耐性チフス菌、耐性赤痢菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)、耐性肺炎球菌、多剤耐性結核菌 (multidrug-resistant tuberculosis : MDR-TB) であり、グラム陰性菌が半数以上を占めている。また、2017年にはWHOが新規抗菌薬の開発において緊急性が高い薬剤耐性菌12種のリストを初めて公表した。それには上述のCREなどに加えて、新たにクラリスロマイシン耐性ヘリコバクター・ピロリとアンピシリン耐性インフルエンザ菌が加えられ、“治療の選択肢が急速になくなっている”として“官民連携による新規抗菌薬の開発の必要性”を提言している¹⁶⁾。

しかし残念ながらAMRに対抗しうる抗微生物薬の研究開発からは多くの企業がすでに撤退しており、そのため新規抗菌薬のパイプラインが枯渇してきているのが現状である¹⁷⁾。この理由として、(1)収益性が低い、(2)治験が困難、(3)創薬ターゲット・新規骨格の探索が困難、(4)耐性菌のグローバル化、などの理由が挙げられている。天然物は感染症、がん、高脂血症の治療や臓器移植等の医療に用いられる医薬品として現在もなお重要な位置を占めている。Newmanらの総説によると、1980年から2014年の間に上市された低分子新薬のうち、約33%を天然物が占めており、さらに約32%が天然物から得ら

れる構造をヒントに創製されていることから、計65%が天然物に由来している薬として数えることができよう¹⁸⁾。特に、感染症の分野では、多くの上市薬剤の開発において天然物が関与している割合が高いことから、AMRは天然物が最も活躍できる領域の一つであると考えられる。

II. 微化研における新規抗生物質探索研究

微化研では創設以来、医療用の抗菌薬、抗がん薬、免疫抑制剤や動物用抗菌剤、農薬など、計14種類の化合物を世に送り出して来た (Table 1)。この日本における天然物創薬の先導者としての伝統をふまえ、今もなお、微化研では活発な天然物創薬研究が行われている。この中から、最近発見された幾つかの魅力的な新規天然物について紹介したい (Fig. 1)。

1. Nybomycin

黄色ブドウ球菌は、ヒトの皮膚、消化管などの体表面に常在するグラム陽性球菌である。通常は無害であるが、皮膚軟部組織感染症、肺炎、腹膜炎、敗血症から髄膜炎にいたるまでさまざまな重症感染症の原因となる。難治性の院内感染症を引き起こすMRSAは、院内で分離される耐性菌としては最も分離頻度が高い代表的なAMRである。MRSAはペニシリンやセフェムなどほとんどすべての β -ラクタム系薬、キノロン系薬などの多くの抗菌薬に耐性を獲得している。

微化研では、順天堂大学平松らと共同で抗MRSA薬の開発を目的に、MRSAに有効であり、一方、メチシリン感性黄色ブドウ球菌には無効な抗生

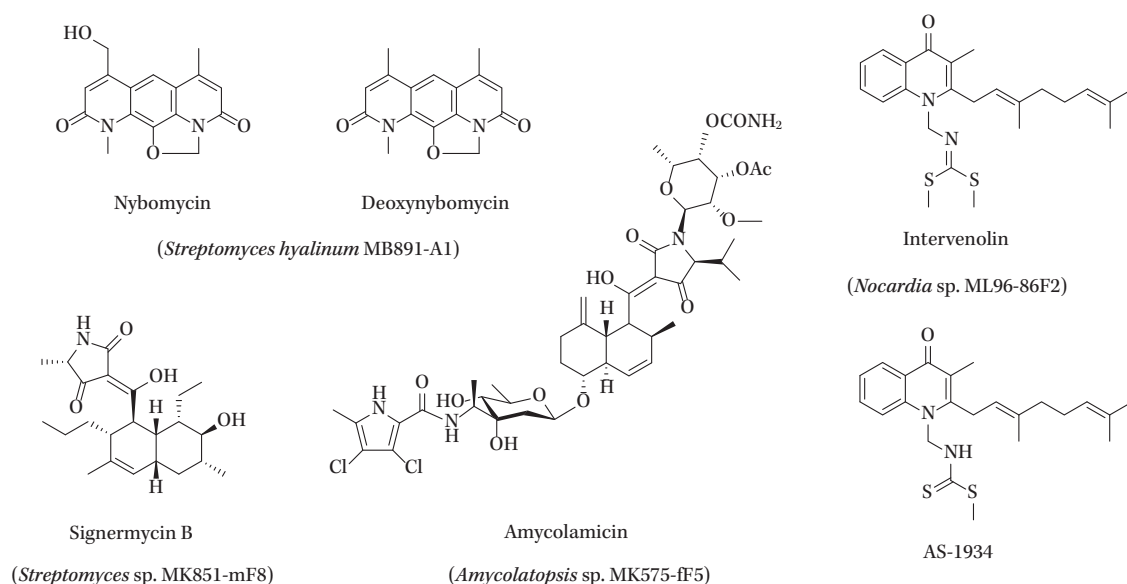


Fig. 1. Structures of recently discovered novel natural products with interesting antimicrobial activities.

物質の探索に着手した。その結果、土壌より分離した放線菌 *Streptomyces hyalinum* MB891-A1 の培養液が目的の活性を示すことを発見し、活性成分を単離・精製して、nybomycin¹⁹⁾ および deoxynybomycin²⁰⁾ を見出した²¹⁾。この nybomycin および deoxynybomycin は、放線菌が生産する抗生物質として 1955 年および 1970 年にそれぞれがすでに報告されていた化合物であった。解析の結果より、nybomycin および deoxynybomycin の作用機序は、キノロン耐性と負の交差耐性であることが判明した。すなわち、nybomycin および deoxynybomycin は、キノロン耐性決定領域 (quinolone-resistance-determining-region : QRDR) が突然変異によりキノロンに耐性となった DNA ジャイレースを強く阻害するが、野生型の DNA ジャイレースには作用しない。さらに、nybomycin への耐性化により QRDR が野生型に戻ることで MRSA のキノロンに対する感受性が復活することを見出している。平松らは、このユニークな性質を有する天然物を復帰抗生物質 (reverse antibiotic : RA) と命名し、抗生物質における新しい可能性の一つとして提案している²¹⁾。

2. Amycolamicin²²⁾

Amycolamicin は、抗 MRSA 活性を指標に発見された天然物で、さらにペニシリン耐性肺炎球菌や β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (beta-lactamase-negative ABPC-resistant

Haemophilus influenzae : BLNAR) に対しても強い活性を示す。本物質は土壌より分離した希少放線菌 *Amycolatopsis* sp. MK575-fF5 の培養液より見出された新規抗生物質で、分子構造中にトランスデカリン環、テトラミン酸およびピロールカルボン酸を有する。MRSA を含む黄色ブドウ球菌、VRE を含む腸球菌、ペニシリンおよびマクロライド耐性を含む肺炎球菌、BLNAR を含むインフルエンザ菌に対しそれぞれ 0.25~1.0, 0.25~1.0, 0.25~1.0 および 0.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示す。この抗菌活性は DNA ジャイレース (GyrA B サブユニット) および topo IV (ParC E サブユニット) に作用して細菌の DNA 合成を阻害することで発揮される。キノロンとの交差耐性は示さないものの、novobiocin や coumermycin とは部分的な交差耐性を示す。また、amycolamicin はクロストリジオイデス (クロストリジウム)・ディフィシルにも強い抗菌活性を示すことからクロストリジオイデス (クロストリジウム)・ディフィシル感染症治療薬としての展開も期待されている。

3. Signermycin B

二成分情報伝達系 (two-component signal transduction system : TCS) は種々の動植物病原菌の病原性や薬剤耐性の制御にとどまらず、バイオフィルム形成や抗生物質をはじめとした 2 次代謝産物の生産などを多面的に制御することが報告されている²³⁾。

WalK/WalR は黄色ブドウ球菌や腸球菌などのグラム陽性菌において、細胞分裂を制御し生育に必須な TCS として知られていることから、その阻害剤は既存薬とは異なった抗菌薬に発展しうる可能性を秘めている^{24,25)}。

微化研では、近畿大学 内海らと共同で抗 MRSA/VRE 薬の開発を目的に、WalK/WalR 阻害活性を指標に TCS の選択的阻害剤の探索に着手した。土壌より分離した放線菌 *Streptomyces* sp. MK851-mF8 株の培養液が目的の活性を示すことを発見し、単離・精製の結果、新規抗生物質 signermycin B を得た^{26,27)}。トランスデカリン環とテトラミン酸を分子構造中に有する signermycin B は、MRSA を含む黄色ブドウ球菌、ならびに VRE を含む腸球菌に対して 3.13~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示し、また、37~62 μM で WalK の自己リン酸化を阻害した。このような細菌二成分制御系阻害剤では、従来にない方法によって病原菌の制御が可能となることから新しいタイプの抗微生物薬として発展することが期待されている。

4. Intervenolin

ヘリコバクター・ピロリは世界人口の半数に定着しているとされるグラム陰性桿菌で、消化性潰瘍の主要な原因と考えられている。さらに、胃がんと深く関係していることから、ピロリ菌の除去は世界の胃がん死亡率を減少させるための有用な戦略に位置づけられている。2017年、WHO はヒトの健康に最大の脅威となる 12 種類の AMR の一つにクラリスロマイシン耐性ヘリコバクター・ピロリを挙げている¹⁶⁾。

微化研では、がん-間質相互作用により抗がん作用を惹起する化合物の探索を行っている。その過程で、土壌より分離した希少放線菌 *Nocardia* sp. ML 96-86F2 の培養液から抗がん作用、ならびに抗ヘリコバクター・ピロリ活性を示す新規抗生物質 intervenolin を発見した²⁸⁾。その構造活性相関研究より見出された AS-1934 は、抗がん作用を示さず、ヘリコバクター・ピロリに対してのみ選択的な抗菌作用を示し、クラリスロマイシン耐性を含むヘリコバクター・ピロリに対し 0.125~0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示した。さらに、胃感染モデルマウスにおいて AS-1934 単剤による投与は omeprazole, amoxicillin, clarithromycin の 3 剤併用投与よりも優れた有効性

を示した。AS-1934 は、ヘリコバクター・ピロリの電子伝達系における dihydroorotate dehydrogenase を阻害することで選択的な抗菌作用を示す²⁹⁾。このように、AS-1934 は既存薬とは異なる作用機序を有し、ヘリコバクター・ピロリに対して単剤で特異的に有効性を示すことから、副作用の少ない除菌薬に発展することが期待されている。

III. 超多剤耐性結核菌 (extensively drug-resistant tuberculosis : XDR-TB) に有効な新規抗結核薬 CPZEN-45 の創製と開発

結核は世界での 10 大死因の一つに数えられ、2016 年における WHO の推計によると年間の新規発生患者数は 1,040 万人、死者数は約 180 万人とされており、単一の感染症としては、今なお世界最大規模の疾患である。さらに、2016 年の新たな多剤耐性結核症患者数は 49 万人とされており、そのうちの約 6.2% が既存の抗結核薬がまったく効果を示さない超多剤耐性結核症であって、これは特に、インド、中国、ロシアを中心に広がりをみせている³⁰⁾。この多剤耐性結核症や超多剤耐性結核症の広がりは、最近まで 40 年間の長きにわたって新薬の登場がなかったことも原因の一つとされている。

一方、HIV 陽性患者は世界中で約 3,670 万人に達しており、結核/HIV の合併症による死者は HIV 関連死者 100 万人のうちの 40% に及ぶ。結核と HIV の治療の中心は化学療法であるが、治療に用いる薬剤間の相互作用が同時治療を一層困難にしており、その克服が結核/HIV 重複感染の治療における課題となっている³⁰⁾。これら結核を巡る諸問題の解決策の一つとして新規抗結核薬の開発が強く求められている。

1. カプラザマイシン類の発見

微化研では、MDR-TB に有効な化合物の開発を目的に、結核菌へ選択的に抗菌作用を発揮し、既存の抗結核薬とは異なる作用機序を有する新規抗生物質の探索に着手した。土壌より分離した放線菌 *Streptomyces* sp. MK730-62F2 株の培養液中に目的の活性を見出し、その活性成分を単離・精製した結果、新規抗生物質カプラザマイシン類を発見するにいたった³¹⁾。カプラザマイシン類は、リボヌクレオシド系抗生物質に属し、含有する側鎖部分の違いにより A~G までの 7 つの成分に分類される³²⁾ (Fig. 2)。その主成分である caprazamycin B は国際標準

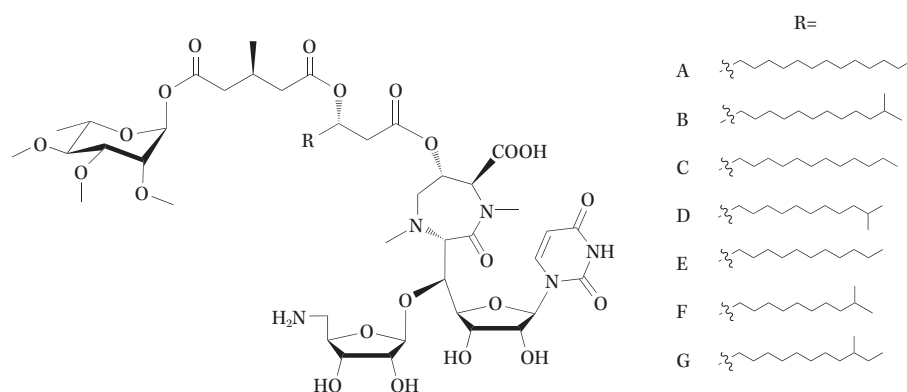


Fig. 2. Structures of caprazamycins A, B, C, D, E, F and G.

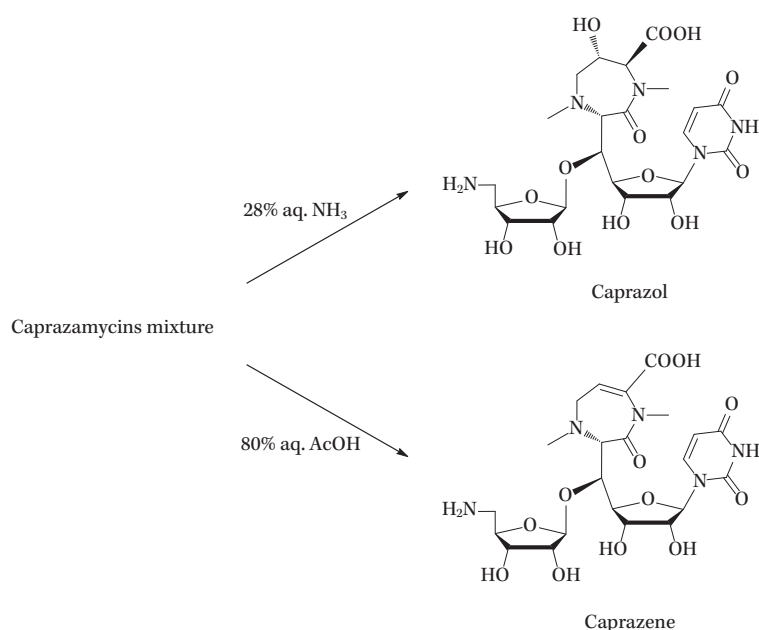


Fig. 3. Synthesis of caprazol and caprazene from a mixture of caprazamycins.

株 H37Rv および MDR-TB を含む結核菌臨床分離株に対して、それぞれ 3.13 および 3.13~125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示し³³⁾、さらに、H37Rv 株を用いた肺感染モデルマウスにおいても優れた有効性を示した。Caprazamycin B の主な作用機序は結核菌の細胞壁合成に参与するホスホ-N-アセチルムラミルペンタペプチド転移酵素 MraY の阻害であることが明らかとなり³⁴⁾、これは既存の抗結核薬とは異なるものであった。Caprazamycin B にはマウス急性毒性、細胞毒性、変異原性等の毒性は認められないこと、さらに感染・非感染マウスにおいて細胞毒性等の病理学的変化は認められないことから、新しい抗結核薬としての期待が寄せられた。しかしながらカプラ

ザマイシン類には、多成分のため分離精製にコストがかかってしまうこと、水に対する溶解性が著しく悪いこと、マウス体内において側鎖部分がヒトと異なる代謝を受けると予想されたこと、など幾つかの問題点が指摘された。

2. CPZEN-45 の創製

カプラザマイシン類の抱える幾つかの課題が浮き彫りになったことで、この天然物自身を結核薬として開発していくことは難しいと考えられた。ここで、メデイシナルケミストの出番となった。まず、成分混合物から多成分を構成する原因となるアルキル側鎖部分を除去した共通の母核構造を取り出すことが検討された。さまざまな分解条件が試みられた結果、

Fig. 3 に示したように、アンモニア水、または酢酸水による加水分解条件により高収率で2種類の母核構造体が得られることが見出された。その一つは、エステル部分の加水分解体 caprazol であり、もう一つはジアゼピノン環上において有機酸の脱離が進行することで得られた caprazene であった³³⁾。このように、多成分混合物を用い、それを単一の母核構造体へ高率的に誘導化する方法を発見したことで、カプラザマイシン類で課題とされた成分分離と側鎖部分に起因する代謝問題が解決されたのである。

しかし残念なことに、得られた2つの母核構造体

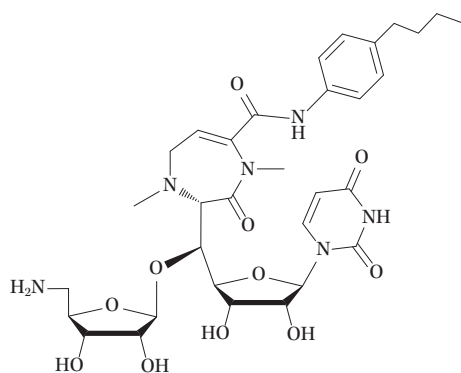


Fig. 4. Structure of CPZEN-45.

には抗菌活性がまったく認められなかったことから、続いて2つの母核構造体に対して誘導体化を行うことで抗菌活性の復元に取り組むことが試みられた。検討の結果、ジアゼピノン環上に位置するカルボキシル基や水酸基を修飾することで再び抗菌活性を発揮できるようになることが見出されたことから、この方向で多くの誘導体が合成された³⁵⁾。特に、caprazene 誘導体の中には水溶解性に優れ、さらに母化合物であるカプラザマイシン類を凌ぐ抗菌活性を発揮するものが多く認められた。その中でも結核菌を含む抗酸菌に対して良好な選択活性が認められた CPZEN-45 の構造を Fig. 4 に示した。CPZEN-45 は結核菌に対して特異的な活性を示し、その抗菌活性は caprazamycin B よりも優れていた³⁵⁾ (Fig. 5)。また、既存薬との交叉耐性は示さず、MDR-TB さらには XDR-TB に対しても有効であった。

さらに CPZEN-45 は、近畿中央病院胸部疾患センターで行われたマウス結核感染モデルを用いた有効性試験において、H37Rv 株のみならず 10 剤耐性の XDR-TB に対しても高い有効性を示し、感受性結核菌を用いた試験でも抗結核薬 isoniazid および rifampicin との併用療法において優れた相乗効果を示した³⁶⁾。CPZEN-45 は、カプラザマイシン類と交

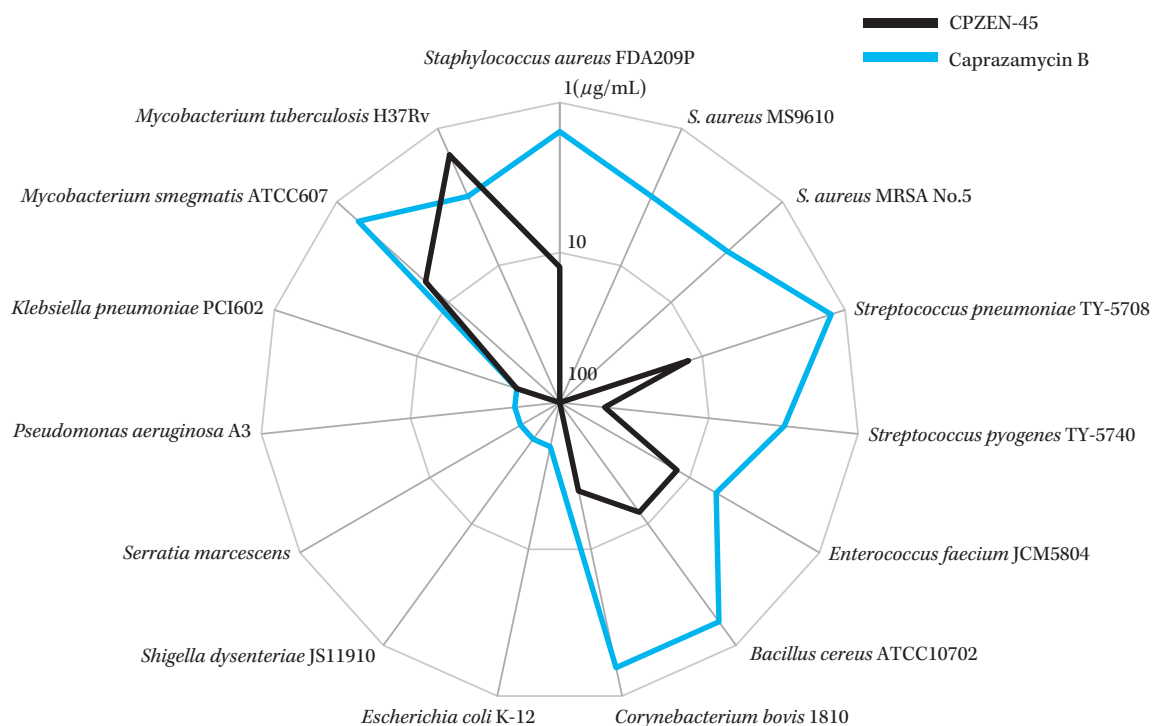


Fig. 5 A radar chart of the antimicrobial spectrum of caprazamycin B and CPZEN-45.

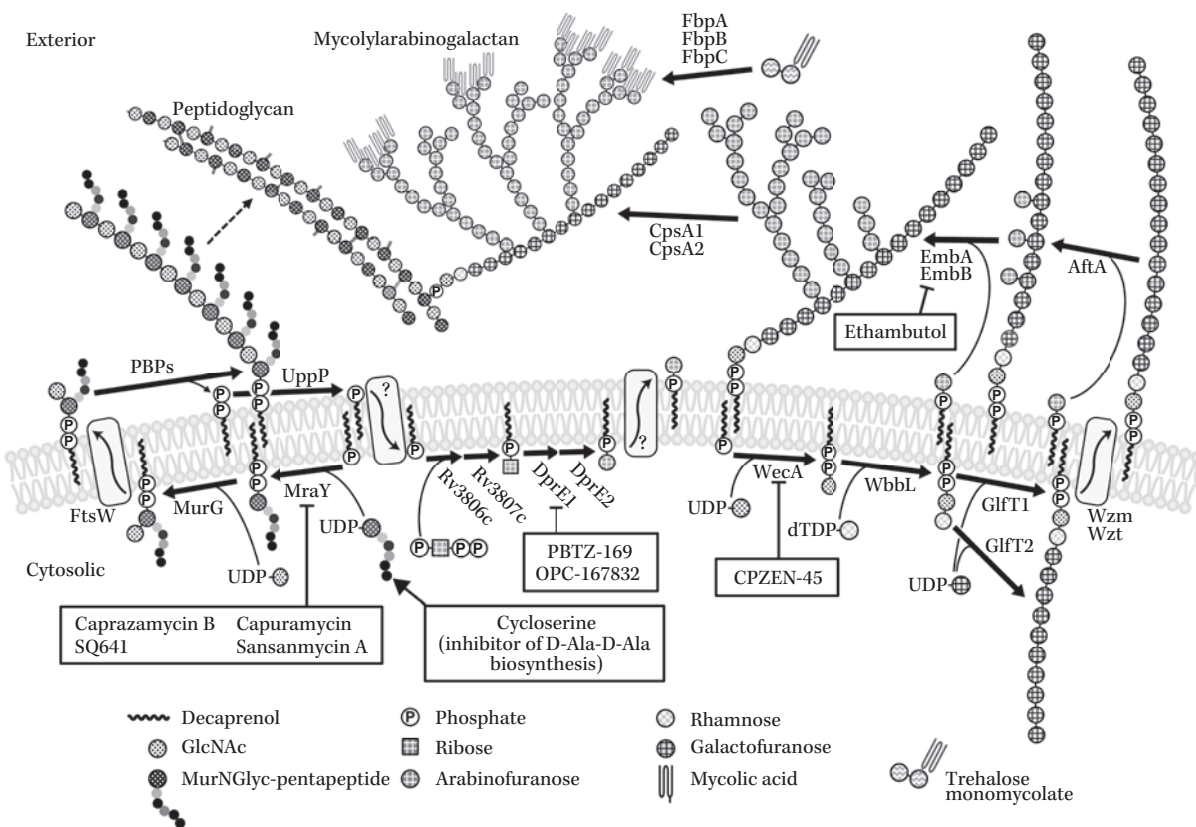


Fig. 6. The biosynthetic pathways for peptidoglycan and mycolylarabinogalactan.

差耐性を示さないことから異なる作用機序を有するものと想定されていたが、解析の結果より、本物質は *MraY* とパラログの関係にあるマイコリルアラビノガラクトサン生合成に関与するホスホ-N-アセチルグルコサミン転移酵素 *WecA* を特異的に阻害することで選択的な抗結核菌活性を示すことが見出され³⁴⁾、その IC_{50} 値は 6.4 nM であった (Fig. 6)。

ペプチドグリカン合成阻害剤であるカプラザマイシン類の構造活性相関研究を進めることで、結核菌に特異的な新しい作用点であるマイコリルアラビノガラクトサン生合成過程の阻害物質である CPZEN-45 の発見・誕生につながったことは非常に興味深い。CPZEN-45 は、*WecA* を特異的に阻害し、これは既存の抗菌薬や抗結核薬とは異なる作用機序であることから、結核の標準的な治療である多剤併用療法において新しい選択肢となる可能性がある。現在、CPZEN-45 は微化研とリリー結核創薬イニシアチブによって MDR/XDR-TB 感染症の治療薬を目指した共同開発が進められており、前臨床段階にある。

IV. ニューデリー・メタロ-β-ラクタマーゼ (New Delhi metallo-β-lactamase : NDM)-1 を含む多剤耐性グラム陰性菌に有効なスーパーアミノグリコシド TS3112 の創製

1. 多剤耐性グラム陰性菌の蔓延とアミノグリコシドへの期待

近年、さまざまな耐性メカニズムを保有するグラム陰性薬剤耐性菌の増加は著しく、これらに対して有効な新規抗菌薬の開発が強く求められている¹⁶⁾。とりわけ、セリン型 β-ラクタマーゼ (KPC 型, OXA 型) やメタロ-β-ラクタマーゼ (IMP 型, VIM 型, NDM 型) などのカルバペネマーゼを産生することによってカルバペネムに対して耐性を獲得したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、ならびに多剤耐性緑膿菌や多剤耐性アシネトバクターなどが社会問題化している。Fig. 7 は β-ラクタマーゼ産生多剤耐性グラム陰性菌に対する既存薬の効果を概括的に表したものであるが、CRE に対しては有効な抗菌薬が少なく、特に NDM 産生型の腸内細菌科細菌に有効なものは限られている。現在、CRE 感染

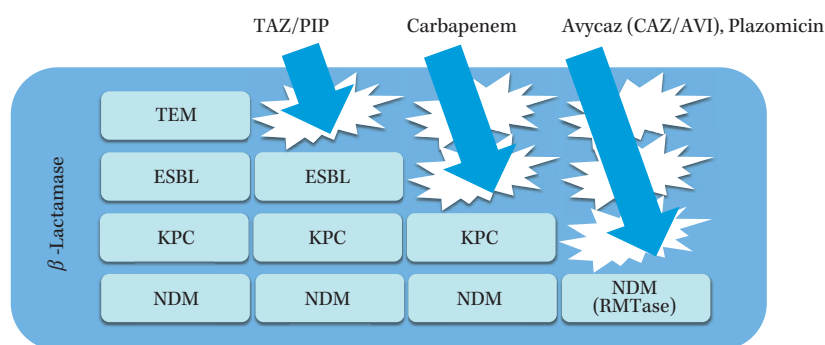


Fig. 7. Effects of existing drugs against β -lactamase-producing multidrug-resistant Gram-negative bacteria.

TAZ/PIP: tazobactam-piperacillin; CAZ/AVI: ceftazidime-avibactam; ESBL: extended-spectrum β -lactamase; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM: New Delhi metallo- β -lactamase; RMTase: ribosomal RNA methyltransferase.

症に対して単独で有効な抗菌薬としては colistin, tigecycline があるが、すでにこれらの抗菌薬に耐性を示す CRE も報告されている^{37, 38)}。

わが国の状況を概観してみると分離されている CRE はアミノグリコシド系抗生物質に対して比較的に感受性を維持しており、加えてアミノグリコシドには緑膿菌においてもカルバペネムを凌ぐ抗菌力が認められている^{39, 40)}。世界的にみてもアミノグリコシド系抗生物質に対する耐性の程度は他の主要抗生物質に比べて比較的に低いことから、CRE を含む薬剤耐性グラム陰性菌への対策において、アミノグリコシド系抗生物質に寄せられる期待は大きい^{41~43)}。

2. NDM, ならびにメチラーゼ産生のグラム陰性菌に有効なアミノグリコシドを求めて

アミノグリコシド系抗生物質 kanamycin は世界に羽ばたいた日本オリジナルの抗菌薬第 1 号であり、この発見を契機に筆者らの所属する微化研が設立された。微化研では引き続いてアミノグリコシド系抗生物質における耐性機序の研究が世界に先駆ける形で推し進められ、その成果として耐性菌に有効な抗菌薬 dibekacin が開発されている³⁾。さらに dibekacin の研究を発展させることで開発された MRSA による感染症の治療薬 arbekacin⁴⁾は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌が産生するほとんどのアミノグリコシド不活化酵素に安定である。

近年、世界が直面している薬剤耐性菌の蔓延による公衆衛生上の危機に立ち向かい、危惧されている「post antibiotic era」の到来を阻止するために、筆

者らは微化研の保有するアミノグリコシド系抗生物質開発のノウハウを基盤にして、多剤耐性グラム陰性菌に有効な新しい特徴をもったアミノグリコシド、いわばスーパーアミノグリコシドの創製を企図するにいたった。

わが国で用いられている医療用、ならびに動物用のアミノグリコシド系抗生物質を Fig. 8 に示した。これらは、糖、アミノ糖と疑糖であるアミノサイクリトールによって構成される配糖体であり、水溶性で塩基性の性状を有することが特徴である。含有するアミノサイクリトールの種類と糖の結合位置によってカナマイシントイプ、ネオマイシントイプ、ストレプトマイシントイプおよびその他に大別される。

薬剤耐性菌に有効な新しいアミノグリコシドの創製を目指すうえで、細菌による耐性獲得機構の把握は重要となる。アミノグリコシド系抗生物質の主な耐性機構としては、(1)修飾酵素による不活化、(2)16S rRNA メチラーゼ(メチルトランスフェラーゼ)による作用点の修飾、の2つが挙げられる (Fig. 9)。修飾酵素による不活化耐性機構はグラム陽性菌とグラム陰性菌の両方に認められ、修飾様式にはアセチル化、リン酸化およびアデニル化の3タイプがある^{42, 44~47)}。カナマイシンの修飾不活化酵素の作用点を Fig. 9a に示した。

複数の修飾不活化酵素をコードする遺伝子獲得に加えて、近年は作用部位の16S rRNA に対する修飾酵素を産生する高度耐性菌の出現が顕在化してきている^{49~51)}。これは細菌のタンパク合成を担うリボ

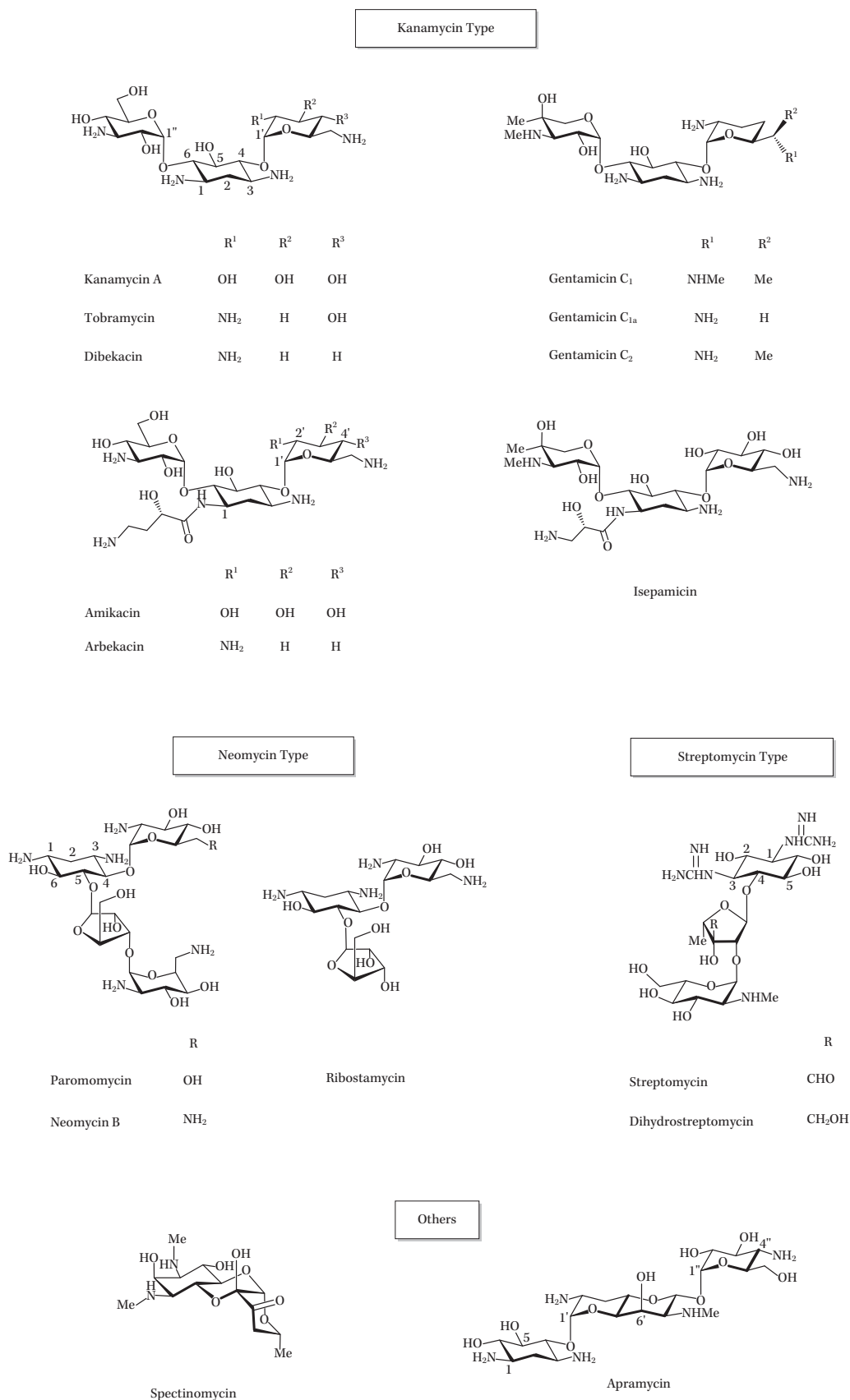


Fig. 8. Representative aminoglycoside antibiotics currently used in medical and animal husbandry fields in Japan.

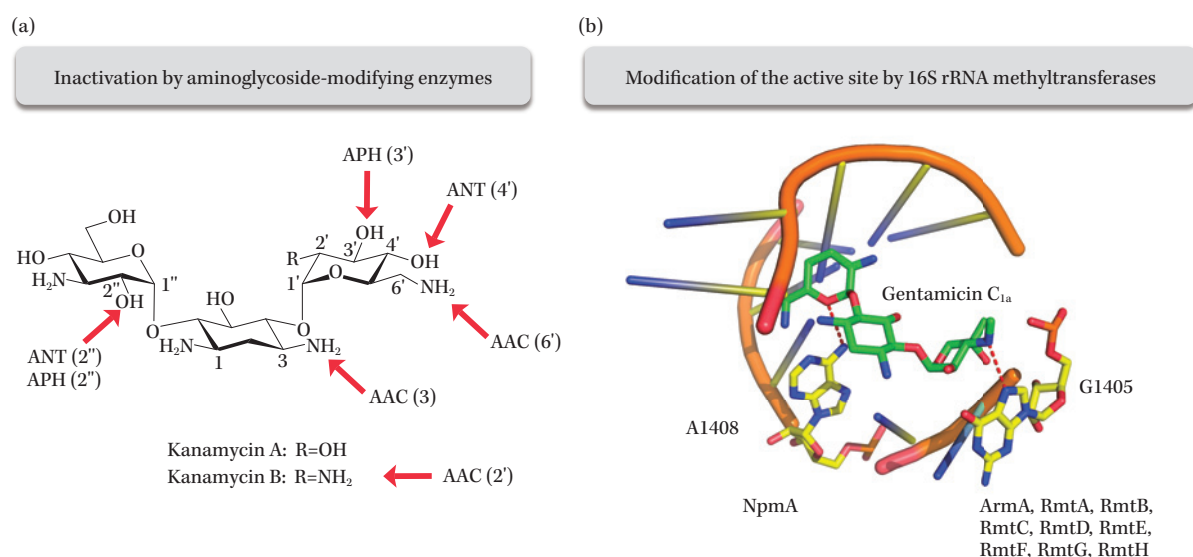


Fig. 9. Representative resistance mechanism of the aminoglycoside antibiotics.

(a) Sites of enzymatic modification of kanamycins. AAC: aminoglycoside acetyltransferase; ANT: aminoglycoside nucleotidyltransferase; APH: aminoglycoside phosphotransferase. (b) Interaction of gentamicin C_{1a} with the 16S ribosomal RNA at the A-site. The ribosomal RNA is numbered according to the numbering used in *Escherichia coli* 16S ribosomal RNA. Crystal structure of gentamicin C_{1a} with *E. coli*; the PDB code is 2QB9⁴⁸⁾. The methylation positions (G1405 and A1408, indicated in the stick model) and 16S rRNA methyltransferases are shown. Possible hydrogen bonds between the antibiotic and the amino group of A1405 or G1408 are shown in dashed lines.

ソームを構成する 30S サブユニット中に存在する 16S rRNA の特定の塩基をメチル化する酵素であり、メチル化が起こると、アミノグリコシド系抗生物質は作用部位である 16S rRNA に結合できなくなり抗菌力を発揮できない。このメチル化酵素は、今のところグラム陰性菌にのみ見出されており、ArmA^{52,53)}、RmtB⁵⁴⁾ など 10 種類ほどが知られているが、現在、問題となっているものは伝達性プラスミド上に保有され、1405 番目のグアニンにおける 7 位の窒素原子をメチル化する酵素である。活性中心 A サイトにおける 16S リボソーム RNA と gentamicin C_{1a} との相互作用を Fig. 9b に示した。グアニンがメチル化されてしまうと立体障害によってアミノグリコシドは図示されているような水素結合距離に位置することができなくなることがイメージいただけるであろう。東南アジアや中央アジアで分離されるアミノグリコシド耐性菌の大部分がすでに 16S rRNA メチラーゼ産生菌であるとの報告もある^{55,56)}。

やっかいなことに新型のメタロ-β-ラクタマーゼである NDM-1 酵素を産生する新しいタイプの CRE は、しばしば同時に、この 1405 番目のグアニ

ンをメチル化する酵素を保有するために、広範囲のアミノグリコシド系抗生物質に対しても高度耐性を示す^{56~58)}。したがって、NDM-1 を含むカルバペネマーゼを産生する CRE に有効なアミノグリコシドの創製のためには、取りも直さず 16S rRNA メチラーゼ産生菌に有効なアミノグリコシドの創製が求められることになる。現在、NDM 産生の CRE やメチラーゼ産生の耐性グラム陰性菌による感染症の治療に効果を発揮するアミノグリコシドは存在しない。

3. スーパーアミノグリコシド TS3112 の創製

Table 2 はさまざまなアミノグリコシド系抗生物質について、NDM または 16S rRNA メチラーゼ産生のグラム陰性菌に対する抗菌活性を調べた結果である。一見してわかるように、医療に用いられているすべてのカナマイシンタイプのアミノグリコシド系抗生物質はこれらの耐性菌に対して無効である。最近、FDA によって承認された新しいアミノグリコシド plazomicin^{59~61)} もカナマイシンタイプに分類される sisomicin の誘導体であることから、NDM および 16S rRNA メチラーゼを産生するグラム陰性菌には無効である^{57,62)}。これらカナマイシンタイ

Table 2. Antibacterial activity of various aminoglycoside antibiotics against NDM- or 16S rRNA methyltransferase-producing Gram-negative bacteria

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	B-1377	ATCC BAA-2468	B-1378	NCGC58	NCGM237	NCGM876
	NDM-1	NDM-1	NDM-1	ArmA	ArmA	RmtA
Isepamicin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Netilmicin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Amikacin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Dibekacin	>128	>128	>128	128	>128	>128
Gentamicin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Arbekacin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Kanamycin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Tobramycin	>128	>128	>128	128	>128	>128
Sisomicin	>128	>128	>128	>128	>128	>128
Apramycin	4	2	2	1	4	32
Lividomycin	4	64	>128	4	32	>128
Neomycin	2	32	64	0.25	4	>128
Ribostamycin	4	>128	>128	1	>128	>128
Butirosin B	2	32	2	1	4	32
Paromomycin	4	8	>128	1	>128	>128
Spectinomycin	128	>128	16	8	>128	>128
Fortimicin A	>128	>128	>128	>128	>128	128
Sporaricin	>128	>128	>128	32	>128	>128
Streptomycin	16	32	2	2	>128	128
Dihydrostreptomycin	16	128	2	1	>128	64
Hygromycin	32	64	32	32	128	>128

プのアミノグリコシドはアミノサイクリトールにおける6位の位置が配糖化されており、そのためリボソームRNAがメチル化されてしまうと立体的にこの糖の存在が障害となり本来の作用部位への結合が妨げられる。筆者らは試みにカナマイシントイプのアミノグリコシドについて6位に位置する糖を除去してみたところ、得られた疑似2糖はメチラーゼ産生菌に活性を示すようになることを見出している。

多くのアミノグリコシド系抗生物質の中でもTable 2において注目されたのはapramycinとbutirosin類であった。いずれも16S rRNAメチラーゼを産生する大腸菌、アシネトバクター、緑膿菌に対して抗菌力を発揮し、NDM産生耐性菌に対する有効性も観察されており、リード化合物としての魅力を備えていた。これらは6位に糖が結合しているカナマイシントイプとは構造上の違いがある。ネオマイシントイプに属するribostamycinに近似した構造を有するbutirosin類は、アミノサイクリトールの5位にフラノースが配糖化し6位には遊離水酸基が存在する。一方、apramycinではアミノサイクリトールの5位、6位に遊離水酸基が存在し、リボソ-

ームRNAがメチル化された場合に立体障害を惹起するであろう糖は結合していない。これらの特徴的な構造が16S rRNAメチラーゼ産生グラム陰性菌に対する抗菌力発現に寄与しているものと考えられる。

Table 2の抗菌活性の調査に基づいて、筆者らはapramycin、ならびにbutirosin類をリード化合物としてメディシナルケミストリーの展開を開始した。特に、apramycinはその基礎的な抗菌力の強さに加えて、従来型のアミノグリコシド修飾不活化酵素の影響をほとんど受けないこと、聴器毒性・腎臓毒性が低いこと、分子中にtrans-デカリン構造を有するアミノオクタジオースがアミノサイクリトールにグリコシド結合した特異な糖分子であるaprosamineを含んでおり、その誘導体化の例が少ないこと、原料として安価であること、など幾つもの魅力を併せもっていたことからメディシナルケミストリー的に大きな期待が寄せられた。筆者らは抗菌活性と腎毒性を指標に数百の誘導体合成を進めた結果、期待された特徴を有するアプラマイシン誘導体TS 3112の創製⁴¹⁾に成功した (Fig. 10)。

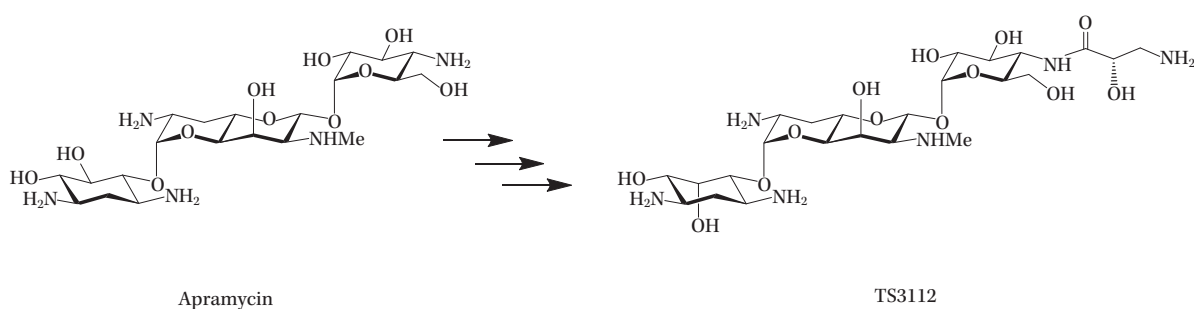


Fig. 10. Synthesis of TS3112 from apramycin.

Table 3. Antibacterial activities of TS3112 against MRSA and Gram-negative bacteria

Strain	Phenotype	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of indicated antimicrobial agent						
		TS3112	AMK	PLZ	MEPM	LEV	CAZ/AVI	
<i>E. coli</i>	ATCC25922	—	2	1	0.5	0.015	2	0.12
	ATCC35218	TEM-1	1	2	2	0.015	1	0.12
	ATCCBAA-2340	KPC	4	16	2	4	32	1
	ATCCBAA-2355	AmpC, CTX-M-9, TEM-WT	2	4	1	0.06	32	0.12
	MSC20662	CTX-M-15, ST131	1	2	1	0.25	64	0.5
	ATCCBAA-2452	RmtC, NDM-1	2	>128	>128	16	0.06	>128
	ATCCBAA-2523	OXA-48	2	4	1	0.25	0.25	0.06
	MSC21489	IMP-1	2	2	1	16	32	16
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC10031	—	0.5	0.5	0.25	0.03	2	0.06
	ATCC700603	SHV-18	0.5	0.5	0.25	0.03	2	0.5
	ATCCBAA-2146	RmtC, NDM-1	1	>128	>128	128	>128	>128
	ATCCBAA-1705	AAC (6')-Ib, KPC-2	1	32	1	16	64	1
	ATCCBAA-1898	KPC-2	0.5	1	0.25	64	64	1
	ATCCBAA-1900	AAC (6')-Ib, KPC-3	0.5	2	0.25	16	64	2
	MSC20781	AAC (6')-Ib, ANT (2'')-Ia	1	32	0.25	0.03	1	1
	MSC20787	AAC (6')-Ib, SHV-11, CTX-M-15	0.5	2	0.5	0.06	1	0.25
	MSC21444	OXA-48	1	64	0.25	16	16	1
	MSC20598	IMP-6, CTX-M-2	0.5	2	0.25	16	16	16
<i>E. cloacae</i>	ATCC13407	—	2	2	1	0.06	64	0.5
	ATCCBAA-2341	KPC	1	4	0.5	32	32	4
	ATCCBAA-2468	NDM-1, ArmA, RmtB	1	>128	>128	64	32	>128
	MSC21439	AAC (6')-IIc, IMP-1	2	2	0.5	4	1	>128
	MSC21440	AAC (6')-I, IMP-11	0.5	8	0.25	2	64	64
<i>S. marcescens</i>	ATCC13880	—	1	1	1	0.06	>128	0.25
	MSC06376	AAC (6')-Ib, IMP-1	4	128	4	>128	>128	>128
	MSC06367	AAC (6')-Ic	1	8	1	0.06	>128	0.25
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC27853	—	2	2	8	0.5	2	2
	MSC01442	RmtA	4	>128	>128	2	4	4
	MSC21430	AAC (6')-Ib, VIM-2	8	64	32	128	64	8
	MSC21432	AAC (6')-Ib, GES-5	8	64	32	128	64	8
	MSC15003	AAC (6')-Ib, IMP-1	4	8	8	>128	2	>128
	MSC15168	AAC (6')-Ib, IMP-1	4	4	8	>128	4	>128
<i>A. baumannii</i>	ATCCBAA-1605	MDRA (MEP, LEV-resistant)	4	2	8	32	16	128
	ATCCBAA-1710	AAC (3), VEB-1, OXA-10, OXA-69	4	32	16	1	8	64
	MSC21434	ArmA, AAC (6')-Ib, OXA-23	1	>128	>128	16	64	8
<i>S. aureus</i>	MSC21195	MRSA, AAC (6')/APH (2''), ANT (4')-Ia	4	32	2	32	>128	>128
	MSC21201	MRSA, AAC (6')/APH (2'')	2	32	1	32	32	>128
	MSC21203	MRSA, ANT (4')-Ia	2	16	1	64	32	>128

AMK: amikacin; PLZ: plazomicin; MEPM: meropenem; LEV: levofloxacin; CAZ: ceftazidime; AVI: avibactam; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*; *E. cloacae*: *Enterobacter cloacae*; *S. marcescens*: *Serratia marcescens*; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; *A. baumannii*: *Acinetobacter baumannii*; *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*.

Table 3 に TS3112, ならびに代表的な抗菌薬の MRSA およびグラム陰性菌に対する抗菌活性を示した。TS3112 はすべての β -ラクタム薬が耐性となる NDM, そして臨床で問題となるアミノグリコシド薬耐性 (アミノグリコシド修飾酵素および 16S rRNA メチラーゼ) の影響を受けない初めてのアミノグリコシド系抗生物質であり, CRE, 耐性菌を含む緑膿菌やアシネトバクター, 加えて, MRSA を含むグラム陽性菌にも有効なユニークな抗菌プロファイルを保持している。今後特に, 既存薬では治療が困難な多剤耐性グラム陰性菌による重症感染症治療において重要な薬に発展することが期待されており, 現在, 微化研と企業が共同で本物質の開発に向けた活動を展開中である。

おわりに

天然物の魅力は, その強力な薬理活性と人智を超えた多様な構造にある。抗微生物薬の研究開発が下火となった理由の一つに創薬ターゲット・新規骨格の探索が次第に困難になっていったことが挙げられる。しかし, かかる時代においても想像力を発揮することで, 必ずや天然物に適した新しい探索方法の創出が可能になるものと信じる。実際, 欧米では近年, 天然物を扱うベンチャー企業が多く生まれ合成生物学を応用した新しいアプローチが展開されつつある。筆者らの所属する微化研は, 世界に雄飛した日本オリジナルの抗菌薬第 1 号と呼ばれる kanamycin を実用化し, その後も, kanamycin の耐性菌が出現するといち早く耐性機構の研究を進め, 耐性を誘導する修飾不活化酵素の影響を受けない抗菌薬 dibekacin やわが国初の抗 MRSA 薬 arbekacin の開発に成功し, 日本の天然物創薬の発展に貢献して来た。

今も天然物創薬の灯がともる微化研において, 筆者らは先人達の天然物創薬に対する精神を受け継ぎ, 自然が秘めた創造力や魅力を引き出す新しいアプローチの創出・展開を通じて, 新たな天然物創薬時代の発展に貢献していきたいと考えている。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 本総説は, 第 66 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 64 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会で講演したもので

す。講演の機会を与えていただきました平井敬二先生, 花木秀明先生, ならびに本総説執筆の機会を与えていただきました館田一博先生に感謝いたします。本稿の図作成にあたり協力いただきました微生物化学研究所 石崎仁将博士, 的場一晃博士に感謝いたします。これらの研究は公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所における新規抗生物質開発研究の一環として行われました。関係される研究所内外における多くの共同研究者の皆様に感謝いたします。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文献

- 1) Umezawa H, Ueda M, Maeda K, Yagishita K, Kondo S, Okami Y, et al: Production and isolation of a new antibiotic: kanamycin. *J Antibiot* 1957; 10: 181-8
- 2) Schmitz H, Fardig O B, O'Herron F A, Rousche M A, Hooper I R: Kanamycin. III. Kanamycin B. *J Am Chem Soc* 1958; 80: 2911-2
- 3) Umezawa H, Umezawa S, Tsuchiya T, Okazaki Y: 3',4'-Dideoxy-kanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot* 1971; 24: 485-7
- 4) Kondo S, Iinuma K, Yamamoto H, Maeda K, Umezawa H: Syntheses of 1-N-(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl-kanamycin B and -3',4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. *J Antibiot* 1973; 26: 412-5
- 5) Osono T, Oka Y, Watanabe S, Okami Y, Umezawa H: A new antibiotic, josamycin. I. Isolation and physico-chemical characteristics. *J Antibiot* 1967; 20: 174-80
- 6) Nitta K, Yano K, Miyamoto F, Hasegawa Y, Sato T: A new antibiotic, josamycin. II. Biological studies. *J Antibiot* 1967; 20: 181-7
- 7) Umezawa H: Bleomycin and other antitumor antibiotics of high molecular weight. *Antimicrob Agents Chemother* 1965; 5: 1079-85
- 8) Barriere S L: Clinical, economic and societal impact of antibiotic resistance. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 151-3
- 9) 忽那賢志 監訳: 抗菌薬が効かなくなる—AMR (薬剤耐性) との闘いに人類は勝てるのか? 丸善出版, 東京, 2018; 1-112
- 10) Chan M: World Health Day 2011: Combat drug resistance: no action today means no cure tomorrow. 6 April 2011
https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/whd_20110407/en/
- 11) O'Neill J: Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. *The Review on Antimicrobial Resistance*, London, 2014
[https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%](https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20)

- 20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
- 12) O'Neill J: Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance, London. 2016
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf
 - 13) 外務省：国際保健のためのG7伊勢志摩ビジョン（骨子）。G7伊勢志摩サミット成果文書
<https://www.mofa.go.jp/mofaj/files/000160311.pdf>
 - 14) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020
https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kokusai_kansen/pdf/yakuzai_honbun.pdf
 - 15) Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta
<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
 - 16) World Health Organization: Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. 2017
<https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/> [Accessed 27 February 2017]
 - 17) 八木澤守正：抗菌薬を概観する：過去、現在、そしてこれから。日化療会誌 2017; 65: 149-67
 - 18) Newman D J, Cragg G M: Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. J Nat Prod 2016; 79: 629-61
 - 19) Strelitz F, Flon H, Asheshov I N: Nybomycin, a new antibiotic with antiphage and antibacterial properties. Proc Natl Acad Sci U S A 1955; 41: 620-4
 - 20) Naganawa H, Wakashiro T, Yagi A, Kondo S, Takita T: Deoxynybomycin from a *Streptomyces*. J Antibiot 1970; 23: 365-8
 - 21) Hiramatsu K, Igarashi M, Morimoto Y, Baba T, Umekita M, Akamatsu Y: Curing bacteria of antibiotic resistance: reverse antibiotics, a novel class of antibiotics in nature. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 478-85
 - 22) Sawa R, Takahashi Y, Hashizume H, Sasaki K, Ishizaki Y, Umekita M, et al: Amycolamicin: a novel broad-spectrum antibiotic inhibiting bacterial topoisomerase. Chemistry 2012; 18: 15772-81
 - 23) 内海龍太郎, 五十嵐雅之：病原細菌に対する新しい薬剤標的—二成分情報伝達システム。Yakugaku Zasshi 2012; 132: 51-8
 - 24) Martin P K, Li T, Sun D, Biek D P, Schmid M B: Role in cell permeability of an essential two-component system in *Staphylococcus aureus*. J Bacteriol 1999; 181: 3666-73
 - 25) Lange R, Wagner C, de Saizieu A, Flint N, Molnos J, Stieger M, et al: Domain organization and molecular characterization of 13 two-component systems identified by genome sequencing of *Streptococcus pneumoniae*. Gene 1999; 237: 223-34
 - 26) Watanabe T, Hashimoto Y, Yamamoto K, Hirao K, Ishihama A, Hino M, et al: Isolation and characterization of inhibitors of the essential histidine kinase, YycG in *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus*. J Antibiot 2003; 56: 1045-52
 - 27) Watanabe T, Igarashi M, Okajima T, Ishii E, Kino H, Hatano M, et al: Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase WalK. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3657-63
 - 28) Kawada M, Inoue H, Ohba S, Hatano M, A memiya M, Hayashi C, et al: Intervenolin, a new antitumor compound with anti-*Helicobacter pylori* activity, from *Nocardia* sp. ML96-86F2. J Antibiot 2013; 66: 543-8
 - 29) Ohishi T, Masuda T, Abe H, Hayashi C, Adachi H, Ohba S, et al: Monotherapy with a novel intervenolin derivative, AS-1934, is an effective treatment for *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2018; 23: e12470
 - 30) World Health Organization: Global Tuberculosis Report 2017
https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
 - 31) Igarashi M, Nakagawa N, Hattori S, Doi N, Masuda T, Yamazaki T, et al: Caprazamycins A-F, novel anti-TB antibiotics, from *Streptomyces* sp. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Abstracts 2002; F-2031
 - 32) Igarashi M, Nakagawa N, Doi N, Hattori S, Naganawa H, Hamada M: Caprazamycin B, a novel anti-tuberculosis antibiotic, from *Streptomyces* sp. J Antibiot 2003; 56: 580-3
 - 33) Igarashi M, Takahashi Y, Shitara T, Nakamura H, Naganawa H, Miyake T, et al: Caprazamycins, novel lipo-nucleoside antibiotics, from *Streptomyces* sp. II. Structure elucidation of caprazamycins. J Antibiot 2005; 58: 327-37
 - 34) Ishizaki Y, Hayashi C, Inoue K, Igarashi M, Takahashi Y, Pujari V, et al: Inhibition of the first step in synthesis of the mycobacterial cell wall core, catalyzed by the GlcNAc-1-phosphate transferase WecA, by the novel caprazamycin derivative CPZEN-45. J Biol Chem 2013; 288: 30309-19
 - 35) Takahashi Y, Igarashi M, Miyake T, Soutome H, Ishikawa K, Komatsuki Y, et al: Novel semi-synthetic antibiotics from caprazamycins A-G: caprazene derivatives and their antibacterial activity. J Antibiot 2013; 66: 171-8
 - 36) Igarashi M, Ishizaki Y, Takahashi Y: New anti-tuberculous drugs derived from natural products: current perspectives and issues in anti-tuberculous drug development. J Antibiot 2018; 71: 15-25
 - 37) Mediavilla J R, Patrawalla A, Chen L, Chavda K D, Mathema B, Vinnard C, et al: Colistin- and carbapenem-resistant *Escherichia coli* harboring *mcr-1* and *bla_{NDM-5}*, causing a complicated

- urinary tract infection in a patient from the United States. *MBio* 2016; 7: e01191-16
- 38) Konar J, Das S: Emergence of in-vitro colistin and/or tigecycline resistance among carbapenemase producing gram negative bacteria in nosocomial set up. *Int J Pharm Sci Invent* 2013; 2: 10-2
- 39) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infection Surveillance; JANIS)
<https://janis.mhlw.go.jp/index.asp>
- 40) 下野信之, 西田留梨子: カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療。日治療会誌 2016; 64: 742-9
- 41) Takahashi Y, Igarashi M: Destination of aminoglycoside antibiotics in the 'post-antibiotic era'. *J Antibiot* 2018; 71: 4-14
- 42) Vakulenko S B, Mobashery S: Versatility of aminoglycosides and prospects for their future. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 430-50
- 43) Hermann T: Aminoglycoside antibiotics: old drugs and new therapeutic approaches. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1841-52
- 44) Becker B, Cooper M A: Aminoglycoside antibiotics in the 21st century. *ACS Chem Biol* 2013; 8: 105-15
- 45) Magnet S, Blanchard J S: Molecular insights into aminoglycoside action and resistance. *Chem Rev* 2005; 105: 477-98
- 46) Ramirez M S, Tolmasky M E: Aminoglycoside modifying enzymes. *Drug Resist Updat* 2010; 13: 151-71
- 47) Shaw K J, Rather P N, Hare R S, Miller G H: Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57: 138-63
- 48) Borovinskaya M A, Pai R D, Zhang W, Schwirith B S, Holton J M, Hirokawa G, et al: Structural basis for aminoglycoside inhibition of bacterial ribosome recycling. *Nat Struct Mol Biol* 2007; 14: 727-32
- 49) Doi Y, Wachino J, Arakawa Y: Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 523-37
- 50) 荒川直親: 病原細菌が獲得した新規薬剤耐性機構 (16S リボゾーム RNA メチラーゼ) に関する体系的研究。モダンメディア 2013; 59: 4-13
- 51) Doi Y, Arakawa Y: 16S ribosomal RNA methylation: emerging resistance mechanism against aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 88-94
- 52) Galimand M, Courvalin P, Lambert T: Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2565-71
- 53) Gołebiewski M, Kern-Zdanowicz I, Zienkiewicz M, Adamczyk M, Zylinska J, Baraniak A, et al: Complete nucleotide sequence of the pCTX-M3 plasmid and its involvement in spread of the extended-spectrum β -lactamase gene *bla*_{CTX-M3}. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3789-95
- 54) Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, et al: Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-level resistance to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 491-6
- 55) Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Kato Y, Ohmagari N, Takeshita N, Hung N V, et al: Emergence of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in hospitals in Vietnam. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 251
- 56) Wachino J, Arakawa Y: Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 133-48
- 57) Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, Zhang J C, Maharjan S, Doumith M, et al: Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 48-53
- 58) Sartor A L, Raza M W, Abbasi S A, Day K M, Perry J D, Paterson D L, et al: Molecular epidemiology of NDM-1-producing *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter baumannii* isolates from Pakistan. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 5589-93
- 59) Landman D, Babu E, Shah N, Kelly P, Bäcker M, Bratu S, et al: Activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from New York City. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2123-7
- 60) Zhanel G G, Lawson C D, Zelenitsky S, Findlay B, Schweizer F, Adam H, et al: Comparison of the next-generation aminoglycoside plazomicin to gentamicin, tobramycin and amikacin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 459-73
- 61) Endimiani A, Hujer K M, Hujer A M, Armstrong E S, Choudhary Y, Aggen J B, et al: ACHN-490, a neoglycoside with potent in vitro activity against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4504-7
- 62) Aggen J B, Armstrong E S, Goldblum A A, Dozzo P, Linsell M S, Gliedt M J, et al: Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4636-42

Search for new antibiotics from natural products

Masayuki Igarashi and Yoshiaki Takahashi

Institute of Microbial Chemistry (BIKAKEN), 3-14-23 Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

The emergence and spread of antibiotic-resistant bacteria is a worldwide problem that necessitates countermeasures at both the national and international levels. In Japan, a drug resistance action plan was formulated in 2016 that included research and development of new antibiotics against drug-resistant bacterial infections. In the field of infectious diseases, many of the launched drugs are derived from natural products; therefore, much effort is being focused on drug discovery from natural products. The Institute of Microbiological Chemistry (BIKAKEN) was founded in 1957 by Dr. Hamao Umezawa, triggered by the discovery of kanamycin. Since then, BIKAKEN has set up drug discovery from natural products as the focus of its activities and has introduced many antibiotics to the world.

Recently, some attractive new natural products have been discovered in BIKAKEN. In this review, the authors present an overview of these new compounds: nybomycin, amycolamicin, signamycin B, and intervenolin. These compounds have different mechanisms of action as compared to the antibiotics launched until now and can be considered as useful tools against resistant bacteria. In addition, we shall introduce the discovery and development of CPZEN-45, an antituberculous drug against extremely multidrug-resistant tuberculosis, which inhibits the process of arabinogalactan biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis*, and is derived from the antibiotic caprazamycin. We shall also introduce the new-generation aminoglycoside antibiotic, TS3112, which has been shown to be effective against super multidrug-resistant Gram-negative bacteria, such as carbapenem-resistant enterobacteriaceae and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. BIKAKEN aims to continue to be a pillar for drug discovery from natural products in Japan in the future too.