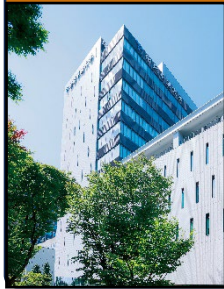


グラム陰性菌に対する抗菌薬の感受性を高める VHH 抗体



【中野キャンパス】薬学部 薬学科 准教授

大野 まき Ohno Maki

URL: [帝京平成大学 教員業績紹介ページ](#)

キーワード: 薬剤耐性・コリスチン・VHH 抗体



研究の概要

SDGs 目標 3: すべての人に健康と福祉を

SDGs 目標 9: 産業と技術革新の基盤をつくろう

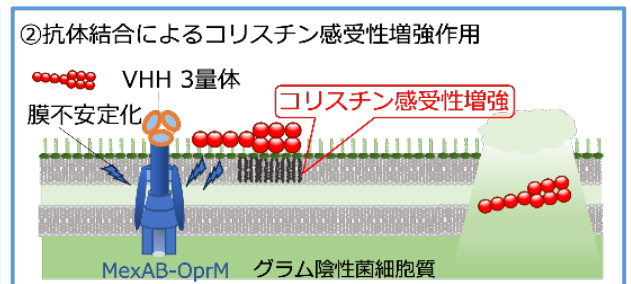
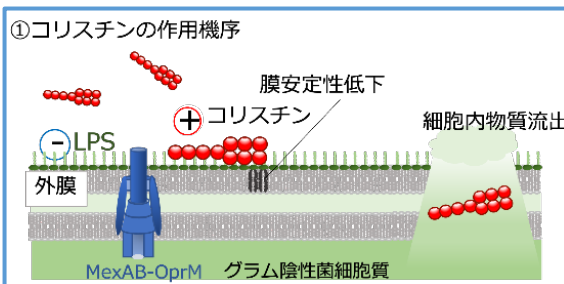
【研究目的】薬剤耐性菌の増加は世界的な問題であるが、新規抗菌薬の開発数は年々減少している。薬剤耐性化の原因の1つに、薬剤排出ポンプの過剰発現がある。そこで、抗菌薬の感受性を高めることを目的として、薬剤排出ポンプの薬剤排出口のループに結合するアルパカ由来一本鎖重鎖小分子抗体 (VHH 抗体) を作製した。

【研究概要】緑膿菌薬剤排出ポンプ MexAB-OprM の OprM 細胞外突出ループ 1 またはループ 2 に結合する VHH 抗体は、多剤耐性緑膿菌、大腸菌やアシネトバクター・バウマニに対するコリスチンとポリミキシン B の最小発育阻止濃度 (MIC) を 1/4 に低下させた (表参照)。

コリスチン最小発育阻止濃度 (μg/ml)

	抗体濃度 (μg/ml)	緑膿菌 OCR1	緑膿菌 PAO1	緑膿菌 TNP0721 ΔOprM	アシネトバク ター・バウマニ ATCC 15308	大腸菌 ATCC 25922	黄色ブドウ球菌 ATCC 25923
抗ループ2 VHH 3量体	0	1	1	1	1	0.5	>128
	10	0.5	0.5	0.25	0.25	0.125	>128

FACS 解析により、本抗体は緑膿菌以外に欠損緑膿菌、アシネトバクター・バウマニ、大腸菌と結合することを確認した。カイコ緑膿菌感染症モデルにおけるコリスチン治療有効量は、抗体併用群においてコリスチン単独投与群より低減した。また、膜電位感受性物質を用いた検討により、本抗体は緑膿菌の外膜を不安定化することがわかった。本抗体は細菌外膜を不安定化し、外膜に作用するコリスチンやポリミキシン B の感受性を増強すると考えられた (図参照)。



実学へのつながり・産業界や自治体へのアピールポイント・協力可能事項・協力希望事項

コリスチンは多剤耐性グラム陰性桿菌に対する「切り札」であり、点滴静注用製剤オルドレブが 2015 年に日本で承認された。しかし、用量依存的な腎毒性が報告されており、安全域が狭く十分な効果を得るのが難しい。本抗体の併用でコリスチンの投与量を低減できれば、より安全な治療戦略を開発できると考えている。

薬剤排出ポンプを架橋する VHH 3 量体である本抗体を改良し、より抗菌薬感受性増強効果の高い抗体の開発を目指している。本研究のような技術開発により、既存の抗菌薬が多剤耐性菌に対して再度有効となれば、将来的に大きな経済効果をもたらすと考える。

知的財産・論文・学術発表など (詳細は右上 QR コードの教員紹介からご確認ください)

【特許】特願 2021-203699、PCT 国際出願/JP2022/46069

【学会発表】薬剤排出ポンプに結合する VHH 抗体の作製と抗菌薬感受性増強効果