

## βラクタマーゼ学：構造・活性からその特徴を科学する 司会のことば

<sup>1</sup>新潟薬科大学 応用生命科学部、<sup>2</sup>帝京大学医学部内科学講座

石黒正路<sup>1</sup>、松永直久<sup>2</sup>

ペニシリンを分解酵素であるβラクタマーゼは、1940年、AbrahamとChainによって初めて報告された。これはペニシリンが臨床応用される4年前のことである。βラクタマーゼを産生する菌株が増加すると、人類はβラクタマーゼに安定で広域抗菌スペクトルを有する第三世代、第四世代と呼ばれるセファロスポリン薬やモノバクタム薬、カルバペネム薬などを臨床応用している。しかし、これらの抗菌薬を分解する能力を有するβラクタマーゼ産生菌が出現してきた。これまでに1000種類を超えるβラクタマーゼが発見され、今尚、次々と新たな酵素が報告されている。

βラクタマーゼは、保存されているアミノ酸配列をもとに、クラスAからクラスDまでの4種類に分類されている。クラスA、CおよびDは活性中心にセリン残基を有するセリンペプチダーゼの一種であるのに対して、クラスBは活性中心に亜鉛イオンを必要とするメタロペプチダーゼである。クラスAおよびクラスDに属するβラクタマーゼの中でオキシミノセファロスポリン（いわゆる第三・第四世代セファロスポリン薬）を分解する能力を獲得したのが、基質特異性拡張型βラクタマーゼ(Extended-spectrum β-lactamase: ESBL)である。

ESBL産生菌は外来患者からも分離され、さらに本邦ではβラクタマーゼ阻害剤配合剤やカルバペネム薬など一部の抗菌薬に治療薬が限られていることが、治療上の問題点とされている。しかし、カルバペネム薬をも分解するタイプのβラクタマーゼが出現している。欧米では、KPC-型βラクタマーゼを始めとするクラスAに属するβラクタマーゼやOXA-23、OXA-24、OXA-48、OXA-51、OXA-58などのカルバペネム薬分解型クラスD βラクタマーゼ(Carbapenemase hydrolyzing class D β-lactamase: CHDL)が出現し、それらの酵素産生菌による感染症の治療に難渋したとの多数の報告がある。本邦では、上述のカルバペネマーゼ産生株が分離されることは極めて稀である。しかし、IMP-1などのクラスBに属するβラクタマーゼ産生株を分離した経験のある施設は決して少なくないと思われる。唯一、クラスCβラクタマーゼでカルバペネム分解活性を有する酵素は、これまで報告されていない。しかし、今後クラスCに属するカルバペネマーゼが出現する可能性について議論されたことはほとんどない。

βラクタマーゼはその種類が多いことから、理解しにくい耐性因子の一つと思われる。本シンポジウムは、“βラクタマーゼ学：構造・活性からその特徴を再考する”というテーマを掲げているが、決して専門家を対象にしたシンポジウムではない。まず、基調講演でβラクタマーゼについて概観したのち、臨床的に問題となるβラクタマーゼ産生菌の現状についてシンポジストの松永と一般演題の4名の演者とともに議論する。この議論には、βラクタマーゼ研究の第一人者で臨床家でもある、招請講演の演者のRobert A. Bonomo先生も討論に加わる。さらに、基礎研究者としてクラスAあるいはクラスβラクタマーゼの構造と反応機構に詳しい井深先生と額賀先生から、その構造解析から何が理解できたのか分かり易く解説頂き、そしてβラクタマーゼはどのような進化を遂げることが予測されるのかについて議論する。本シンポジウムが、多種・多様なβラクタマーゼを理解する一助となり、さらに最新の情報を提供する機会となれば幸いである。