

基調講演) β ラクタマーゼ：何が分かって何が分からないのか

¹東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座

○石井 良和¹、堀山 つかさ¹

これまでに 1000 種類を超える数の β ラクタマーゼが報告されている。しかし、臨床材料から分離された菌株の薬剤感受性と β ラクタマーゼをコードする遺伝子の塩基配列の報告が多く、酵素の基質特異性まで検討した報告は少ない。したがって、オキシイミノセファロスポリン系薬を分解する能力を有する、いわゆる extended-spectrum β -lactamase (ESBL)として報告された酵素の中にも基質特異性が拡張していない酵素が含まれている。George Jacoby と Karen Bush が運営する Web site(<http://www.lahey.org/Studies/>)はそれらの区別を試みているが、最終的には酵素の基質特異性を確認しなければならない β ラクタマーゼが少なくない。最近、クラス A に属する CTX-M-15、クラス B に属する NDM-1 さらにクラス D に属する OXA-型カルバペネマーゼが注目されている。CTX-M-15 は ESBL に分類され、CTX-M-1 のサブグループに属する β ラクタマーゼである。本酵素産生株の特徴は、セフトキシムのみならずセフトジジムにも高い MIC 値を示すことである。しかし、これまでに詳細な酵素学的パラメータは報告されていない。NDM-1 は、2009 年に Yong らが酵素学的パラメータとともに報告した新規 β ラクタマーゼで、これまでに 7 種類の変異酵素が報告されている。彼らは His-tag 付の酵素を用いてクラス B の酵素に特徴的な酵素学的パラメータを報告した。His-tag の付いている酵素のパラメータは、野生型酵素のパラメータと大きく異なる場合が少なくない。したがって、野生型酵素のパラメータの算出は、酵素の性質を正確に理解するためには重要であると考えられているが、これまで NDM-1 に関しては報告されていない。クラス D に属するカルバペネマーゼ(carbapenem hydrolyzing class D β -lactamase: CHDL)は、アシネトバクター属菌の主要なカルバペネム耐性因子であるとされてきた。これまで OXA-23、OXA-24、OXA-51 および OXA-58 の 4 種類のグループに属する酵素が報告され、いくつかの酵素に関しては酵素学的パラメータも報告されている。しかし、CHDL の酵素学的パラメータ算出は一般的な条件で算出することが困難で、特殊な条件を必要とする。また、酵素学的パラメータは特定施設からの報告に限られ、追試も十分になされていない現状がある。このうち、最も研究が進んでいるのは OXA-24 で、複数の施設から結晶構造解析を含む詳細なデータが報告されており、中にはそのデータを利用して CHDL に対する阻害剤の創製に関するものも含まれている。本発表では上述の酵素に焦点を当て、酵素学的パラメータならびに構造上の特徴に関して概説する。