

3) クラス C  $\beta$ -ラクタマーゼの構造・反応機構・耐性化メカニズム

城西国際大学 薬学部 医療薬学科

○額賀 路嘉<sup>1</sup>

$\beta$ -ラクタマーゼは細菌の $\beta$ -ラクタム系抗生物質耐性の主要因であり、ラクタム環内のアミド結合を切断する酵素である。 $\beta$ -ラクタマーゼはそのアミノ酸配列の相同性にに基づき、クラス A から D の 4 グループに分類される。この内、金属 $\beta$ -ラクタマーゼであるクラス B 以外のクラス A,C,D は活性中心にセリン残基を持つセリン $\beta$ -ラクタマーゼである。その反応機構は 3 グループ共通に、アシル中間体を經由するアシル化、脱アシル化反応からなる 2 段階反応による。しかし、アミノ酸側鎖の機能も含めた反応機構は大きく異なると考えられている。本発表の主題であるクラス C  $\beta$ -ラクタマーゼはグラム陰性細菌に広くその遺伝子が存在している。その中には大腸菌、緑膿菌、セラチア菌、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* など臨床上問題となる菌腫も多い。また、プラスミド性クラス C  $\beta$ -ラクタマーゼも報告されている。本発表では、長年フリーの酵素及び様々な $\beta$ -ラクタム剤との複合体の X 線結晶構造解析を行ってきた *C. freundii* GN346 及び *E. cloacae* P99, GC1  $\beta$ -ラクタマーゼの立体構造に基づき、クラス A と対比しながら主に 3 つのテーマについて発表する。ひとつは、クラス C  $\beta$ -ラクタマーゼの X 線結晶構造に基づいた反応機構。二つ目はクラス C  $\beta$ -ラクタマーゼの第 3 世代セフェムに対する基質特異性拡張化のメカニズム。3 つめは現段階でクラス C  $\beta$ -ラクタマーゼが関与するカルバペネム剤耐性は報告されていないが、カルバペネムはなぜクラス C  $\beta$ -ラクタマーゼに対して安定なのか、耐性化が予想されるのか否かについて発表を行う予定である。図は SHV-1 クラス A  $\beta$ -ラクタマーゼ(左、PDB:1SHV)と *E. cloacae* P99 クラス C  $\beta$ -ラクタマーゼ(右、PDB:1XX2))。クラス C のほうがひとまわり大きいですが、2 次構造の配置など類似性も高い。一方、その反応メカニズムは異なっている。

