



| | |
|------------------------|---|
| Title | Inhibitory activities of WQ-3810 and its analogs against DNA gyrase of <i>Mycobacterium leprae</i> [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s) | 朴, 鍾勲 |
| Citation | 北海道大学. 博士(獣医学) 甲第14114号 |
| Issue Date | 2020-03-25 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/78508 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | Jong-Hoon_PARK_review.pdf (審査の要旨) |



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：Park Jong-Hoon

| | | | | |
|------|----|-------|----|----|
| 審査委員 | 主査 | 教授 | 鈴木 | 定彦 |
| | 副査 | 教授 | 東 | 秀明 |
| | 副査 | 准教授 | 中島 | 千絵 |
| | 副査 | 特任准教授 | 磯田 | 典和 |

学位論文題名

Inhibitory activities of WQ-3810 and its analogs against DNA gyrase
of *Mycobacterium leprae*

(らい菌のDNAジャイレースに対するWQ-3810とその類縁体の阻害活性)

ハンセン病は、らい菌の感染によって引き起こされる顧みられない熱帯病の一つである。これまでの対策が功を奏して患者数は大幅に減少してきたが、近年の新規患者数の減少は鈍化しており、未だに年間20万人を超える新規患者が出ている。このため、ハンセン病は終息した病気とは言えず、さらなる対策が求められている。新規患者数減少の鈍化の一因として考えられているのは、薬剤耐性らい菌の出現である。ハンセン病の治療には、リファンピシン、ダブソン、並びにクロファジミンによる多剤併用療法が用いられているが、これらに耐性の場合には、ニューキノロン剤の一つであるオフロキサシンが用いられる。オフロキサシンは、らい菌のDNAジャイレースに働き、DNA切断を誘導することで殺菌的作用を示すことが知られている。しかしながら、ハンセン病患者からはすでにオフロキサシン耐性らい菌が検出されており、更なる治療薬の導入が待望されている。

第I章では、オフロキサシン耐性ハンセン病治療薬候補として新規のキノロン系抗菌薬であるWQ-3810に焦点を当てて解析を進めた。WQ-3810は、従来のフルオロキノロンに耐性を獲得した大腸菌やアシネトバクター属菌にも殺菌作用を示すことが示されているが、らい菌に対する効果に関する報告はこれまでになかった。本学位論文では、野生型、並びにオフロキサシン耐性アミノ酸置換を持つ組換えらい菌DNAジャイレースを対象として、現在ハンセン病の治療に用いられているオフロキサシン、並びに世界保健機関から使用が推奨されているモキシフロキサシンとWQ-3810の作用を試験管内活性評価試験で比較した。その結果、野生型のらい菌DNAジャイレースに対する抑制活性がWQ-3810において最大であることが示され、更に、オフロキサシン耐性アミノ酸置換を持つ組換えらい菌DNAジャイレースに対してもWQ-3810の高い効果が実証された。次に、WQ-3810の高い効果が1位の置換基と関

係することが考えられた事から、WQ-3810 と DNA ジャイレースの相互作用についてのコンピュータ解析が実施され、DNA ジャイレースの B サブユニットと WQ-3810 の 1 位の置換基との相互作用が WQ-3810 の高い効果と相関している可能性が示された。更に、本可能性が、DNA ジャイレースの B サブユニットにアミノ酸置換を持つ組換えらい菌 DNA ジャイレースの作出とこれを用いた試験管内活性評価試験により検証された。

第 II 章では、WQ-3810 の 1 位の置換基の重要性を検証するために、WQ-3810 と類似の分子構造を有する化合物である WQ-3334, WQ-4064, 並びに WQ-4065 の野生型, 並びにオフロキサシン耐性アミノ酸置換を持つ組換えらい菌 DNA ジャイレースに対する効果が検証された。その結果、1 位の置換基として 3,6-amino-5-difluoropyridin-2-yl を有する WQ-3810, 並びに WQ-3334 において高い効果が確認され、当該置換基の重要性が明らかとなった。また、WQ-3810 に比べて WQ-3334 において高い DNA ジャイレース阻害活性が確認されたことから、8 位の置換基が 1 位の置換基の立体的位置に影響し、高い活性につながっている可能性が予想され、コンピュータ解析によりこれらの可能性が示された。加えて、DNA ジャイレースの B サブユニットにアミノ酸置換を持つ組換えらい菌 DNA ジャイレースを用いた試験管内活性評価試験によりこれらの可能性が実証された。

本学位論文提出者の Park Jong-Hoon 氏は、本研究の成果から、1 位の置換基として 3,6-amino-5-difluoropyridin-2-yl を有する新規のキノロン系化合物が DNA ジャイレース、特に B サブユニットとの相互作用を介して強力な効果を示す事を実証した。また、本知見は、オフロキサシン耐性らい菌感染によるハンセン病の治療に新規薬剤を提供するのみでなく、キノロン耐性の他の細菌に対する抗菌薬のデザインにおける新たなアプローチ法を提供するものであった。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Park Jong-Hoon 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。