HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	リポヌクレオシド系抗生物質を基盤とした新規抗菌剤リードの開発研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	山口, 繭美
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第12745号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65360
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Mayumi_Yamaguchi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）氏名　　山 口　　繭 美

学 位 論 文 題 名

リポヌクレオシド系抗生物質を基盤とした新規抗菌剤リードの開発研究

1) はじめに

天然物は三次元的に多様な構造を持つ化合物群であり、依然として医薬品開発のリードを供給する優れたライブラリーといえる。しかし、天然物は分子構造が複雑すぎるものも多く、化学合成による市場への大量供給が難しい場合もある。また、細胞膜透過性や、水への溶解性などの分子の物理化学的性質に問題があることも多く、「薬らしさ」が低い。そのため、天然物そのものが、医薬品として使用可能な場合は、稀である。そこで、天然物をリードとして創薬研究を行う場合は、機能指向型合成（*Acc*. *Chem*. *Res*. **2008**, *41*, 40）という概念が提唱されている。これは、「効率的な合成法の開発」と「分子設計=単純化」を組み合わせて、リードとした天然物の活性を損なわずに、複雑な分子構造を持つ天然物を、簡便に合成できる単純な低分子医薬品へと効率的に変換するための考え方である。本研究では、この概念に則って、リポヌクレオシド系抗生物質であるカプラザマイシン類とムライマイシン類をリードとした新規抗菌剤の創製に着手することにした。

2) 単純化誘導体の設計と合成

リポヌクレオシド系抗生物質は、既存の抗菌薬とは異なる作用機序をもつ抗生物質であり、転移酵素 MraY を阻害することでペプチドグリカン生合成を阻害する。しかし、その合成にはジアゼパノン環や、非天然アミノ酸を含むペプチド鎖の構築、β選択的なグリコシル化などが必要なため、各種誘導体合成が煩雑になる。そこで、リポヌクレオシド系抗生物質の機能指向型合成に基づく単純化誘導体の設計と合成に着手した。これまでの天然物の構造活性相関研究から、リポヌクレオシド系抗生物質は、ウリジン部、脂溶性側鎖、アミノリボース部の塩基性置換基であるアミノ基が、抗菌活性発言に必須であり、ジアゼパノン環とアミノリボース部のテトラヒドロフラン環が、活性に必要な三成分を三次元的に適切な位置で固定するための、配座固定ユニットであることが示唆されている。そこで、イソキサゾリジン環とラクタム環からなるビシクロ構造を土台とし、必須成分をビシクロ構造に導入する事で、各置換基が適切に配座固定された二環式単純化誘導体を最初の単純化誘導体として設計した。この誘導体は、ラクタム部の環サイズを変化させることで、三つの必須置換基の最適な配座固定法の解明が期待される。このビシクロ構造の構築には、ニトロンとα,β-不飽和カルボキサミドの分子内双極子付加環化反応を用い、三つの不斉点とビシクロ構造を一挙に構築することとした。誘導体の合成は、適切に保護したウリジン誘導体の糖部 5’位を酸化したアルデヒドと水酸基をもつホスホネートとの Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反応によってα,β-不飽和カルボキサミド部を構築し、各種置換基を変換して分子内双極子付加環化反応前駆体であるアルデヒドとした。その後、得られたアルデヒドに対しヒドロキシルアミンを作用させ、ニトロンとした後、分子内 1,3-双極子付加環化反応を用いてビシクロラクタム体を合成した。各ジアステレオマーが分離可能であった誘導体は、活性発言に必須は置換基をビシクロ部に導入して、二環式誘導体を合成した。6 員環ラクタムを持つ誘導体と、7 員環ラクタムをもつ誘導体の合成が可能であった。得られ二環式単純化誘導体の抗菌活性を測定したところ、耐性菌を含む広範なグラム陽性菌に対して中程度の抗菌活性を示した。

二環式単純化誘導体の構造活性相関研究より、ラクタム部の環の大きさやビシクロの架橋部における立体化学が抗菌活性に大きな影響を与えない事が示唆されたため、更なる単純化誘導体として二環式単純化誘導体のラクタム環を除去した単環式単純化誘導体を設計した。この誘導体は、分子内双極子付加環化反応によって構築できるラクトン環とイソキサゾリジン環からなるビシクロ構造のラクトン部を開環する事で置換基を導入する事にした。先と同様に、適切に保護したウリジンから導かれるアルデヒドと、エステル部を持つホスホネートの HWE 反応でα,β-不飽和エステルとした。その後、各種置換基を変換し環化前駆体へと導いた。その後、分子内 1,3-双極子付加環化反応を行う事で、ラクトンとイソキサゾリジン環からなるビシクロ構造を持つビシクロラクトン体とした。得られたビシクロラクトン体のジアステレオ混合物を単離した後、一方のジアステレオマーのラクトンに対しアミンを作用させ開環し、生じた水酸基を足がかりとして置換基の導入を行うことで、単純化誘導体を合成した。他方のジアステレオマーに関しても同様に置換基を導入し誘導体を得た。得られた各誘導体の抗菌活性を測定したところ、一部のグラム陽性菌に対して抗菌活性を持つ事が明らかとなった。この単環式単純化誘導体は、分子量が天然物の約三分の二となり、合成もウリジンから 9 工程という単工程で迅速に合成できることから、天然物よりも医薬品らしい分子であると言え、抗菌活性の点では天然物の単純化に成功した。

3) 新規 5'-*O*-アミノリボシル-5'-*C*-グリシルウリジン誘導体の設計と合成

先に述べた単純化誘導体は、グラム陽性菌に対する抗菌活性は有するものの、MraY 阻害活性は著しく減弱した。そこで、MraY 阻害活性を有する新たなリポヌクレオシド系抗生物質の単純化誘導体を創製することにした。また、2016 年、Chung らと当研究室との共同研究によってによって MraY とムライマイシン D２の共結晶構造構造が獲得されたことから、本共結晶構造を基に新たな誘導体を設計することにした。本共結晶構造によると、ムライマイシン D2 は、MraY と結合する際、糖部 6'位のカルボン酸とペプチド側鎖に存在するグアニジノ基がイオン対を形成し、擬環状構造を形成していることが明らかとなった。そこで、新たに判明したムライマイシン D2 の活性配座を模倣した単純化誘導体を設計することとし、糖部 5'位に環状構造を導入した環状ムライマイシン誘導体を設計した。環状ムライマイシン誘導体は、6'-*N*-アルキル-5'-*O*-アミノリボシル-5'-*C*-グリシルウリジン誘導体から、6 工程で合成した。得られた環状ムライマイシン誘導体は中程度ながら MraY 阻害活性を有していることが明らかとなった。また、環状ムライマイシン誘導体のアミノリボシルウリジン部に対する脂溶性側鎖の伸張する方向が MraY 阻害活性に影響することを明らかとした。

4) 結論

リポヌクレオシド系抗生物質をリードとした抗菌剤の開発を指向して、著者はイソキサゾリジン環を持つ二環式、および単環式単純化誘導体を設計した。設計した誘導体は、分子内 1,3-双極子付加環化反応を用いて単工程で効率的に合成した。単純化誘導体は、グラム陽性菌に対し抗菌活性を持つ事を明らかにし、天然物の単純化に成功した。

次に、共同研究によって得られた MraY とムライマイシン D2 の共結晶構造から判明したムライマイシン D2 の活性配座を模倣した環状ムライマイシン誘導体を設計・合成した。得られた環状ムライマイシン誘導体は、中程度の MraY 阻害活性を有し、アミノリボシルウリジン部に対する脂溶性側鎖の伸張方向が MraY 阻害活性に影響することが明らかとなった。