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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 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

審査担当者	主　査	教　授	菅　原　　満
	副　査	教　授	市　川　　聡
	副　査	教　授	周　東　　智
	副　査	講　師	薬　師　寺　　文　華

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

抗生物質に対する薬剤耐性菌の出現は避けられず、臨床使用を開始した抗菌薬に対する耐性菌が次々と報告されている。これらの薬剤耐性菌に対抗する新規薬剤の開発は世界的要請かつ急務な状況である。抗菌薬開発を行うにあたって、その抗菌薬が細菌に対して選択毒性を持つ事は必須条件であり、ヒトの細胞の構成成分にはない組織や細菌特有のタンパク質を標的とした抗菌薬の開発が望ましい。本論文は、ペプチドグリカン生合成経路のリピドサイクル初期段階に位置する転移酵素 MraY に着目し、これを強力に阻害するリポヌクレオシド系天然物であるカプラザマイシン類、ムライマイシン類をリードとして、構造活性相関を検討した研究である。カプラザマイシン類、ムライマイシン類の分子量は 1500 程度で、その科学構造も複雑であるため、構造活性相関研究を行うのは容易ではない。本研究では、機能指向型合成(Function-Oriented Synthesis)という概念に基づいて、複雑な分子構造を持つ天然物およびその誘導体の効率的合成法を確立する事によって迅速に合成することと、生物活性を保持したまま複雑な分子をより単純な構造を持つ化合物に変換することを組み合わせることで、創薬展開を行った。

まず、カプラザマイシンが有するジアゼパノン部とリボース部を、ラクタムが縮環したイソキサゾリジン構造へ変換した単純化化合物を設計した。本化合物の母核は、アルケニルニトロンの分子内双極子付加環化反応により一挙に構築出来るうえに、環サイズの変更やジアステレオマーも供給も容易な事から、創薬化学のみならず、有機合成化学的にも有意義な反応である。各種官能基変換を経て合成した 3 種の化合物は、メチシリン耐性黄色ブドウ玉菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）等の薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌に中程度の抗菌活性を示す事を明らかにした(MIC = 4–32 μg/mL)。この構造活性相関の検討から、ラクタム環は活性発現に必要では無い事を予想し、さらに単純化を進め、イソキサゾリジンを母核とする誘導体を設計した。これらの化合物は、まずエステル結合でアルケンとニトロンを連結した基質の分子内双極子付加環化反応によりラクトン縮環型イソキサゾリジン体を調製し、ラクトン部を種々のアミンで開環後に、生じた水酸基をアシル化する事で合成した。これらのイソキサゾリジン誘導体は、MRSA などには抗菌活性を示さなかったものの、VRE を含む一部のグラム陽性菌に対し、抗菌活性を示した（MIC = 0.25–32 μg/mL)。これまでに全合成が達成されているリポヌクレオシド系抗生物質であるカプラザマイシン A、および、B の合成には 30 工程以上、ムライマイシン D2 が 15 工程を必要とするのに対し、単環式単純化誘導体は、収率に改善の余地を残すもののウリジンから 9 工程という短工程で合成できる。また、分子量も天然物のおよそ 3 分の 2 程度まで減少させる事ができ、より医薬品らしい単純な分子へと変換できたといえる。またムライマイシン類に関しては、MraY との X 線結晶構造に基づいた薬物設計を行い、単純化環状化合物の合成と生物活性評価も行った。

以上より、本論文は、カプラザマイシン類、ムライマイシン類の機能指向型合成と構造に基づいた薬物設計を駆使した構造活性相関の検討を通して、天然物を用いた理論的創薬研究に関する新たな知見を得たものであり、有機合成化学・創薬化学に大きく貢献すると言える。よって、著者は、北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。