HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	プラスバシンA3の全合成と作用機序解明に向けた研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	勝山, 彬
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13173号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69953
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akira_Katsuyama_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（薬科学）　氏　名　　勝　山　　彬

審査担当者
主　査　　教　授　　市　川　　聡
副　査　　教　授　　周　東　　智
副　査　　講　師　　薬　師　寺　文　華
副　査　　教　授　　谷　野　圭　持（理学研究院）

学 位 論 文 題 名

プラスバシン A_3 の全合成と作用機序解明に向けた研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、薬剤耐性菌の出現により、既存の抗菌薬による感染症治療が困難になりつつあり、新規抗菌薬の開発は急務である。新規抗菌薬を開発するうえで、薬剤耐性が生じにくい性質が重要である。現在臨床使用されているバンコマイシンは、細菌のペプチドグリカン生合成の前駆体である lipid II に結合することで抗菌活性を示し、薬剤耐性を生じにくい性質を有する。本論文は、同じく lipid II に結合し、抗菌活性を示すペプチド系天然物プラスバシン A_3 に着目して、その全合成と作用機序の解明に向けた研究を行った。まず、プラスバシン A_3 が有する 2 つの *trans*-3-ヒドロキシプロリン[Pro(3-OH)]を、Joullié-Ugi 三成分反応(JU-3CR)を用いて合成した。更に本反応を詳細に検討する事で、それまで明らかではなかったジアステレオ選択性発現機構と反応機構を提案した。次に、JU-3CR を鍵反応として用い、プラスバシン A_3 の全合成を行った。電子豊富な第三級アルキル基を有するコンバーチブルイソシアニドを用いて JU-3CR を行い、得られた JU-3CR 成績体をカルボン酸へと変換し、2 つの Pro(3-OH)セグメントを合成した。合成した 4 つのセグメントをアミド縮合により連結し、マクロラクタム化と脱保護を行うことで、プラスバシン A_3 の全合成を達成した。本合成法は、構造活性相関研究に適した合成法であり、有機合成化学的、創薬化学的に意義深いと言える。合成したプラスバシン A_3 は MRSA や MSSA に対して抗菌活性を示し、バンコマイシンに匹敵する薬剤耐性抵抗性を有していることを明らかとした。更にプラスバシン A_3 耐性株に対するゲノムシークエンス解析の結果から、プラスバシン A_3 の標的分子が lipid II であることが示唆された。本結果は、プラスバシン A_3 が、新規抗菌薬として望ましい性質を有した抗菌薬リードとなりえるという重要な知見を与えるものである。

次に、等温滴定カロリメトリー(ITC)により、プラスバシン A_3 は溶液中で lipid II と相互作用するのではなく、先に細胞膜上に挿入した後に、lipid II と結合する可能性が示唆された。そこで、分子動力学シミュレーションを実施した結果、プラスバシン A_3 は脂質二重膜に挿入し、それに伴い分子内水素結合の様式が変化することで、分子全体の配座が変化する事を示した。以上の結果より、プラスバシン A_3 は細胞膜に挿入した後に、2 つのβ-ヒドロキシ-Asp 残基の水酸基同士の水素結合が形成されることで、lipid II に結合する活性配座をとり、lipid II に結合することで、ペプチドグリカンの生合成を阻害する可能性を示唆した。これらの解析法は、酵素阻害剤と比べると難しいとされる、標的結合型分子の動的解析の可能性を示唆するもので、大きな意義を有するものである。

以上より、本論文は、抗菌活性を有する天然物プラスバシン A3 の全合成とその作用機序解明を通して、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（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。