



Title	スファエリミシン類コア骨格の合成研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	仲谷, 岳志
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13177号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69956
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Nakaya_review.pdf, 審査の要旨



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 仲 谷 岳 志

審査担当者	主 査	教 授	市 川 聡
	副 査	教 授	脇 本 敏 幸
	副 査	講 師	薬 師 寺 文 華
	副 査	講 師	倉 永 健 史

学 位 論 文 題 名

スファエリミシン類コア骨格の合成研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

薬剤耐性菌の増加は世界的に大きな問題となっており、新たな抗菌薬の開発が求められている。細菌細胞膜に存在する酵素 **MraY** は、細菌細胞壁を構成するペプチドグリカン合成酵素の 1 つであり、抗菌薬開発における新規標的として注目を浴びている。ヌクレオシド系天然物であるスファエリミシン A は、**MraY** を強力に阻害することで薬剤耐性菌を含むグラム陽性菌に抗菌活性を示す。最も特徴的な構造は、D-リボースとピペリジン環を含む高度に架橋された化学構造であり、有機合成化学的にも興味深い。ピペリジン環上の 3 つの置換基の相対及び絶対立体配置は決定されていない。本論文は、スファエリミシンのコア骨格の合成経路を確立することで、新規抗菌薬リード化合物の獲得および天然物の化学構造に関する知見を与える研究である。

まず、考えられる 8 つのジアステレオマーのうち、ピペリジン環状の置換基の立体配置が(3''R, 4''S, 5''R)、(3''S, 4''R, 5''S)を有する化合物を合成標的とした。この 2 つは分子全体の配座が大きく異なり、その **MraY** への阻害活性にも大きな違いが生じると推測される。これらの酵素阻害活性を比較することで、天然物の立体および良い活性を示す立体異性体についての知見を得る戦略である。合成戦略の鍵は、架橋環の形成における、連続還元的アミノ化によるピペリジン環と 11 員環の同時構築である。環化前駆体は、2 種のラセミ体のシクロペンテン誘導体と、立体の異なる不斉配位子を用いることで、4 種の立体の異なる環化前駆体を得た。本合成法は、別の立体の異なるシクロペンテンを用いることで全 8 種の考えうるスファエリミシンコア骨格立体異性体を網羅的に合成可能である。得られたシクロペンテン体の保護基の変換を行ったのちに、連続還元的アミノ化による環化反応を行ったところ、望みとする D-リボースとピペリジン環を含む高度縮環体を得た。全ての保護基を脱保護することで 2 つのスファエリミシンコア骨格の合成を達成した。本研究は、当該構造の初めての合成である。さらに、これらの 2 つのコア構造それぞれに、**MraY** 阻害活性の発現に必要な長鎖のアシル側鎖を導入した誘導体を合成し、これらの **MraY** 阻害活性を測定した。その結果、1 つの化合物は、天然物スファエリミシン A と阻害活性が近く、もう一方の阻害活性は天然物を上回る事を明らかにした。この結果は、ピペリジン環上の 3 つの置換基の立体化学と生物活性に関する知見を与えるとともに、阻害活性向上に向けた分子の設計指針を示すものでもある。

以上より、本論文は、スファエリミシンコア骨格の合成と誘導体合成を通して、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。