



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	MraY阻害天然物を基盤とした新規抗薬剤耐性菌薬リードの開発研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山本, 一貴
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14403号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81882
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuki_Yamamoto_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 山 本 一 貴

審査担当者	主 査	教 授	市 川 聡
	副 査	講 師	薬 師 寺 文 華
	副 査	教 授	周 東 智
	副 査	講 師	渡 邊 瑞 貴

学 位 論 文 題 名

MraY 阻害天然物を基盤とした新規抗薬剤耐性菌薬リードの開発研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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生合成酵素の 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。ツニカマイシン類は放線菌より単離されたヌクレオシド系天然物であり、MraY を阻害することで抗菌活性を示す一方で、同じ糖転移酵素であるヒトの GPT を阻害することで細胞毒性も示すことから、構造の改変による毒性の低減が課題となる。

山本氏はまず、高立体選択的向山アルドール反応、Achmatowicz 転位、イソシアナートの [3+3] シグマトロピー転位、立体選択的なアノマー/アノマー型グリコシル化反応を駆使する事で、ツニカマイシンの全合成を達成した。本合成法は、構造活性相関研究を行うのに適した全合成法である。本合成を用いて各種欠損体を合成し、ウリジン欠損体は、MraY 阻害活性が消失した一方で、GlcNAc、脂溶性側鎖欠損体は弱いながらも阻害活性を有する事がわかり、当初予想していたツニカミニルウラシル部がファーマコフォアであるという仮説が妥当である事を示した。

次に、ツニカマイシンの毒性軽減と高活性化を図るべく、MraY、GPT とツニカマイシンとの複合体の立体構造に基づいた薬物設計を行い、ツニカマイシンに比べて、毒性発現の原因となる GPT の阻害能を 1500 倍低減し、MraY 阻害活性を約 5 倍向上した誘導体を開発する事に成功した。

創薬化学研究における誘導体合成は、化合物ごとに合成・精製・構造決定を繰り返す。そのため、構造が複雑な天然物を基盤とした誘導体合成では、これらの工程に多大な労力を要することから、構造活性相関研究は容易ではない。山本氏は、これらの問題を解決するべく、化合物を 2 つのフラグメントに分割し、アッセイプレート上でヒドラゾンとアルデヒド間でのヒドラゾン形成反応により連結し、粗生成物をそのまま生物活性評価に供する *in situ screening* 法を適用した。その結果、196 個のヒドラゾンからなるツニカマイシンライブラリーを一挙に構築した。その結果、MraY 阻害活性や *ESKAPE* 病原菌に対する抗菌活性が向上した誘導体を見出した。

以上より、本論文は、ツニカマイシンの合成と誘導体合成を通して、天然物の創薬化学研究を加速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。