



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	可溶性リポドII誘導体並びにシュードウリジマイシンの構造活性相関研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	大川, 凌太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16303号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95309
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryotaro_Okawa_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（臨床薬学）氏 名 大 川 凌 太 郎

審査担当者	主 査	教 授	市 川 聡
	副 査	教 授	脇 本 敏 幸
	副 査	准教授	松 田 研 一
	副 査	講 師	勝 山 彬

学 位 論 文 題 名

可溶性リピドⅡ誘導体並びにシュードウリジマイシンの構造活性相関研究

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、薬剤耐性菌感染症の拡大に伴い、これに対抗し得る新規抗菌薬の開発が急務とされている。本論文では、細菌の細胞分裂活性化複合体ディビソームの基質であるリピドⅡと、抗菌性天然物シュードウリジマイシンの構造活性相関研究を実施し、これらの2つの研究から薬剤耐性菌に対する抗菌薬開発にアプローチした。

ディビソームは、細菌の細胞分裂に伴って、細菌細胞壁の構成成分であるペプチドグリカンの切断・合成・再結合を担う一連の巨大酵素複合体であり、抗菌薬開発の新規作用標的として近年注目を集めている。ディビソームとその基質であるリピドⅡとの動的な構造変化は未解明であり、この機構の分子レベルでの理解が創薬を行ううえで必要である。しかし、リピドⅡは55炭素からなる脂質部を有することから水溶性が低く、構造解析に適用することは困難であった。そこで著者は、リピドⅡの水溶性の向上を目的としてその長鎖脂質部を適切に変換するとともに、この構造変換が酵素群の認識に与える影響を調査すべく、リピドⅡ脂質部誘導体の合成とその構造活性相関研究を実施した。リピドⅡ誘導体は、固相合成を駆使して、二つの脂質部ビルディングブロックと、ペプチド二糖ユニットを用いて合成された。脂質部ビルディングブロックを種々変更することで多様なリピドⅡ脂質部誘導体を合成した。得られた誘導体の生物活性評価は、ペプチドグリカン合成を担うディビソーム酵素群の一部と種々の誘導体を混合し、その重合活性を評価することで実施した。その結果、基質として酵素に認識される誘導体や、基質と競合してペプチドグリカン合成を阻害する誘導体を見出した。複雑な化学構造を有するリピドⅡの包括的な構造活性相関を明らかにし、ディビソームに対する阻害剤を見出した事は、創薬化学、構造生物学において大きな意義がある。本誘導体を用いたディビソームとの複合体の立体構造決定を進めている。

シュードウリジマイシン（PUM）は、5'-アミノシュードウリジンが、*N*-アミジニルグリシンと *N*-ヒドロキシルグルタミンからなるジペプチドと縮合した特徴的な構造を有する。本天然物は、ウリジン 5'-*O*-三リン酸と競合して細菌の RNA ポリメラーゼの転写過程を阻害する。これは既存の抗菌薬とは異なる新たな作用機序であり、薬剤耐性菌にも抗菌活性を示すことから、本化合物は有望な新規抗菌薬リードとして期待されている。一方で、化学安定性と酵素阻害活性の低さに由来して、その抗菌活性は医薬品リードとしては不十分である。そこで著者は、シュードウリジマイシンの分解機構への理解と X 線共結晶構造に基づく論理的な薬物設計を通じて、これらの問題を解決しながら構造活性相関研究を実施した。

まず、効率的な誘導体合成を指向して、オキシムを用いた Ugi 反応型の多成分縮合反応を用いた PUM の全合成を行った。本反応は、シュードウリジンから導いたイソシアニドと、アルドキシムおよびカルボン酸に加えて ZnCl_2 存在下で進行する。この一反応で *N*-ヒドロキシアミドを含む PUM の母骨格の構築を可能とした上に、その全合成をシュードウリジンから最長直線工程 9 工程で達成しており、極めて効率の良い合成法である。以降の PUM の誘導体合成は、確立した全合成経路に基づき、Ugi 反応に用いる基質の変更や Ugi 成績体に対する化学修飾を通して行った。

シュードウリジマイシンの構造活性相関研究にあたり、まずその化学安定性に関する情報を収集した。PUM は二通りの分解経路を経ることから、それらの経路を抑制できるような誘導体を合成した。次に、RNA ポリメラーゼ阻害活性を向上すべく、PUM・RNA ポリメラーゼ複合体の X 線共結晶構造に基づいて誘導体を設計・合成した。しかし、化学安定性は PUM より 2-5 倍向上した一方で、酵素阻害活性はほとんどが減弱した。化学安定性と化合物の部分構造における塩基性に相関があることに着目し、この塩基性を調整することとし、更に誘導体の設計・合成を行った。その結果、天然物と比較して酵素阻害活性と抗菌活性を維持しつつ、水素結合ドナー数やアクセプター数、オクタノール-水 分配係数 ($\log P$) といった医薬

品に求められる物理化学パラメーターに加えて、化学安定性が改善した誘導体を獲得した。緻密な分子設計によって得られた誘導体は、PUM が有する 2 つの問題点を克服しており、新規抗菌薬のリードとなる有望な化合物である。

これを要するに、著者は、ディビソームの基質認識や阻害についての構造活性相関に関する新知見と、PUM の全合成、構造活性相関に関する新知見を得たものであり、創薬化学、構造生物学に対して貢献するところ大なるものがある。

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。