

氏名	品川永敏
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第609号
学位授与の日付	平成11年5月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	新規なカルバペネム抗菌剤に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 井深俊郎 教授 富岡 清 教授 杉浦幸雄

論文内容の要旨

カルバペネム系抗生物質チエナマイシンは優れた抗菌活性を有するが、化学的安定性の低さ、腎内のデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) による分解、腎毒性、中枢毒性等の短所も明らかにされている。その後の検討で、合剤あるいは化学修飾により、臨床に耐え得るカルバペネム剤が登場している。カルバペネム剤はペニシリン系やセフェム系の β -ラクタム剤に比べ、 β -ラクタマーゼに極めて安定であり、殺菌性に優れ、かつより広い抗菌スペクトルを有することから、重症あるいは難治性感染症治療への貢献が期待されている。今日、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌剤(抗MRSA剤)として、バンコマイシンやアルベカシンなどが臨床で用いられているが、いずれも副作用が強く、またそれぞれに耐性菌の出現も報告されており、副作用の少ない新規な抗MRSA剤の開発が切望されている。一方、緑膿菌は多くの薬剤に低感受性であり、感染後の難治性の要因となっている。

著者は抗MRSA活性及び抗緑膿菌活性の向上を目的として一連の新規なカルバペネム系化合物の合成研究を行い、以下に記す新しい知見を得ることができた。

第一章 抗MRSA活性を有するカルバペネム系抗菌剤に関する研究

β -ラクタム系化合物から抗MRSA剤の開発は困難と考えられてきたが、ベンゾチアゾール誘導体を有するセフェム系化合物で、*in vitro*での優れた抗MRSA活性を示すことが報告されたことに着目し、カルバペネム系化合物での応用を試みた。

2位に強い脱離基を有する1 β -メチルカルバペネム中間体を原料とし、種々のチアゾリルチオールまたはベンゾチアゾリルチオール誘導体と反応させて、目的とする2位にチアゾール-2-イルチオ基を有する一連の1 β -メチルカルバペネム化合物を合成した。次いで、窒素原子を必要に応じて四級化、保護基の除去等を行い、目的のカルバペネムへと誘導し、その生物学的評価を行った。

ここで合成されたベンゾチアゾールレチオ基を有するカルバペネムは、既存のカルバペネム系抗菌剤イミベネムよりはるかに強い抗MRSA活性を示した。更に置換チアゾール誘導体の構造活性相関の検討の結果、チアゾール環の4位に芳香族置換基の導入によって活性が顕著に向上することが明らかとなった。

上記カルバペネム誘導体のタンパク結合率は高すぎて*in vivo*での活性が期待できなかったが、側鎖へ四級アンモニウム基を導入することによってタンパク結合率の十分な低下が認められた。これらのカルバペネム誘導体は、高い抗MRSA活性を保持していたのみならず、グラム陰性菌に対する活性及び対DHP-I安定性の向上も認められた。また、カルバペネム骨格とアンモニウム窒素原子との距離、タンパク結合率、及び対DHP-I安定性の間に各々相関があることを見出した。

本研究で得られた代表的な抗MRSAカルバペネム系化合物は、*in vivo*での高活性も確認されており、新規な抗MRSA剤として期待される。

第二章 新規なカルバペネム系抗緑膿菌剤に関する研究

本研究では、カルバペネム系化合物の抗緑膿菌活性向上を指向し、*in vitro*抗菌力増強と、体内動態改善による*in vivo*活性向上の両面から検討を行った。これらの研究には、既存の化合物の中で最も高い抗緑膿菌活性を有するメロペネムを出発

化合物とした。

まず、鉄キレート能を有するカテコールやヒドロキシピリドンをもロペネムの側鎖に導入した化合物を合成し、*in vitro* 抗緑膿菌活性を評価した。その結果、鉄キレート能を有する置換基を導入したメロペネム誘導体は、透過性変異によるカルバペネム耐性緑膿菌を含めた緑膿菌に対し優れた活性を示すことを見出し、カルバペネム剤においても鉄輸送チャンネルを利用した透過性改善が可能であることを明らかにした。

また、既存のカルバペネム剤の血中半減期 ($T_{1/2}$) は約1時間であり、大部分が尿中に排泄されるので、尿中への排泄抑制による $T_{1/2}$ の伸長を検討し、*in vivo* 抗緑膿菌活性の向上を目指した。尿中排泄、特に尿細管分泌が基質の分子量、物理化学的性質などによって影響を受けることに着目し、メロペネムのピロール環上の側鎖を種々変換し、ラットに投与し $T_{1/2}$ 測定した。その結果、四級アンモニウム基を有するヘテロ環を縮合させることによって、 $T_{1/2}$ が伸長することを見出した。一連の合成化合物のうち、メロペネムのピロール環上のカルボキシ基と *N*-メチル-*N*-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンとが縮合した形のカルバペネム化合物はメロペネム誘導体に対して $T_{1/2}$ の伸長を示すのみならず、優れた *in vitro* 抗緑膿菌活性も示した。また $T_{1/2}$ の伸長が尿細管分泌の抑制によることを、尿細管分泌阻害剤プロベネシドの併用実験によって明らかにした。

以上のように著者は抗 MRSA 活性を有する新規なカルバペネム系抗菌剤の合成研究並びに構造活性相関研究を通じて強力な抗 MRSA 活性化合物ならびに抗緑膿菌活性化合物を発見することができた。また、本研究で得られた成果は新規な抗 MRSA 活性を有する抗菌剤並びに抗緑膿菌剤の開発に有益な基礎的知見を提供するものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

カルバペネム系抗生物質チエナマイシンは優れた抗菌活性を有するが、化学的安定性の低さ、腎内における分解、腎毒性、及び中枢毒性等の短所も明らかにされている。今日、抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌剤 (抗 MRSA 剤) としてバンコマイシンやアルベカシンなどが臨床で用いられているが、何れも副作用が強く、また耐性菌の出現も報告されており、新規な抗 MRSA 剤の開発が切望されている。また緑膿菌は多くの薬剤に低感受性である。本論文において、抗 MRSA 剤及び抗緑膿菌剤の開発を目的として、新規なカルバペネム系化合物の合成研究を行い、以下の事実を明らかにした。

第一章 抗 MRSA 活性を有するカルバペネム系抗菌剤に関する研究

カルバペネムの2位側鎖にメルカプトチアゾール誘導体を導入することで抗 MRSA 活性が向上することを明らかにした。また、高い抗 MRSA 活性のみならずグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する新規な抗 MRSA 剤 (SM 17466) を開発した。本化合物は *in vivo* での有効性も確認され、既存のカルバペネム系抗菌剤イミペネムよりはるかに強い抗 MRSA 活性を示した。さらにカルバペネム骨格とその2位側鎖中のアミノ基やアンモニウム基との距離が HSA 結合率や DHP-I 安定性に重要な影響を与えるという新知見も明らかにした。これらの新知見は当該分野の研究進展に貢献するものと期待される。

第二章 新規なカルバペネム系抗緑膿菌剤に関する研究

本章では、まずカテコールやヒドロキシピリドン誘導体をカルバペネムの2位側鎖に導入した化合物は緑膿菌の鉄輸送チャンネルを介した薬剤の外膜透過が可能であることを発見し、 D_2 タンパク欠損のカルバペネム耐性緑膿菌に対して *in vitro* での活性が向上することを明らかにした。さらに、鉄キレート能を有するメロペネム誘導体は透過性変異によるカルバペネム耐性緑膿菌を含めた広範囲な緑膿菌に対して優れた活性を示すことを明らかにした。

既存のカルバペネム剤の血中半減期 ($T_{1/2}$) は約1時間であり、大部分が尿中に排泄される。次に、体内動態改善による抗緑膿菌活性向上を検討した。その結果、カルバペネムの2位側鎖に四級アンモニウム脂肪族ヘテロ環を導入することにより、尿細管分泌を抑制するとともに血中半減期が伸長出来ることも明らかにした。これらの抗緑膿菌活性に関する研究成果は、抗緑膿菌活性を有する新規なカルバペネム抗菌剤の研究開発に極めて有益な基礎的知見を提供するものである。

以上、本論文は抗 MRSA 活性を有する新規なカルバペネム系抗菌剤を開発するとともにカルバペネム系抗緑膿菌剤の研究開発に対して信頼性の高い有用な合成化学的情報を提供するものであると判断される。

よって、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 11 年 4 月 14 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。