

京都大学	博士 (工学)	氏名	佐藤 淳
論文題目	Studies of Tricyclic β -lactams as Novel Antimicrobial Agents (新規三環式 β -ラクタム系抗生物質の探索研究)		

(論文内容の要旨)

本論文は、近年世界的な脅威となっているカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) 対し高い薬効を示す新規三環式 β -ラクタム系抗生物質を見出すまでの構造活性相関 (SAR) 研究の結果及び新規合成法に関する研究をまとめたものであって、5章からなっている。

第1章は序論であり、抗生物質の開発と耐性菌の出現が繰り返されていること、そして近年多剤耐性菌に関する問題が深刻化してきており、特にカルバペネム耐性腸内細菌目細菌 (CRE) に対する新しい治療薬が緊急に必要であることが述べられている。更に、細菌の構造に関する言及があり、細菌が細胞レベルで獲得する耐性化のメカニズムが、1) 抗生物質を不活性化する酵素の産生、2) 標的分子の変異や代替ルートの獲得、3) 薬物の膜透過性の変化の3つに大別できることが述べられている。また、CREにおける主要な耐性メカニズムは「カルバペネマーゼ」と呼ばれる β -ラクタム系抗菌薬を加水分解する酵素である β -ラクタマーゼを産生することであり、既存の β -ラクタム系抗菌薬のほぼ全てに耐性を示すことを述べている。加えて、 β -ラクタマーゼの産生とは異なる耐性機構として、抗菌薬が細菌の外膜を透過する際に使われるポーリンの欠損や、標的であるペニシリン結合たんぱく質 (PBP) へのアミノ酸挿入変異が新たな耐性機構として注目されており、これらの耐性機構は CRE に対する治療薬として近年注目されている β -ラクタム系抗菌薬と β -ラクタマーゼ阻害剤との組み合わせにおいても問題となっていることが述べられている。最終的に β -ラクタマーゼ阻害剤を併用することなく単剤で CRE を含む腸内細菌目細菌に対して良好な抗菌活性を示す新規 β -ラクタム薬の必要性について指摘している。

第2章では、既知の化合物の β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性を検証し、起点となる三環式 β -ラクタム化合物を見出している。さらに三環式 β -ラクタム骨格にスルホキンドを導入することで様々なクラスの β -ラクタマーゼ産生菌に対して優れた抗菌活性を示す三環式 β -ラクタムスルホキンドの基本構造を見出している。研究は2000年頃から β -ラクタマーゼ産生菌に対して良好な抗菌活性を示すことが報告されているラクチビシンに着目したことから始まっている。ラクチビシンは、 β -ラクタム環にアセタール結合を介して結合している環状エステル構造を持っており、同様の結合様式で環状エステル構造が結合している三環式 β -ラクタム化合物と共に、 β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性を検証している。その結果、三環式 β -ラクタム化合物がラクチビシンよりも優れた抗菌活性を示すことが明らかになり、三環式 β -ラクタム化合物を構造変換の出発点として選択している。合わせて、三環式 β -ラクタム化合物の課題として class C β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性が減弱する事が示されている。この課題を解決するために構造最適化を実施している。知見の多い7位側鎖のアミノチアゾールの変換では class C β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性の改善は不十分であったが三環式 β -ラクタム骨格の硫黄原子を酸化し、三環式 β -ラクタムスルホキンド骨格とすることで class C β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性の改善を達成している。この結果は酵素学的手法により class C β -ラクタマーゼに対する親和性が低下し β -ラクタマーゼによる分解を回避することで優れた抗菌活性を示したと考察している。

京都大学	博士 (工学)	氏名	佐藤 淳
<p>第3章では、第2章で見出した三環式β-ラクタムスルホキシドを出発点にして、β-ラクタマーゼ産生以外の耐性機構、具体的にはポーリンの欠損やペニシリン結合たんぱく質 (PBP) へのアミノ酸挿入変異を有する細菌に対する抗菌活性を向上させるために、アミノチアゾール側鎖の最適化を実施している。ポーリンの透過性に関する以前の研究から着想を得て、カルボン酸を水酸基に変換することで分子全体の負電荷を2から1に減少させるとともに、親水性官能基である水酸基を導入することを着想した。PBP へのアミノ酸挿入変異に関する研究報告は多くなかったが、導入する置換基を小さければ克服可能と考え、着想に基づきアミノチアゾール側鎖の変換を実施し、ポーリンの欠損を有する細菌に加え PBP へのアミノ酸挿入変異を有する細菌に対する抗菌活性も向上させている。見出した化合物は、β-ラクタマーゼ産生に加えてこれら2つの耐性機構をも克服しており、目的であるβ-ラクタマーゼ阻害剤を併用することなく単剤でカルバペネム耐性腸内細菌目細菌を含む腸内細菌目細菌に対して良好な抗菌活性を示す新規β-ラクタム薬として有望な化合物である。</p> <p>第4章では、第2章で見出した三環式β-ラクタムスルホキシド骨格の新規合成法の開発について述べている。新たにスルホキシドの立体を利用した分子内ラクトン化反応を開発し、本反応を鍵反応とすることで従来の合成法の課題を克服した新規三環式β-ラクタム骨格構築法を見出している。従来の合成法の課題は、ペニシリンから鍵中間体への合成段階の総収率がわずか3%であり、その主な原因は三環式β-ラクタムの特徴である縮環したラクトン環の構築時の立体選択性が低いことに起因していると考察している。加えて、原料のペニシリンの炭素を無駄にしていること及び不安定な中間体を用いていることも課題として指摘している。分子内ラクトン環化反応が実現できればこれらの課題に対処可能と考え、スルホキシドの立体を利用したエーテル化に関する報告から着想を得て、スルホキシドの立体を利用した新規の分子内ラクトン環化反応の開発を計画している。既知のエーテル化において報告のあった反応条件では分子内ラクトン環化反応は進行しなかったが、求核種の違いに着目しピリジンを添加することで分子内ラクトン環化反応を実現している。開発した新規反応を用いることで、入手しやすい市販の中間体から鍵中間体を総収率23%で合成することが可能となった。この合成法の開発により、必要な中間体を大量に供給することが可能になりました。</p> <p>第5章は結論であり、本論文で得られた成果について要約している。</p>			

氏名	佐藤 淳
----	------

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、既知の三環式 β -ラクタム骨格の課題である class C β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性の減弱をスルホキンドを三環式 β -ラクタム骨格に導入することで克服できることを示し、さらに、アミノチアゾール側鎖の最適化によりカルバペネム耐性腸内細菌目細菌で問題となる耐性機構である β -ラクタマーゼの産生、ポーリン欠損による外膜透過性の低下、標的であるペニシリン結合たんぱく質へのアミノ酸挿入変異を克服した化合物を発見する過程での構造活性相関(SAR)研究の成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. スルホキンドを三環式 β -ラクタム骨格に導入することで、三環式 β -ラクタム骨格の課題であった class C β -ラクタマーゼ産生菌に対する抗菌活性の改善が可能であることを明らかにした。

2. 分子全体の負電荷を2から1に減少させることと親水性官能基を導入との着想によるアミノチアゾール側鎖の最適化により、ポーリンの欠損を有する細菌およびPBPへのアミノ酸挿入変異を克服できることを示した。

3. アミノチアゾール側鎖の最適化により、目的である β -ラクタマーゼ阻害剤を併用することなく単剤でカルバペネム耐性腸内細菌目細菌を含む腸内細菌目細菌に対して良好な抗菌活性を示す新規 β -ラクタム薬として有望な化合物を見出した。

4. 新たにスルホキンドの立体を利用した分子内ラクトン環化反応を開発することで、従来の三環式 β -ラクタム骨格合成法の課題を解決し、入手しやすい市販の中間体から鍵中間体を総収率23%で合成できるようになった。

以上本論文は、既知の三環式 β -ラクタム化合物を基に詳細な構造活性相関(SAR)研究を基盤として β -ラクタマーゼ阻害剤を併用することなく単剤でカルバペネム耐性腸内細菌目細菌を含む腸内細菌目細菌に対して良好な抗菌活性を示す新規 β -ラクタム薬として有望な化合物を見出すに至った成果をまとめたものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年9月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。