

氏 名 よし ざわ ひで のり
 吉 澤 秀 則
 学位(専攻分野) 博 士 (薬 学)
 学位記番号 論 薬 博 第 719 号
 学位授与の日付 平 成 16 年 9 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 MRSA および緑膿菌に対し強い抗菌活性を併せ持つ新規注射用広域セフェム剤の開発研究

論文調査委員 (主 査)
 教授 藤 井 信 孝 教授 河 合 明 彦 教授 竹 本 佳 司

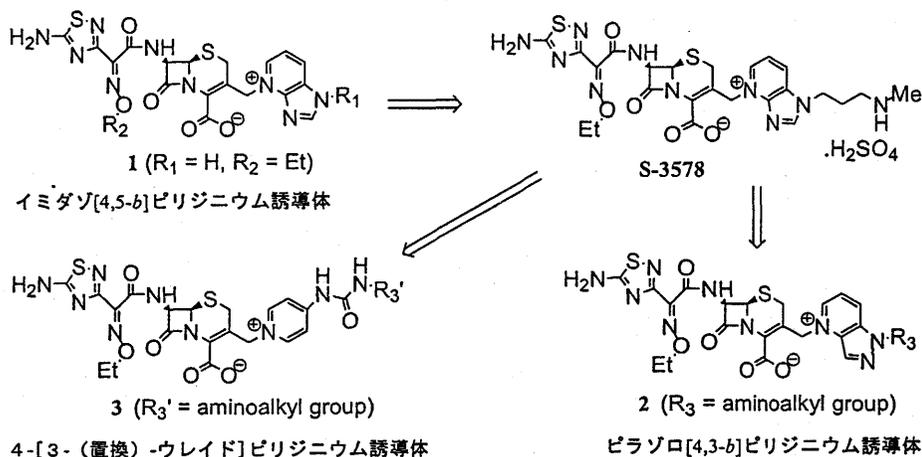
論 文 内 容 の 要 旨

セフェム系抗生物質は、高い安全性と有効性から抗菌剤として最も臨床的に活用されている薬剤の一つである。数多くのセフェム剤が開発されてきたが、現在、注射用セフェム剤においては、黄色ブドウ球菌（メチシリン感受性菌）を含むグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示すセフォゾプラン（CZOP）などの所謂第4世代注射用セフェム剤が臨床の場で広く用いられている。これら広域スペクトルを有する第4世代注射用セフェム剤も、第1—3世代セフェム剤と同様、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する抗菌活性は臨床的に不十分、あるいは無効である。MRSA は緑膿菌と並び死にいたる確率の高い院内感染症を引き起こす主起因菌の一つであり、社会的に深刻な問題となっている。また、MRSA と緑膿菌の複合感染も近年増加している事からも、これら両病原菌に対し強い抗菌活性を示すセフェム剤が強く望まれている。

このような背景から、著者は第4世代注射用セフェム剤に共通した構造的特徴としてC-3'位に4級アンモニウム基を有するセフェム剤の構造修飾を行い、第4世代注射用セフェム剤の強い抗菌活性と広域スペクトルを維持しつつ、その抗MRSA 活性を増強させた次世代注射用広域セフェム剤の創製を目的として研究を開始した。その次世代注射用セフェムの探索研究において、抗MRSA 活性の増強と同様に重要な課題は、注射剤として用いるに十分な水溶性を持たせることであった。なぜなら、C-3'位に4級アンモニウムを有するセフェム剤は、その双極イオン構造から水溶性に乏しくなるからである。

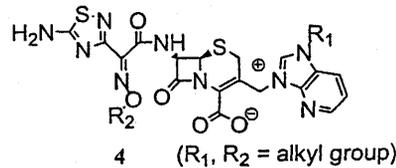
探索研究の過程において、セフェム3位側鎖にイミダゾ [4,5-*b*] ピリジニウムを有する化合物1（図1）が比較的強い抗MRSA 活性を示した事から、1をリード化合物としてセフェム7位側鎖のオキシム部位置換基（R₂）およびイミダゾピリジニウム部位（R₁）を種々変換し抗菌活性と水溶性の改善を試みた。その結果、第4世代セフェム剤であるCZOPに比

図1. C-3'位にイミダゾ [4,5-*b*] ピリジニウム誘導体を有するセフェム剤とその類縁体



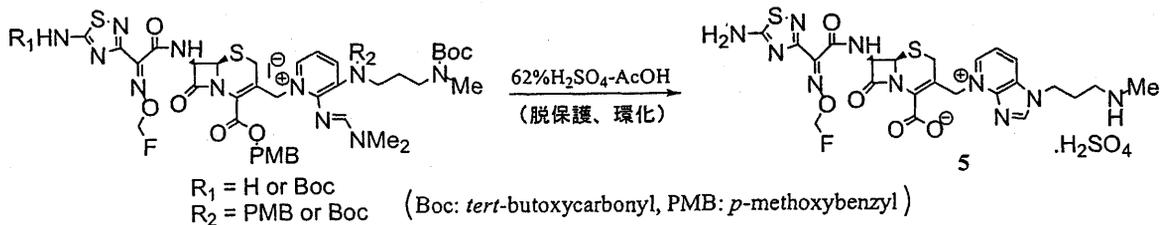
べ16倍強い抗 MRSA 活性と CZOP にはやや劣るが強い抗緑膿菌活性を有し、且つ優れた水溶性を示す開発候補化合物 S-3578 を見出した。さらに S-3578 の構造活性相関から得られたアミノアルキル基のような塩基性官能基をイミダゾピリジニウム部位に導入すると抗菌活性および水溶性が向上するという知見を基に S-3578 類縁体を合成し、MRSA および緑膿菌に対し強い抗菌活性を示す新規注射用広域セフェムの探索研究を実施した。その結果、S-3578 と同等あるいはそれ以上の強い抗菌活性を示すピラゾロピリジニウム誘導体 2 およびウレイドピリジニウム誘導体 3 を見出す事ができた。しかし、それらは水溶性あるいは安全性（マウスにおける急性毒性）の観点から S-3578 を凌ぐものではなかった。

S-3578 を初めとするイミダゾ [4,5-*b*] ピリジニウムセフェム系化合物は優れた抗菌活性を示すが、合成においてイミダゾピリジンのイミダゾール部が 4 級化された好ましくない位置異性体 4 が副成する問題があった。



この位置異性体の生成を回避するべく合成法を検討し、単環ピリジン誘導体をセフェムに連結した後酸性条件で処理すると脱保護反応とイミダゾール環の構築が同時に進行するをいう新規合成反応を見出した（図 2）。この方法により S-3578 類縁体 5 の大量合成が可能となった。

図 2. イミダゾ [4,5-*b*] ピリジニウムセフェムの位置選択的合成



以上、著者は MRSA および緑膿菌を標的としたセフェム系化合物の構造活性相関研究から、新規注射用広域セフェム剤 S-3578 を見出し、その大量合成にも適応可能な合成法を確立した。本研究はセフェム系抗菌剤の開発研究に有用な知見を提供すると判断する。

論文審査の結果の要旨

細菌のペプチドグリカン合成系の最終段階である架橋反応を阻害する β -ラクタム系抗菌剤は細菌性感染症の治療薬として長い歴史を持ち、取り分けグラム陽性菌のみならず緑膿菌を含むグラム陰性菌にも有効な第 4 世代注射用セフェム剤は現在臨床の場で汎用されている。一方、院内感染症の主な起因菌としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は緑膿菌との複合汚染も含めて社会的にも大きな問題となっており、有効性が確認されているバンコマイシンにも近年耐性菌の出現が確認されるに至ってこれとは作用機序および基盤構造の異なる抗 MRSA 薬剤の開発が緊急な課題となっている。

著者は MRSA 以外の細菌に対する高い有効性と臨床的安全性が確認されている第 4 世代セフェム剤の共通の基盤構造をもとにして、緑膿菌に対する活性を維持しつつ、下記の 2 つの課題を解決することを目的として構造活性相関研究および合成研究を実施した。

- 1) 分子内の 4 級アンモニウム塩とカルボン酸の双極イオン構造に由来する低い溶解性の問題の改善
- 2) MRSA に対する抗菌活性の向上

著者はまず C-3' 位にイミダゾ [4,5-*b*] ピリジニウム基を有するセフェム誘導体が弱いながらも抗 MRSA 活性を有することを見出し、これを基にしてイミダゾイリジニウム 1 置換基および 7 位側鎖オキシム部位の置換基に焦点を宛てた分子設計研究、合成研究、構造活性相関研究のエンジンを回すことにより優れた抗 MRSA 活性と緑膿菌を含む広域抗菌スペクトルを有し、水溶性を向上した開発候補化合物 S-3578 を創出した。

既存のセフェム剤を母核にして、水溶性を維持しつつバンコマイシンにはやや劣るものの臨床的にも有効性が期待できる抗MRSA活性の付加を達成した点は注目に値する。

さらにS-3578の周辺化合物の構造活性相関研究を実施するとともに、本化合物の位置選択的な合成法についても検討を加え、ジメチルホルムアミドを用いたイミダゾール環構築反応を鍵反応とする効率的でスケールアップ可能な合成ルートを確立した。本論文は医薬品開発および有機合成化学的観点からも有用な知見を明らかにしていると判断される。

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16年8月24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。