

氏名	いし かわ とも やす 石 川 智 康
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 656 号
学位授与の日付	平 成 13 年 9 月 25 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	抗 MRSA 薬を指向した注射用セファロスポリン誘導体の合成研究

論文調査委員 (主査) 教授 富士 薫 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝

論 文 内 容 の 要 旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は、現在、臨床で問題となっている院内感染を引き起こす主要な起因細菌である。1970年代後半以降、MRSA の分離頻度は急速に上昇し、現在、全黄色ブドウ球菌臨床分離株中に MRSA が占める割合は、米国で35%、日本においては60%程度にまで増加している。1970年代後半から1980年代に数多く開発された第3世代セフェム系抗生物質は、グラム陰性桿菌に対する強い抗菌力とは裏腹に、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が弱く、その臨床での繁用が MRSA 増加の選択圧となったと考えられている。MRSA 感染症治療薬として繁用されるバンコマイシン (VCM) は、腎毒性、レッドマン症候群などの強い副作用を有し、さらに1997年、VCM に対しても耐性を示すバンコマイシン低感受性 MRSA (VRSA) が発見され、VCM に代わる新規な抗 MRSA 薬の研究開発は临床上、重要な課題となっている。

本研究は、第4世代セフェム系抗生物質であるセフォゾプラン (CZOP) をリード化合物として選択し、MRSA 耐性獲得の本質である細胞壁合成酵素 (PBP2') に対する結合親和性を付与することで、VCM を超える临床上有効な抗 MRSA 薬を見出すことを目標に実施された。第1章においては、CZOP の C-7 位オキシミノ部の化学修飾により、抗 MRSA 活性の増強を試みた。まず、親水性基であるヒドロキシミノ基に注目し、メトキシメチル基を保護基とする CZOP ヒドロキシミノ誘導体の新規合成法を開発した。また、この合成過程におけるシン選択的オキシム化反応に対して考察を加え、半経験的分子軌道法である MNDO-PM3 法を用いたエネルギー計算結果から、中間体のコンホメーションの安定性がシン選択性に寄与していることを示した。得られたヒドロキシミノ誘導体は CZOP よりも強い抗 MRSA 活性を有し、さらに、C-3' 位のイミダゾ [1,2-*b*] ピリダジニウム環へのアミノ基およびウレイド基の導入が、抗 MRSA 活性をより増強するのに効果的であることを見いだした。

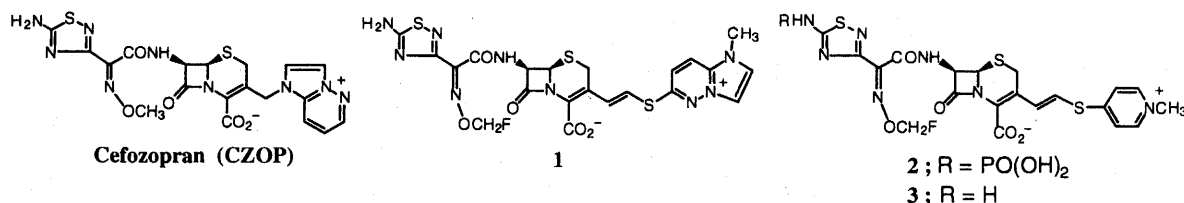
次に、分子全体の脂溶性の増大がグラム陽性菌に対する抗菌力の改善につながる従来の構造活性相関から、脂溶性基であるフルオロアルコキシミノ基、分枝型アルコキシミノ基およびシクロアルコキシミノ基に着目し、種々のこれら置換基を有する CZOP 誘導体の合成を試みた。同時に、C-3' 位イミダゾ [1,2-*b*] ピリダジニウム環にアミノ基、ウレイド基などを導入した一置換および二置換誘導体を合成し、構造活性相関を検討した。その結果、オキシミノ部をシクロペンチルオキシミノ基に変換し、イミダゾ [1,2-*b*] ピリダジニウム環の 3, 6 位に各々アミノ基を導入した誘導体が、高い PBP2' 結合親和性を獲得し、強い抗 MRSA 活性 (CZOP の 8~16 倍) を示すことを明らかとした。

第2章においては、セフェム骨格の C-3 位スペーサー部の変換によって、 β -ラクタム環の反応性および PBP2' との結合親和性を制御できれば、より強力で優れた抗 MRSA 薬が創製できると考え、スペーサー部の変換を中心とした化学修飾を試み、より一段と MRSA に対する活性を増強できることを示した。特に、*E*-2-チオビニルスペーサーを有する誘導体 1 が、CZOP よりも 16~32 倍強力な抗 MRSA 活性と、優れたグラム陰性菌に対する抗菌活性を示し、理想的な抗菌スペクトルを有していることを見いだした。

第3章においては、分子内双性イオン構造を有するセファロスポリン誘導体の水溶性の改善、向上を大きな目的として研

究を展開し、C-3'位に4-ピリジニオチオ基を有するN-ホスホ誘導体2が、注射剤として十分な水溶性を有するとともに、生体内で速やかに活性体3に変換されるプロドラッグとして機能し、VCMよりも優れた抗MRSA感染防御効果を示すことを明らかにした。また、合成過程のN-ジクロロホスホリル化反応の反応機構について考察を加え、アミノ基と五塩化リンの直接反応によりP-N結合が形成されること、および、中間体トリクロロホスホリルイミド基とカルボン酸との反応により、ジクロロホスホリルアミド基が形成されることを実証した。

上記の見解は、抗MRSA薬創製のための1つの研究指針を示した事例であり、今後の抗MRSA薬の研究にとって重要な結果である。また、注射剤を指向し、化合物の水溶性改善の課題に取り組み、N-ホスホ型プロドラッグ体を見いだしたことは、セフェム系抗生物質の研究領域における知見だけに留まらず、様々な薬効領域の注射剤を指向した創薬研究に助言を与える成果であると考えられる。

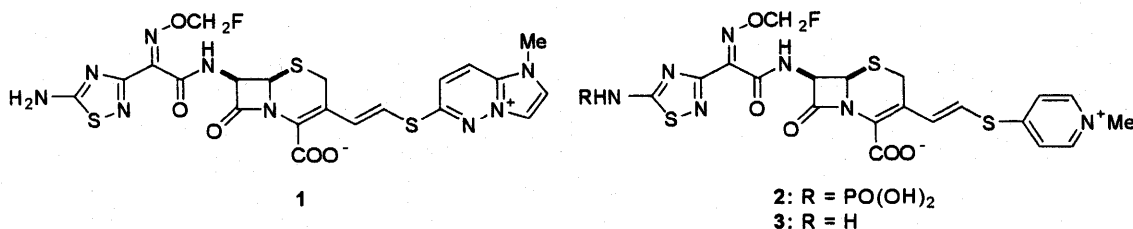
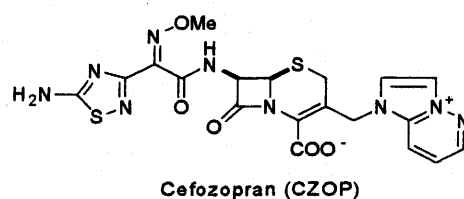


論文審査の結果の要旨

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は、現在、臨床で問題となっている院内感染を引き起こす主要な起因細菌である。1970年代後半以降、MRSAの分離頻度は急速に上昇し、現在、全黄色ブドウ球菌臨床分離株中にMRSAが占める割合は、米国で35%、日本においては60%程度にまで増加している。1970年代後半から1980年代に数多く開発された第3世代セフェム系抗生物質は、グラム陰性桿菌に対する強い抗菌力とは裏腹に、黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が弱く、その臨床での繁用がMRSA増加の選択圧となったと考えられている。MRSA感染症治療薬として繁用されるバンコマイシン(VCM)は、腎毒性、レッドマン症候群などの強い副作用を有し、さらに1997年、VCMに対しても耐性を示すバンコマイシン低感受性MRSA(VRSA)が発見され、VCMに代わる新規な抗MRSA薬の研究開発は临床上、重要な課題となっている。本研究は、第4世代セフェム系抗生物質であるセフォゾプラン(CZOP)をリード化合物として選択し、MRSA耐性獲得の本質である細胞壁合成酵素(PBP2')に対する結合親和性を付与することで、VCMを超える臨床上有効な抗MRSA薬を見いだすことを目的としたものである。

まずCZOPのC-7位オキシイミノ部の化学修飾により、抗MRSA活性の増強を試み、メトキシメチル基を保護基とするCZOPヒドロキシイミノ誘導体の新規合成法を開発した。得られたヒドロキシイミノ誘導体はCZOPよりも強い抗MRSA活性を有し、さらに、C-3'位のイミダゾ[1,2-b]ピリダジニウム環へのアミノ基およびウレイド基の導入が、抗MRSA活性をより増強するのに効果的であることを見いだした。

次に、分子全体の脂溶性の増大がグラム陽性菌に対する抗菌力の改善につながるのと従来の構造活性相関をもとに、脂溶性基であるフルオロアルコキシイミノ基、分枝型アルコキシイミノ基およびシクロアルコキシイミノ基に着目し、これら置換基を有する種々のCZOP誘導体の合成を試みた。同時に、C-3'-イミダゾ[1,2-b]ピリダジニウム環にアミノ基、ウレ



イド基などを導入した一置換および二置換誘導体を合成し、構造活性相関を検討した。その結果、オキシイミノ部をシクロペンチルオキシイミノ基に変換し、イミダゾ [1,2-b] ピリダジニウム環の 3, 6 位に各々アミノ基を導入した誘導体が、高い PBP2' 結合親和性を獲得し、強い抗 MRSA 活性 (CZOP の 8 ~16 倍) を示すことを明らかとした。

更に、スペーサー部の変換を中心とした化学修飾を試み、E-2-チオビニルスぺーサーを有する誘導体 1 が、CZOP よりも 16~32 倍強力な抗 MRSA 活性と、優れたグラム陰性菌に対する抗菌活性を示し、理想的な抗菌スペクトルを有していることを見いだした。また、C-3' 位に 4-ピリジニオチオ基を有する N-ホスホノ誘導体 2 が、注射剤として十分な水溶性を有するとともに、生体内で速やかに活性体 3 に変換されるプロドラッグとして機能し、VCM よりも優れた抗 MRSA 感染防御効果を示すことを明らかにした。

以上本論文は今後の抗 MRSA 薬創製研究に大きな指針を与えるものである。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13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。