

氏 名	おおき ひでのり 大 木 秀 徳
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 638 号
学位授与の日付	平 成 13 年 1 月 23 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	第 4 世代セファロsporin系抗生物質の開発研究

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

セフェム系薬剤の作用点は細菌細胞壁の合成阻害であり、細胞壁のない動物細胞にはほとんど障害を与えず、細菌にのみ選択的に作用する。このことからセフェム系薬剤は副作用の少ない優れた抗生物質として高く評価されている。しかし、セフェム系薬剤が第2, 第3と世代を重ねるにつれ、グラム陰性菌には次第に抗菌力は高まったが、グラム陽性菌、特に黄色ブドウ球菌に対しては、抗菌力が低下していく結果となった。そのため第3世代セフェム注射剤が広く使われるのと並行して、黄色ブドウ球菌の分離頻度が次第に増加し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が出現してきた。またグラム陰性菌のうち緑膿菌に関しては外膜透過性の悪さから十分な抗菌力を有する薬剤は今なお見いだされておらず、医療技術の進歩に伴う免疫抑制状態の患者の増加による日和見感染症の起因菌として問題となっている。

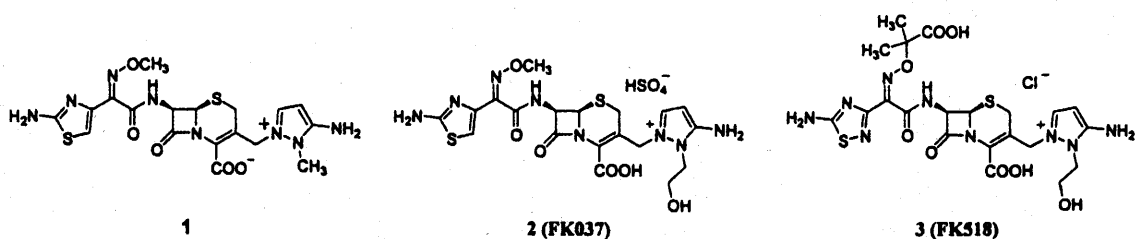
本研究は、1) このように新たに蔓延しつつあるメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)を含むグラム陽性菌とグラム陰性菌に幅広く優れた抗菌力を有するセフェム注射剤の創製、2) 依然として分離頻度が減少せず難治性の感染症を引き起こす緑膿菌に対して優れた抗菌力を有するセフェム注射剤の創製に関するものである。

まず、1) の目標を達成するためセフェム核7位を第3世代セフェムの特徴である(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル基に固定することにより β -ラクタマーゼに対する安定性とグラム陰性菌の外膜に対する透過性を確保し、3位部分の変換によるグラム陽性菌、特に黄色ブドウ球菌に対する抗菌力の増強を目指した。3位部分の変換に関しては、トラクタム環を活性化するため電子吸引性の強いアゾール誘導体を中心に検討を行った。その結果、セフェム核3位にピラゾリオメチル基を有するセフェム誘導体が最もバランスのよい抗菌力を示すことを見いだした。さらにMSSAに対する抗菌力を向上させるため脂溶性の向上を目指した。極性の高い4級塩構造と脂溶性の高い3級アミン構造が平衡関係をとることにより4級塩構造のみをとる場合に比べて相対的に脂溶性が高くなるという作業仮説をたて、ピラゾール環5位部分へのアミノ基の導入を行った。その結果、アミノ基のない誘導体に比べてすべての菌種において抗菌力が向上した3-(3-アミノ-2-メチルピラゾリオ)メチルセフェム誘導体1を見いだすことに成功した。

さらに1をリード化合物としてセフェム核3位アミノピラゾール環上への置換基導入を検討した。その結果、1位窒素上の置換基の変換によってMRSAに対する抗菌力が向上することを見いだした。これはMRSAがセフェム誘導体に対して耐性を獲得する原因であるPBP2'に対する親和性が向上した結果であると考えている。これらの構造活性相関を通じて最も抗菌力で優れていた3-[3-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾリオ]メチルセフェム誘導体2(FK037)はMSSA及びMRSAを含むグラム陽性菌と緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有していたことがら、開発候補品として選択され、セフェム注射剤一般名セフォセリス(CFSL, 商品名ウィンセフ)として開発し上市に成功した。

次いで2)の目標である緑膿菌に対する抗菌力の向上を目指して構造活性相関を検討した。セフェム誘導体の構造活性相関研究において緑膿菌に対する抗菌力は他のグラム陰性菌と比べて改善され難く、セフェム誘導体において最も緑膿菌に対する抗菌力の強いセフトジジム(CAZ)が外膜透過性の悪い部類のセフェムであることが報告されている。そこで、CAZが緑膿菌に対して強い抗菌力を有する原因はPBP親和性に関して特に優れているためではないか考えた。CAZと他のセフ

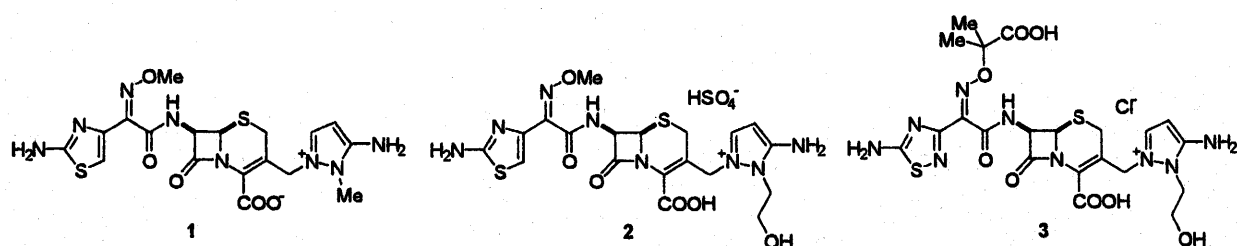
セフェム誘導体との構造的違いはセフェム核7位オキシム部分にカルボキシル基を有していることであり、これがPBP親和性を向上させていると推定した。そこでセフェム核7位オキシム部分にカルボキシル基を導入した。さらに、外膜透過性向上のためセフェム核7位部分へアミノチアジアゾール側鎖を導入し、3-アミノピラゾリオメチルセフェム誘導体において緑膿菌に対する効果を検討した。その結果、緑膿菌に対する抗菌力はセフェム核3位部分の構造に依らずどれも優れており、特に今回合成したセフェム核7位側鎖 (Z)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ) アセチル基が緑膿菌に対して効果的であることを見いだした。今回合成した誘導体の中から物性面及び毒性試験の結果からFK037と同じ3位部分を有する7β-[(Z)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ) アセトアミド] セフェム誘導体3 (FK518)を開発候補品として選択した。FK518は耐性菌を含む種々の緑膿菌に対してCAZに比べて明らかに優れた抗菌力を有していた。



論文審査の結果の要旨

セフェム系薬剤の作用点は細菌細胞壁の合成阻害であり、細胞壁の無い動物細胞にはほとんど障害を与えず、細菌にのみ選択的に作用する。このことからセフェム系薬剤は副作用の少ない優れた抗生物質として高く評価されている。しかし、セフェム系薬剤が第2、第3と世代を重ねるにつれ、グラム陰性菌には次第に抗菌力は高まったが、グラム陽性菌、特に黄色ブドウ球菌に対しては、抗菌力が低下していく結果となった。そのため第3世代セフェム注射剤が広く使われるのと並行して、黄色ブドウ球菌の分離頻度が次第に増加し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) が出現してきた。またグラム陰性菌のうち緑膿菌に関しては外膜透過性の悪さから十分な抗菌力を有する薬剤は今なお見いだされておらず、医療技術の進歩に伴う免疫抑制状態の患者の増加による日和見感染症の起原菌として問題となっている。本研究はこれらの問題点を克服した第4世代セファロsporin系抗生物質の創製を目指したものである。

まず、セフェム核7位を第3世代セフェムの特徴である (Z)-2-(2-アミノチアジアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチル基に固定することによりβ-ラクタマーゼに対する安定性とグラム陰性菌の外膜に対する透過性を確保した上で3位部分の変換を試みた。その結果、セフェム核3位にピラゾリオメチル基を有するセフェム誘導体が最もバランスのよい抗菌力を示すことを見いだした。さらにメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対する抗菌力を向上させるため脂溶性の向上を目指した。極性の高い4級塩構造と脂溶性の高い3級アミン構造が平衡関係をとることにより4級塩構造のみをとる場合に比べて相対的に脂溶性が高くなるという作業仮説をたて、ピラゾール環5位部分へのアミノ基の導入を行った。その結果、アミノ基のない誘導体に比べてすべての菌種において抗菌力が向上した3-(3-アミノ-2-メチルピラゾリオ) メチルセフェム誘導体1を見いだすことに成功した。



さらに1をリード化合物としてセフェム核3位アミノピラゾール環上への置換基導入を検討し、1位窒素上の置換基の返還によってMRSAに対する抗菌力が向上することを見いだした。これはMRSAがセフェム誘導体に対して耐性を獲得する原因であるPBP2'に対する親和性が向上した結果であろう。これらの構造活性相関を通じて最も抗菌力で優れていた3-[3-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾリオ]メチルセフェム誘導体2(FK037)はMSSA及びMRSAを含むグラム陽性菌と緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有していたことから、開発候補品として選択され、セフェム注射剤(商品名ウィンセフ)として開発し上市に成功した。

更に緑膿菌に対する抗菌力の向上を目指して以下の検討を加えた。セフェム誘導体の構造活性相関研究において緑膿菌に対する抗菌力は他のグラム陰性菌と比べて改善され難く、セフェム誘導体において最も緑膿菌に対する抗菌力の強いセフトジジム(CAZ)が外膜透過性の悪い部類のセフェムであることが報告されている。そこで、CAZが緑膿菌に対して強い抗菌力を有する原因はPBP親和性に関して特に優れているためであるという作業仮説の下にセフェム核7位オキシム部分にカルボキシル基を導入した。さらに、外膜透過性向上のためセフェム核7位部分へアミノチアジアゾール側鎖を導入し、3-アミノピラゾリオメチルセフェム誘導体において緑膿菌に対する効果を検討した。その結果、セフェム核3位部分の構造に関係なく何れも緑膿菌に対する抗菌力の向上が認められた。中でもセフェム核7位側鎖(Z)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセチル基が緑膿菌に対して効果的であることを見いだした。今回合成した誘導体の中から物性面及び毒性試験の結果からFK037と同じ3位部分を有する7β-[(Z)-2-(5-アミノ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエトキシイミノ)アセトアミド]セフェム誘導体3(FK518)を開発候補品として選択した。FK518は耐性菌を含む種々の緑膿菌に対してCAZに比べて明らかに優れた抗菌力を有していた。

以上、本論文は新規セファロsporin系抗生物質の創製、構造活性相関に関して新たな知見を加えたものである。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12年12月4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。