

審査の結果の要旨

氏名 木方 俊宏

グロボマイシン (1) は 1978 年、三共において *Streptomyces halstedii* などの四種の異なる放線菌より単離された 19 員環環状デプシペプチドである (Figure 1)。1 はグラム陰性菌に対する抗菌活性を有する化合物として発見され、後にシグナルペプチダーゼ II (SPase II) (別名: リポタンパク シグナルペプチダーゼ) を特異的に阻害する新規な作用機序を有することが明らかになったことから、近年脚光を浴びている化合物である。1 は側鎖の立体配置のみが非天然型である異常アミノ酸、L-*allo*-Ile および L-*allo*-Thr を含む最初の天然物であり当時としては非常に珍しい化合物であった。また、上記以外に Gly、L-Ser、N-Me-Leu および β -ヒドロキシ- α -メチルノナン酸を含んでいることは知られていたが、脂肪鎖部分の連続する不斉中心および N-Me-Leu の α 位の立体配置は長い間不明であった。

最近、 -145°C という低温下において 1 の X 線結晶構造解析に初めて成功し Figure 1 に示される絶対構造であることを明らかにした。その結果、脂肪鎖部分の連続する不斉中心の絶対立体配置は共に R 配置であり、N-Me-Leu の α 位の立体配置は天然型の S 配置であることが判明した。さらに、Gly のアミドプロトンと L-*allo*-Ile のカルボニルの酸素原子との間に分子内水素結合の存在が示唆された (O-N 間の距離 2.8 Å)。また、N-Me アミドを含むすべてのアミド結合はトランス配置を取っていることが明らかとなった。

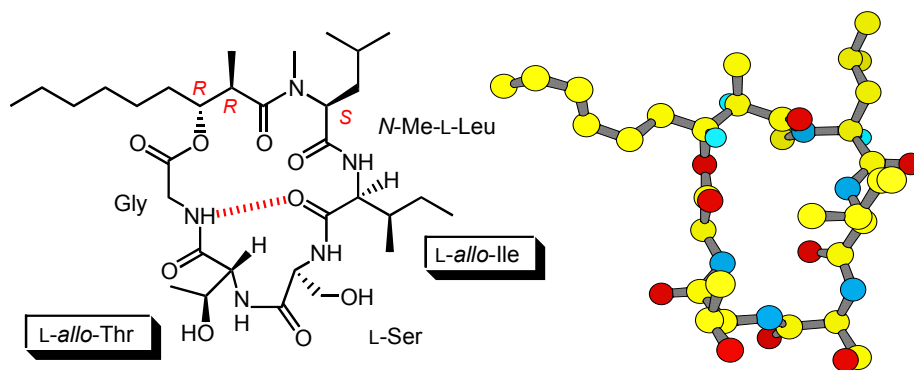


Figure 1. Structure of globomycin (1)

新しい作用機序を有する抗生物質を開発することは増加する薬剤耐性菌に対処するうえで必要不可欠である。そこで、より有効な阻害剤の探索を行うために 1 の誘導体展開を行う必要があると考え、種々の誘導体合成が可能なルートを開発すること

を目的として **1** の不斉全合成に着手した。

Figure 2 に示すように、**1** をヒドロキシカルボン酸部分 (フラグメント A (**2**))、ジペプチド部分 (フラグメント B (**3**))、トリペプチド部分 (フラグメント C (**4**)) の三つのフラグメントに分割し、コンバージェントな方法で合成を行った。

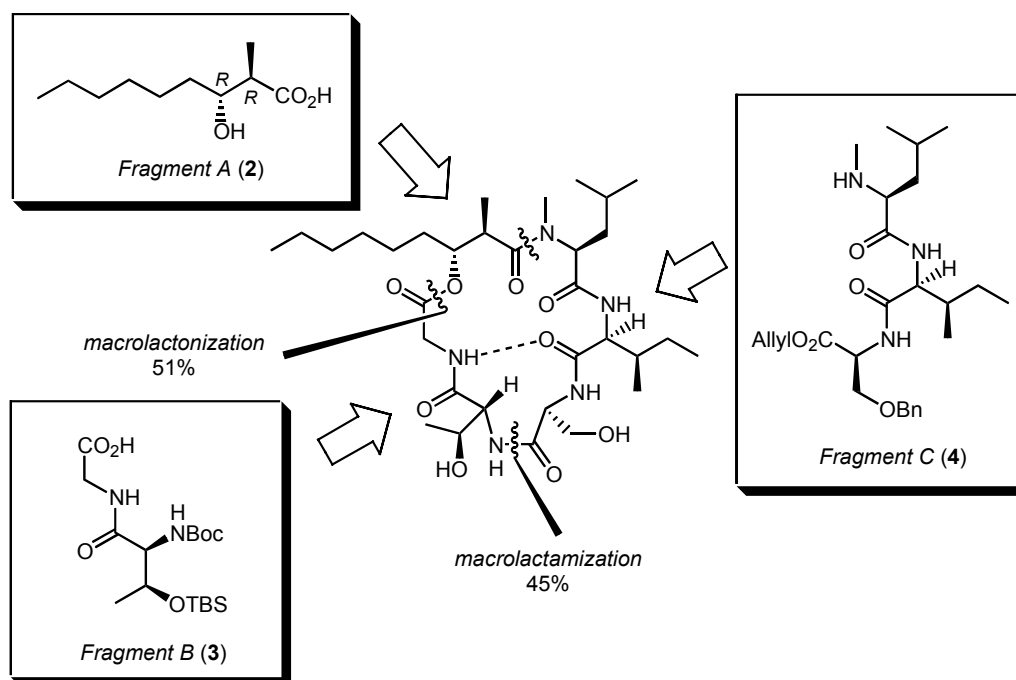


Figure 2. Total synthesis of globomycin

最も問題となるマクロ環化は、マクロラクタム化 (環化収率 45%) およびマクロラクトン化 (環化収率 51%) の二種類の方法を検討し、いずれの方法においても **1** に導くことに成功した。合成した **1** の $^1\text{H NMR}$ および $^{13}\text{C NMR}$ スペクトルは天然品と完全に一致したことから、グロボマイシン (**1**) の最初の不斉全合成を達成した。

グロボマイシン (**1**) のさらなる活性の向上を目指し、全合成ルートを用いて誘導体展開を行い以下の構造活性相関を明らかにした (Figure 3)。アルキル側鎖部分の脂溶性が抗菌活性の向上に大きく寄与することが判明した。また、二つ存在する水酸基に関しては、どちらも活性に与える影響は大きく、特に L-Ser の水酸基は活性発現に必須であることが明らかとなった。また、L-*allo*-Ile のメチル基の立体配置が活性に与える影響は少ないことが判明した。**1** と比較して環状のコンホメーションが大きく変化した誘導体および鎖状化合物の活性は消失したことから、抗菌活性は環状分子の構造に影響を受けやすく、**1** と類似のコンホメーションが活性発現に必要であることが判明した。

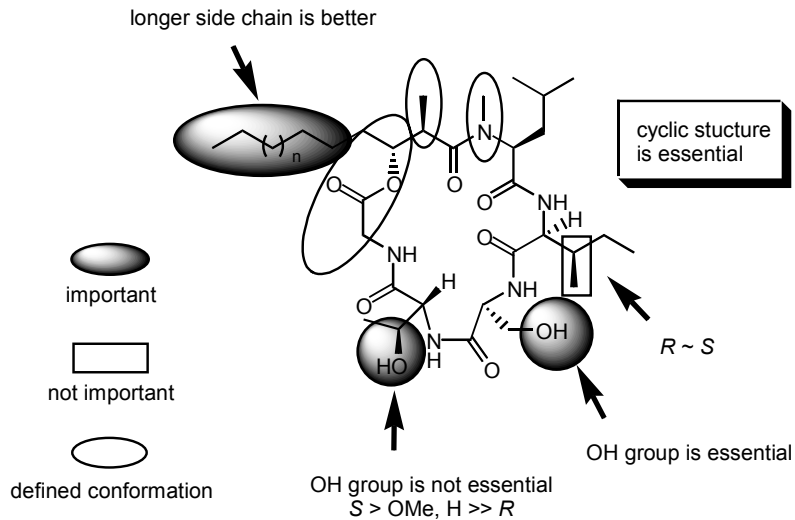


Figure 3. Structure activity relationships on antibacterial activity

活性が向上した誘導体に関してグラム陽性菌に対する抗菌活性を調べた結果、驚くことに MRSA を含むグラム陽性菌に対しても抗菌活性を示した。これまで **1** 類縁体はグラム陰性菌に対してのみ抗菌活性を有すると思われていたが、今回初めてグラム陽性菌に対しても効力を有する誘導体を得られた。この結果はリポタンパクがグラム陰性菌のみだけではなくグラム陽性菌にとっても必須であり、シグナルペプチダーゼ II 阻害剤がすべての菌に対しても有効である可能性を秘めている。このような抗菌スペクトルを有する誘導体の発見は、今後新しいタイプの抗菌剤の開発に繋がると思われる。

以上の結果は、医薬化学研究に対して貢献をすると考え、博士（薬学）に十分相当する研究成果と判断した。