

## 審査の結果の要旨

論文題目 MRSA に有効な新規抗生物質トリプロペプチン類に関する研究

氏名 橋爪 秀樹

高齢化社会の到来や医療技術の進歩により易感染性宿主数が増加し、感染症は再び猛威を振るっている。さらに薬剤の汎用により出現した薬剤耐性菌の蔓延は、感染症治療をより一層難しいものとしている。したがって、新規感染症治療薬の開発は極めて重要な課題となっている。

申請者は、臨床で最も問題となっている薬剤耐性菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に注目し、本菌に有効な化合物の探索を行った。MRSA は、主要な日和見感染菌で、易感染性宿主に感染するとしばしば重篤な症状を引き起こす上、現在使用されるほとんどの薬剤に耐性を獲得している。米国ではすでに MRSA 治療の切り札であるバンコマイシンに高度耐性を獲得した MRSA (VRSA) が出現し、MRSA 治療は今後益々困難になると考えられており、新薬の開発が急務となっている。この論文は、MRSA および VRSA に有効な新規薬剤の創製を目指した探索研究、探索の結果発見した新規リポペプチド系抗生物質トリプロペプチン類の構造解析ならびに生物活性を検討したものである。

申請者は MRSA および VRSA に有効な新規薬剤の創製のための探索にあたり、次の3つの試験を行うことで新規骨格および新規作用機序をもった化合物を効率よく選抜している。すなわち、多剤耐性黄色ブドウ球菌に対する感受性試験、バンコマイシンなどのグリコペプチド系化合物の排除のための細胞壁との拮抗試験、さらに哺乳動物細胞に対する毒性試験である。約 4000 微生物培養サンプルから探索の結果、土壌細菌 *Lysobacter* sp. BMK333-48F3 株の培養液に目的の活性を見だし、活性成分を単離した結果、既存抗菌薬にはない骨格を持つ6種の新規リポペプチド系化合物群を見だし、トリプロペプチン A, B, C, D, E および Z と命名した。本化合物群は、各種スペクトラム解析により平面構造が明らかとなり、さらに立体構造に関しては、マーフィー法を用いて構成アミノ酸の絶対構造の決定し、さらに有機化学的手法を用いて分子中に存在する2分子のプロリンとヒドロキシアスパラギン酸の識別を行っている。

本化合物群は、哺乳動物細胞に対し細胞毒性を示さず、MRSA に対し既存抗菌

薬よりも優れた抗菌活性を示し、また VRSA と同様の耐性機構を持つバンコマイシン耐性腸球菌に対し抗菌力を示したことから、VRSA に対しても有効であることが示唆された。本化合物の作用機序は、放射ラベル体の取り込みを指標にした高分子合成阻害様式により、細胞壁および細胞膜合成の双方の阻害であることを明らかにしている。複数の作用点を持つものは耐性菌の出現頻度が理論的に低く、これは優れた長所と考えられる。

また本化合物群は、マウスの黄色ブドウ球菌全身感染モデルにおいて高い治療効果が認められたが、感染菌に対する最小阻害濃度と必ずしも一致しないことが明らかとなった。薬力学的解析の結果、本化合物群各成分の血清中で遊離型比率の違いが治療効果に大きく寄与すると考察している。本化合物群は構造的には成分間で脂肪側鎖のメチレンの連鎖数が異なるのみであるが、そのわずかな違いにより生体内での挙動に大きな差異が認められたことは興味深い。

以上のように、本論文では多剤耐性 MRSA との交差耐性試験および細胞壁画分による拮抗試験、選択毒性試験をもとに、次世代の VRSA を含む MRSA に有効な化合物を微生物培養液中から探索し、新規化合物群トリプロペプチン類を発見するに至った。さらに本物質群の生物学的および薬力学的諸性質を明らかにし、新薬創製への大いなる示唆を与えた。これらの成果は薬学の発展に寄与するものと考えられるため、博士（薬学）の学位に相当するものと判断した。