

## 審査の結果の要旨

氏名 五十嵐 潤

五十嵐 潤の緑膿菌および他のグラム陰性菌におけるクオラムセンシングを標的とした新規抗菌剤システムの開発に関する研究は、細菌クオラムセンシングに関するものであった。この研究は薬学、細菌学の学術分野（社会的には医療分野での多剤耐性菌の発生を回避する新規薬剤システムの提案について）に大きく貢献していた。

本論文では、第1章で細菌クオラムセンシング（以下、QS と略）研究の背景と本研究の目的を述べ、本研究結果である QS アンタゴニストの効果を2章に分けて報告していた。第2章では農業分野で問題となるグラム陰性菌のモミ枯れ細菌 (*B. glumae*) に対する効果を評価し、第3章では医療分野で問題となるグラム陰性菌の緑膿菌 (*P. aeruginosa*) に対する効果を評価していた。

本論文の QS 研究における位置づけは、次のとおりである。1996 年初頭に Greenberg らが *V. fischeri* の LuxR 対して、ほぼ同時期に Iglewski らが緑膿菌 (*P. aeruginosa*) に対して天然型オートインデューサー（以下、AI と略）をモチーフとした AI アナログ研究を報告したことが AHLs 型の QS 制御法の研究の始まりであった。これまでの主な研究では、Givskov らが天然の海藻から抽出された化合物をリード化合物に誘導体が合成されたフラノン化合物を報告し、Smith らが AI の HSL 環の代わりに多様な化合物に置換し、固相合成でライブラリーサイズを拡大した AI アナログライブラリーを報告し、Müh らが 2 万種類のランダムライブラリーからのスクリーニングを報告し、そして Blackwell らの AI の HSL 環を生かした PHL ライブラリーを報告したことがあげられる。しかしながら、水中安定性の低いホモセリンラクトン環を有する化合物群は水中安定性を十分検証せず評価しているため臨床応用は難しいという課題を含んでいた。また、フラノン化合物やライブラリーから 1 種類の細菌に対しスクリーニングされた化合物は、1 種類の細菌に対して非常に効果が高かったものの複数の細菌には効果を示すことが難しいという課題を含んでいた。

それに対し本論文では、水中安定性に優れたピリミジノン環化合物が複数種の細菌 QS 阻害効果を示し、緑膿菌では抗生物質との併用で抗生物質の殺菌効果

の向上作用があることを明らかとした点、また AI 合成酵素の阻害剤を見出しこれが広範囲の細菌に作用する可能性を示した点という 2 点が QS 研究のなかでの新しい知見と考えられた。

具体的な研究内容では、モミ枯れ細菌 (*B. glumae*) に対し QS 阻害スクリーニングを進め AI 受容体阻害剤である 3oxoC6-E9C と AI 合成酵素阻害剤である C8-J8 を見出し、それぞれの病原性抑制評価だけでなくフィールドテストまで評価を進め、その有用性を確認している。また、C8-J8 という化合物の X 線結晶構造解析から AI 合成酵素を効果的に阻害するための新たな知見が得られた。この合成酵素は多くの細菌に共通の仕組みで働くことから、広範囲な細菌に作用する新規化合物の開発の可能性が期待できた。また、3oxoC6-E9C はモミ枯れ細菌 (*B. glumae*) だけでなく緑膿菌 (*P. aeruginosa*) にも単剤もしくは既存の抗生物質との併用で有意な緑膿菌バイオフィルムの阻害効果が得られることが示唆された。本研究では見出すに至らなかったが、さらなる高活性な新規化合物の開発の可能性が期待できた。

審査では、総括にあげている C8-J8 と MTA を利用した高活性体合成戦略において、論文ではアミド結合の構造を維持したままリンカーで結合する方法を提案していた。そこで、アミド結合に代わりスルホンアミド結合やホスホン酸エステル結合へ変更することで、C8-J8 と MTA を結ぶリンカーの修飾部位を得るだけでなくアミド結合を有する化合物よりも酵素との強い親和性が期待できる新規化合物の開発の可能性が議論された。

本審査会委員は総意のもと、五十嵐潤の学位請求論文は博士（工学）の学位授与に資すると認め、合格の判定を下した。