

MraY を標的とした薬剤耐性菌薬シーズの理論的開発

北海道大学大学院薬学研究院

創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門

市川 聡

1. はじめに 緒言 目的 背景 序論

抗生物質を用いる感染症治療には常に薬剤耐性菌の出現が伴うが、多剤耐性緑膿菌 (MDR-PA)、超薬剤耐性緑膿菌 (XDR-PA) に代表される、既存の薬が全く効かない超薬剤耐性菌の出現とその蔓延は地球規模の極めて深刻な問題である。耐性菌の出現と抗菌薬の再開発という「いたちごっこ」の構図は広く認知されているにもかかわらず、製薬会社における抗菌剤開発はひとところに比べて停滞している現状を示すように、過去30年間に開発された新規な作用機序を有する抗菌薬は、わずか4つしかない。耐性菌に対する「最後の砦」の開発は、アカデミアやベンチャー企業に委ねられているものの、攻めあぐねている現状である。本申請研究は、従来の薬物では対処できない薬剤耐性菌感染症に対する「最後の砦」を開発することを目的とする。医薬品開発に於いては、有望な創薬標的分子に作用する優れた化合物の取得がその成否を分ける。そこで、近年抗菌剤の新たな標的として注目されているペプチドグリカン合成酵素MraYを強力に阻害する複数のヌクレオシド系天然物 (スファエリミシン、ムライマイシン、ムレイドマイシン) を基盤として、これらの創薬化学を展開する。

2. 方法

以下の3つのテーマに関して検討する事とした。

①スファエリミシンはリポフラノースとピペリジンを含有する大員環を持つ複雑な化学構造をしており (図1)、MraY を強力に阻害する。ピペリジン環部の3つの絶対立体配置は決定されておらず、8つのジアステレオマーが存在する。これらのジアステレオマーをすべて合成する事で、スファエリミシンの絶対立体配置を決定するばかりでなく、同時に構造活性相関を検討することとした。

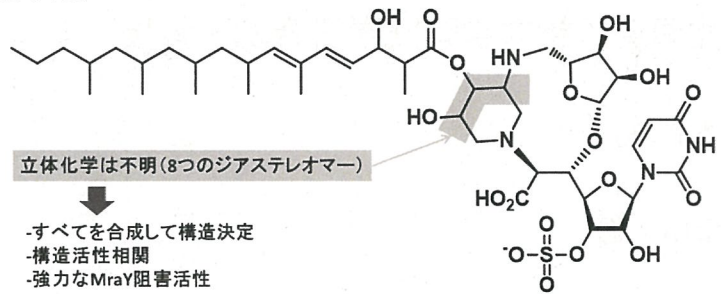


図1

②我々は、これまでムライマイシンの全合成の達成と構造活性相関研究を進めてきた^{1,2)}。ムライマイシン

とMraYの複合体のX線結晶構造解析に成功し³⁾、分子内水素結合形成、ヌクレオシド部の配座、アミノ糖の配座を特徴とする活性配座が明らかとなった (図2)。低分子化と活性配座変換時のエントロピーロスを低減すべく、相互作用しない官能基を排除し、上記特徴を踏まえた誘導体設計・合成する。

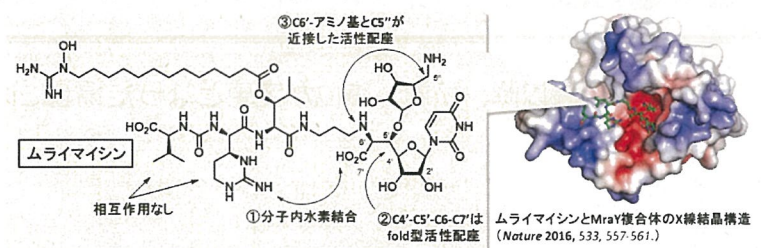


図2

③多剤耐性緑膿菌に対する新薬開発は世界的急務である。ムレイドマイシン

は、緑膿菌に有効なMraY阻害天然物である。In vivoでの使用を考慮すると更なる抗菌活性の増強が必要であるが、その構造活性相関に関する情報はほとんどない。そこで網羅的な構造活性相関を行うべく、本天然物が持つペプチド母核に着目して、固相合成によるムレイドマイシンライブラリーを合成する (図3)。

構造に基づく単純化・配座制限型誘導体の設計

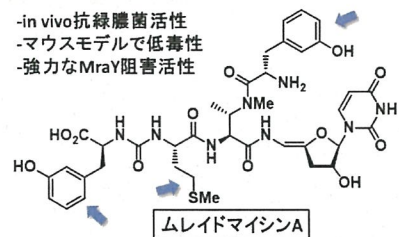


図3

3. 結果 研究成果

まずスファエリミシンの合成研究について述べる。当初は、まずピペリジン環を構築し、合成終盤にピペリジン環のアミノ基とD-リボースの水酸基を足がかりにしたマクロ環化による12員環形成を計画していた (図4)。種々検討を重ねた結果、ピペリジン環の構築はできるものの、光延反応や還元的アミノ

化等による 12 員環形成は全く進行しない事がわかった。そこで合成経路を変更することとし、合成の終盤で、連続還元的アミノ化反応により、ピペリジン環と 12 員環を一挙に構築することとした(図 5)。また、共通の鍵中間体から統一的な方法ですべてのジアステレオマーを合成できるように、前駆体であるシクロペンテノールとアミノリポースの連結は不斉辻-Trost 反応を用いることとした。

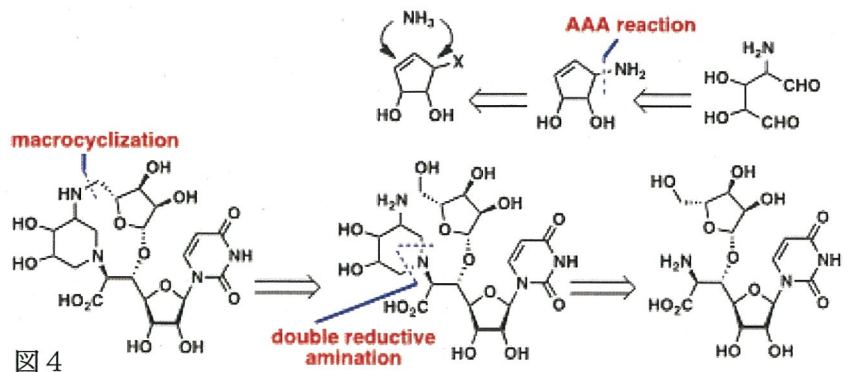


図 4

リポース 5 位アミノ基を Ns 化した基質を用いて不斉辻-Trost 反応を行った。Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を触媒として、メチルカーボネートあるいは環状カーボネートを有するシクロペンテン誘導体と反応を行ったところ、用いるリガンドとシクロペンテン誘導体を選択する事で、4 つの立体異性体を選択的に作り分けることができた。シクロペンテン部のオレフィンのジオール化、過ヨウ素酸開裂によりジアルデヒドとした後に、ピコリンボランを還元剤として連続還元的アミノ化を行ったところ、望みの環化体を 4 工程 27%収率で得ることができた。さらに全ての保護基を除去することで (3' '' R, 4' '' S, 5' '' R)-スファエリミシンコア骨格を合成する事が出来た。

ムライマイシンの配座制限誘導体については、まずペプチド部と、ウリジン部をリンカーで華僑する事で、大環状化した誘導体を設計した。本化合物は、我々がすでに確立しているムライマイシンD2の全合成法を適用する事で合成した¹⁾。得られた誘導体のMraY阻害活性を評価したところ、IC₅₀ 12 nMの強力な阻害活性を有する事がわかった。天然物であるムライマイシンD2のIC₅₀の25 nMであり、配座制限を行う事で、MraYとの結合時のエントロピーロスを減弱する事ができる事を示唆するものである。更にリンカー部の最適化を行った。また、ウリジン部の配座制限誘導体として、4' 位でのスピロ型誘導体の合成も行った。MraY阻害活性は現在検討中である。

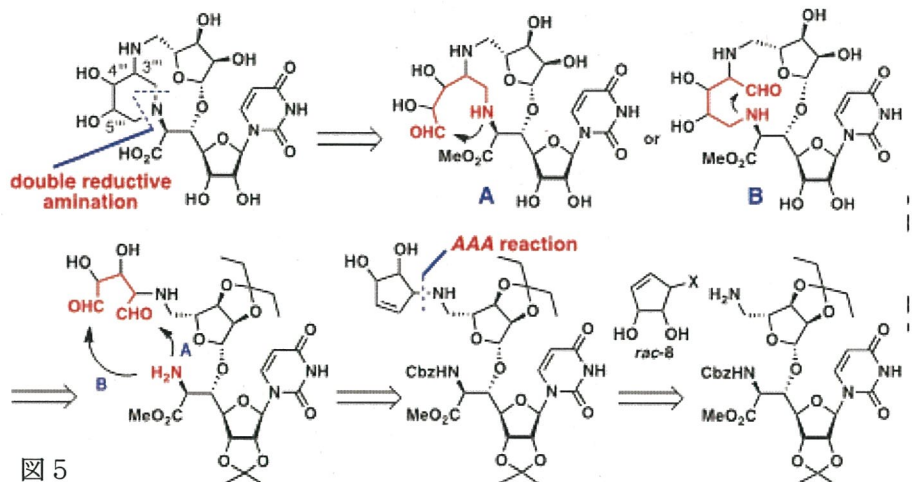


図 5

ムレイドマイシン類については、我々が開発した液相法による全合成を改良し⁴⁾、固相合成法を新たに開発した。本法を用いて、20種の誘導体からなる1次

ライブラリーを合成し、これらの抗緑膿菌活性を評価する事で構造活性相関を検討した。その結果、ウリジン部とウレアジペプチド部を連結するジアミノプタン酸部2つの立体化学に関する各種ジアステレオマーは、すべて抗菌活性が消失し、この部位の立体化学は活性発現に極めて重要である事がわかった。また、ウレアジペプチド部はある程度官能基許容性を有している事もわかった。現在40種の誘導体からなる2次ライブラリーを合成している。

4. まとめ

ペプチドグリカン生合成酵素MraYを強力に阻害する複数のヌクレオシド系天然物(スファエリミシン、ムライマイシン、ムレイドマイシン)を基盤として、これらの創薬化学を展開した。その結果、スファエリミシンについては、そのコア部の合成を達成する事が出来た。ムライマイシンに関しては、天然物のMraY阻害活性を超える配座制限誘導体を開発する事ができた。また、ムレイドマイシンについては、1次ライブラリーを作成し、構造活性相関を行う事ができた。

5. 発表論文、参考文献

- 1) Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366-1377.
- 2) Tanino, T.; Al-Dabbagh, B.; Mengin-Lecreulx, D.; Bouhss, A.; Oyama, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 8421-8439.
- 3) Chung, C. B.; Mashalidis, H. E.; Tanino, T.; Kim, M.; Matsuda, A.; Hong, J.; Ichikawa, S.; Lee, S.-Y. *Nature*, **2016**, *533*, 557-561.
- 4) Okamoto, K.; Sakagami, M.; Feng, F.; Togame, H.; Takemoto, H.; Ichikawa, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5240-5243.

