

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590129

研究課題名(和文) アシネトバクターが産生するシデロフォアの合成と抗菌活性

研究課題名(英文) Antimicrobial activity and synthesis of siderophore produced by Acinetobacter

研究代表者

竹内 靖雄 (TAKEUCHI, Yasuo)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：00163387

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：感染症を起こすアシネトバクター菌が産生するアシネトバクチンという化学物質の構造と抗菌活性についての研究を行った。この研究を通じて、この化合物の構造が、過去の報告では誤っていたことがわかった。これより、初めてアシネトバクチンの実用合成法に成功した。さらに、この新しい構造をもとに、構造変換した化合物、数種を合成し、耐性菌に効く薬の開発に取り組んだ。

研究成果の概要(英文)：I conducted a study of the chemical substance called Acinetobactine that Acinetobacter bacteria that causes the infection is produced. By this study, it was found that the reported structure of the compound was mistake. Based on the development of this new structure, we worked on the development of drugs effective against resistant bacteria.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：アシネトバクター アシネトバクチン 全合成 構造訂正 抗MRSA

1. 研究開始当初の背景

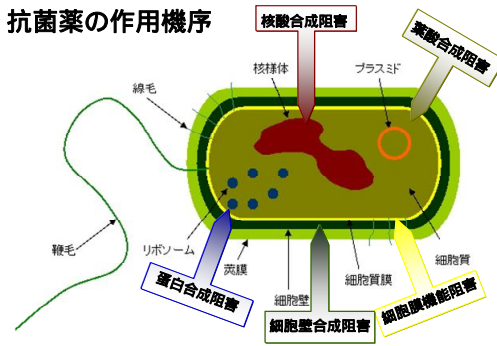
【耐性菌の出現と現状】

人類が抗菌薬という攻撃用武器を生み出すと、細菌は、耐性という防御用武器で対抗する。両者の攻防は、近年では、新しい作用機序を有する治療薬の開発を絶やさなかった人類の優位性が保たれた。しかし、最近では、臨床現場における治療薬の過剰投与や、創薬研究の足踏み状態による新しい作用機序を有する新薬の枯渇が、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) に加え、スーパー耐性菌という多剤耐性を有するモンスターを出生させた。多剤耐性アシネトバクターで代表されるスーパー耐性菌が原因となる感染症の多数の死亡例が確認されたことは記憶に新しい。この猛威に対抗する有効な手立てが無いことは、臨床現場、製薬企業等においても認識されている。すなわち、スーパー耐性菌への果敢なる挑戦が早急な新薬創製が国家的緊急課題となっている。

【抗菌薬の作用機序】

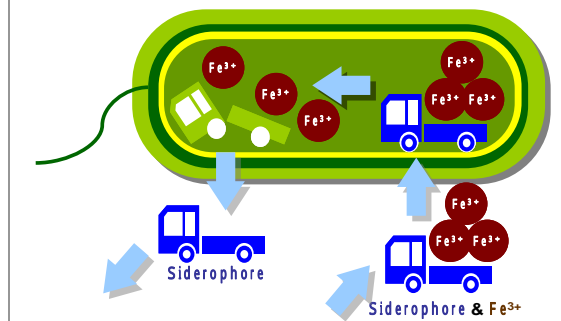
人類の英知と努力のもとに見出した抗菌薬は、その作用機序を指標として、細胞壁合成阻害 (ペニシリン系・セファム系)、細胞膜機能阻害 (ペプチド系)、核酸合成阻害 (ニューキノロン系)、蛋白合成阻害 (テトラサイクリン系・アミノグリコシド系)、葉酸合成阻害 (サルファ剤) に下図のように大別できる。しかし、これらのほとんどに対して、耐性菌が存在することが知られている。多剤耐性菌の撲滅には、これらの作用機序以外で活性を発現する新薬が必要になる。

抗菌薬の作用機序



【シデロフォアとアシネトバクチン】

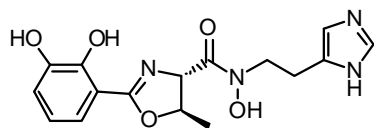
シデロフォアの役割



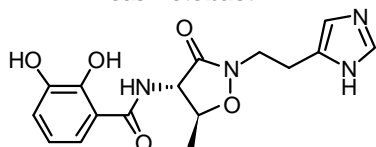
細菌生存に不可欠な要素として、3価鉄イオンがある。細菌は、鉄キレート化合物であるシデロフォアを産生し、 宿主内に放出する。このシデロフォアは、 宿主内を巡り、3価鉄イオンを奪取して、 細菌に帰還する。細菌は、このシデロフォア・3価鉄イオン錯体を細胞内に取り込み、 シデロフォアを破壊することで3価鉄イオンを解離し、利用して生命を維持している。

1994年山本らは、鉄欠乏性のアシネトバクター属からシデロフォアの単離・生成に成功した。この化合物を「アシネトバクチン」と命名し、化学構造を提唱した[Arch. Microbiol., 249-254, 1994]。2009年に、構造訂正を示唆する報告が現れた。Walshらは、山本らの提唱したアシネトバクチンの構造は、不安定な中間体(プレアシネトバクチン)であり、真のアシネトバクチンの構造は、この中間体が転移反応を起こしたものであると提唱した[J. Am. Chem. Soc., 5056-5057 2009]。本報告は、アシネトバクチンの全合成は記載されているものの、その合成手法が酵素を使った方法であったため、その得量が微量なことから、アシ

ネットバクチンの絶対構造は不明であり、中間体とされるプレアシネットバクチンについても単離精製されておらず不確定な情報に留まっていた。



Preacinetobactin



Acinetobactin

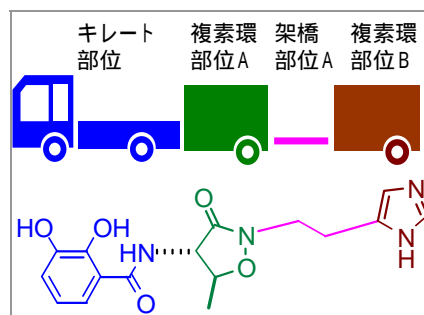
## 2. 研究の目的

アシネットバクチンの構造に関する不明瞭な事実の解決は、今年度、申請者が達成した [Chem. Pharm. Bull., accepted, 2010]. Walsh らが提唱していたように、アシネットバクチンの構造は、プレアシネットバクチンを中間体として、反転を伴う分子内求核置換反応 ( $S_N2$  反応) で進行する化合物であることを確実に確認できた。また、大量供給可能な合成法を開発できたことにより、プレアシネットバクチンおよびアシネットバクチンの絶対構造は、その不斉源は、天然の L-トレオニン由来であることを明らかにできた。

これにより、[誘導体を含めた合成法の問題は解決した](#)。本研究は、アシネットバクチンがアシネットバクターにとって異物ではないという性質を利用して、シデロフォア部位の構造活性化相関研究という第2段階に移行できるようになった。すなわち、新作用機序としては、3価鉄イオンを供給するシデロフォアに対するアンタゴニスト効果や、菌の細胞に取り込まれてからの欺瞞効果も期待できるものと考えられる。

## 3. 研究の方法

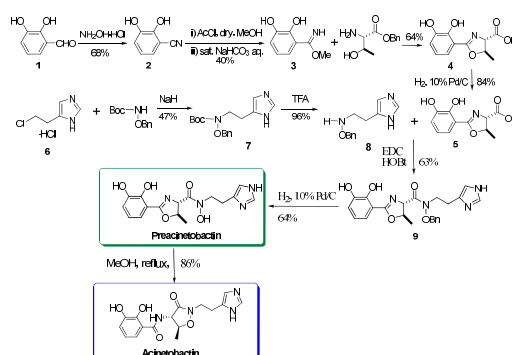
アシネットバクチンの構造を、キレート部位、2つの複素環部位、およびそれらを連結する架橋部位の4種に分け、種々の誘導体のデザイン・合成・スクリーニングを検討する。



以下に申請者が開発したアシネットバクチンの全合成法を記載する。安価な原料・試薬から簡便かつ再現性に優れた方法であり、多種多様な誘導体の合成に利用できると評価できる。

## 4. 研究成果

以下の方法でアシネットバクチンの全合成を達成した。



また、これによって過去の構造訂正や絶対構造を完全に確定できた。本原因は、過去に報告されていた構造が熱的に変化し、転位反応を起こして新規骨格に変化することを明らかにすることができた。訂正された構造と抗MRSAとの相関を調査すべく、アシネットバクチンの合成・活性研究を行った。アシネットバクチンの構造に存在するイミダゾール環に注目し、これらをベンゼン環に変換した数種の化合物を合成できた。最も単純な誘導体であるフェニル基、およびp-ヒドロキシフェニル基を有する誘導体には抗MRSA活性はなかった。現在、鉄キレタにその存在がよく知られているカテコール基に変換した誘導体の合成を完了しつつあり、本化合物の抗MRSA活性についてスクリーニングを行う予定である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 13 件)

- 1) Shioe K., Sahara Y., Horino Y., Harayama T., Takeuchi Y., Abe H., Tetrahedron, 67, 1960-1970 (2011), 査読有
- 2) Inoue S., Nishioka H., Abe H., Harayama T., Takeuchi Y., Synthesis, (11), 1705-1710 (2011), 査読有
- 3) Nishioka H., Uesugi K., Ueda N., Kondo Y., Tsuji M., Abe H., Harayama T., Hamasaki T., Baba M., Takeuchi Y., Chem. Pharm. Bull., 59(8), 1075-1076 (2011), 査読有
- 4) Serban G., Abe H., Takeuchi Y., Heterocycles, 83(9), 1989-2000 (2011), 査読有
- 5) Suzuki H., Nishioka H., Takeuchi Y., Tetrahedron Letters, 53(28), 3686-3688 (2012), 査読有
- 6) Abe H., Matsukihira T., Fukumoto T., Horino Y., Takeuchi Y., Harayama T., Heterocycles, 84, 323-326 (2012), 査読有
- 7) Abe H., Kawai T., Komatsu Y., Kamimura M., Takeuchi Y., Horino Y., Heterocycles, 86(1), 785-789 (2012), 査読有
- 8) Morimoto N., Y. Takeuchi, Nishina Y., Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 31-37 (2013), 査読有
- 9) Suzuki H., Yoshioka S., Igesaka A., Nishioka H., Takeuchi Y., Tetrahedron, 69(31), 6399-6403 (2013), 査読有
- 10) Suzuki H., Yoshioka S., Igesaka A., Nishioka H., Takeuchi Y., Tetrahedron, 69(31), 6399-6403 (2013), 査読有
- 11) Morimoto N., Yamamoto S., Takeuchia Y., Nishina Y., RSC Advances, 3(36), 15608-15612 (2013), 査読有
- 12) Shirasaki Y., Kamino S., Tanioka M., Watanabe K., Takeuchi Y., Komeda S.,

Enomoto Sh., Chemistry An Asian Journal, 8(11), 2609-2613 (2013), 査読有

- 13) Matsukihira T., Kida T., Hidaka S. K., Sagaa, Takemura M., Yonoki A., Nishimori T., Horino Y., Harayama T., Takeuchi Y., Abe H., HETEROCYCLES, 87(12), 2555-2565 (2013), 査読有

〔学会発表〕(計 1 件)

アシネトバクチン中間類縁体の合成  
田鍋智弘(岡山大院医歯薬) 大西浩文(岡山大薬) 竹内靖雄(岡山大院医歯薬)  
日本薬学会第 133 年会 2013 年 3 月 30 日(横浜)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
竹内 靖雄 (TAKEUCHI Yasuo)  
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授  
研究者番号: 23590129