

令和 3 年 4 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16308

研究課題名（和文）天然物を基盤とした、薬剤耐性菌が生じない新規抗菌薬リードの創製

研究課題名（英文）Development of Antibacterial Natural Products Derivatives

研究代表者

勝山 彬（Katsuyama, Akira）

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：20824709

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：抗菌活性を有する天然物を基盤とした創薬科学研究により、薬剤耐性菌に対して有効な新規抗菌薬リードの創生を目指して研究を行った。研究対象として、細菌の細胞壁生成を阻害する天然物であるエンペドペプチン類に着目し、その合成研究を行った。また、研究対象とする天然物の作用メカニズムの解明を目指し、細菌細胞壁の前駆物質であるリピドIIとその関連化合物の合成も行い、蛍光を発する性質を有する蛍光プローブ分子の合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤耐性菌に対する新規抗菌薬の開発は公衆衛生上の重要な課題である。本研究では薬剤耐性が生じにくい性質に着目した創薬研究により、耐性が生じにくい抗菌薬の創生を目指した。本研究の完遂により、望むような性質を有する抗菌薬が開発できれば、これまでの感染症治療薬において一般的な問題となっていた、薬剤耐性と新薬開発のいたちごっこを脱却できる画期的な新薬の創生が期待できる。

研究成果の概要（英文）：A research based on natural products with antimicrobial activity was conducted to develop novel antimicrobial agents which are effective against drug-resistant bacteria. We focused on empedopeptin, which is natural product that inhibit bacterial cell wall biosynthesis. Thus, synthetic research of empedopeptin was conducted. We also synthesized lipid II and its related compounds, which are precursors of a bacterial cell wall, to elucidate the mechanism of action of the natural products. As a result, fluorescent probe molecules were synthesized.

研究分野：創薬化学

キーワード：薬剤耐性菌 抗菌薬 天然物 有機合成化学 細胞壁

1. 研究開始当初の背景

薬剤耐性菌の出現が問題となって以降、新薬の創生により出現した耐性菌に対しても有効な新規抗菌薬を開発してきた。一方、こうして開発された新薬に対しては、薬剤耐性菌が出現し、これが繰り返されてきた。ところが、近年このイタチごっこの構図は崩れ始めており、新たな抗菌薬が上市される数は減少傾向にある一方で、薬剤耐性菌の出現頻度は年々増加している。この状況が続いた場合、将来薬剤耐性菌に有効な薬剤が枯渇する恐れがある。従って感染症治療においては、一つの抗菌薬の効力を長期に渡って保つことが重要であり、そのために、新規抗菌薬には薬剤耐性が生じにくい性質が求められる。ところが、これまでの抗菌薬開発においては、薬剤耐性の生じにくさについてはほとんど検討されて来なかった。したがって、薬剤耐性を生じにくい性質に着目した創薬科学研究により新規抗菌薬を獲得することができれば、薬剤耐性と新薬創成のいたちごっこを脱却することが可能になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、薬剤耐性の生じにくさを指標として抗菌薬開発を行うことで、薬剤耐性感染症を克服することのできる新規抗菌薬の開発が達成できると考え、この仮説に基づいた創薬化学研究を展開することで、新規抗菌薬の創生を目指す。また、薬剤耐性を生じにくい性質を有する抗菌薬を理論的に設計するため、抗菌薬の作用機序解明についても合わせて実施することを計画した。

3. 研究の方法

(1) 薬剤耐性を生じにくい性質を有する天然物として、プラスバシン類やエンペドペプチン類といったリポデシペプチド類に着目した。これらの天然物のうちプラスバシン類については、過去に申請者が Joullié-Ugi 三成分反応を鍵反応とした、立体選択的な 3-ヒドロキシピロリンの構築を基盤とした全合成を達成し、薬剤耐性を生じにくい性質を明らかにしている。本研究では、これらの関連する天然物を網羅的に合成するために、これまでに確立した合成経路を固相合成へと展開することを計画した。この際、天然物の作用機序に着目し、天然物を環状部と脂溶性側鎖部に分割し、固相合成による環状ペプチド部の網羅的かつ効率的な合成と、合成終盤での脂溶性側鎖の伸長を行うこととした。

(2) 薬剤耐性を生じにくい性質を有する抗菌薬を継続的に開発するためには、望む性質を示す化合物を理論的に設計できるような方法論の構築が肝要である。リポデシペプチド類は細菌の細胞壁の生合成を阻害することで、強力な抗菌活性を示すが、その詳細な作用機序については未解明な部分も残されている。そこで、細胞壁の生合成の前駆体について、その生合成阻害剤のスクリーニングに利用可能な蛍光プローブ分子の合成も行うこととした。これについては、申請者がこれまでに開発した固相合成法を利用した細胞壁生合成前駆体の網羅的合成法を応用することとした。

4. 研究成果

リポデシペプチド類のうち、これまでに全合成が報告されていないエンペドペプチン(Figure 1)を標的として合成研究を行った。非天然アミノ酸ユニットのうち、3-ヒドロキシピロリンを有するユニットはジアステレオ選択的 Joullié-Ugi 三成分反応を用いて合成した。ヒドロキシアスパラギン酸ユニットは市販のアスパラギン酸より D-, L-の両エナンチオマーとも合成を達成した。脂溶性側鎖を合成終盤で導入するため、反応点として末端アルキンを有するユニットを別途合成し、合成したユニット用いたペプチド固相合成により、エンペドペプチンの環状ペプチド部を合成した。脂溶性側鎖の伸長は菌頭カップリング反応により行うことを計画し、検討の結果プロモアルキンを基質として用いた場合に良好な収率で脂溶性側鎖の伸長が可能であることを見出した。今後、アルキンの還元と脱保護により、全合成を達成する予定である。

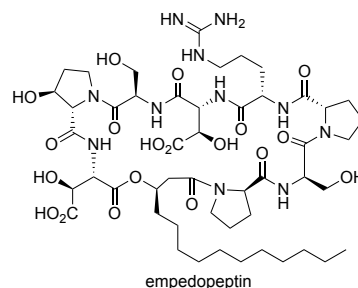
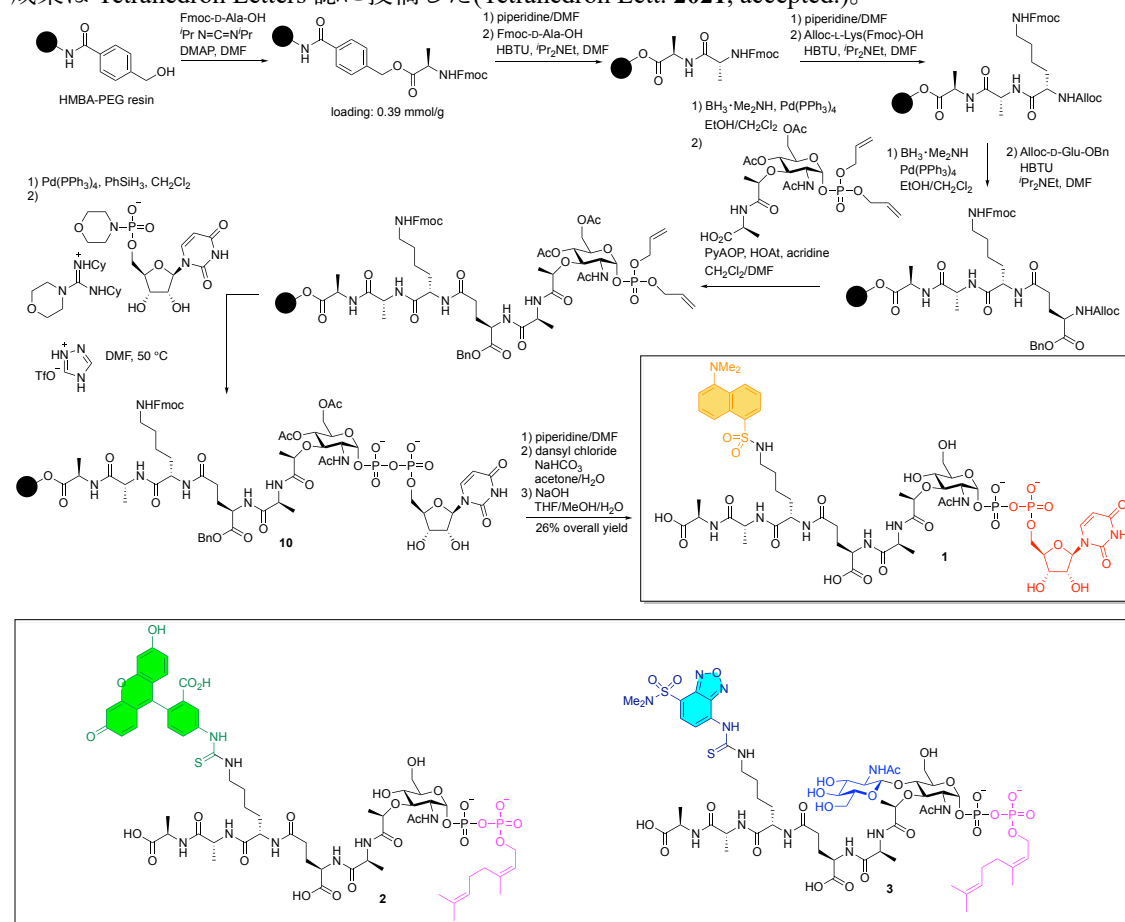


Figure 1.

細胞壁生合成前駆体である Park's ヌクレオチド、リポド I, II については固相合成法により固相樹脂に担持した保護体を合成した後、Lys 残基側鎖の Fmoc 保護基の除去と、生じたアミンに対する蛍光基の導入を行った。固相樹脂としては、水に対する膨潤性に優れ、有機溶媒や水等の広範囲の溶媒下で利用可能なヒドロキシメチル安息香酸樹脂(HMBA)樹脂を選択することで、高極性なリン酸を有する標的化合物を固相合成により合成することが可能となった。この合成方法によりダンシル Park's ヌクレオチド (1)、FITC-リポド I (2)、DBD-リポド II (3)の合成を達成した(Scheme 1.)。合成したダンシル Park's ヌクレオチド(1)については、黄色ブドウ球菌由来の MraY を作用させることで、対応するダンシルリポド I へ変換されることが示唆された。本研究

成果は Tetrahedron Letters 誌に投稿した(Tetrahedron Lett. 2021, accepted).



Scheme 1.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamamoto Kazuki, Sato Toyotaka, Hikiji Yuta, Katsuyama Akira, Matsumaru Takanori, Yakushiji Fumika, Yokota Shin-Ichi, Ichikawa Satoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 Synthesis and biological evaluation of a MraY selective analogue of tunicamycins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 349 ~ 364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1649696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mashalidis Ellene H., Kaeser Benjamin, Terasawa Yuma, Katsuyama Akira, Kwon Do-Yeon, Lee Kiyoun, Hong Jiyong, Ichikawa Satoshi, Lee Seok-Yong	4. 巻 10
2. 論文標題 Chemical logic of MraY inhibition by antibacterial nucleoside natural products	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10957-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Kazuki, Katsuyama Akira, Ichikawa Satoshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Structural requirement of tunicamycin V for MraY inhibition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1714 ~ 1719
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.02.035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kitahata Shun, Katsuyama Akira, Ichikawa Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 A Synthesis Strategy for the Production of a Macrolactone of Gulmirecin A via a Ni(0)-Mediated Reductive Cyclization Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2697 ~ 2701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terasawa Yuma, Sataka Chisato, Sato Toyotaka, Yamamoto Kazuki, Fukushima Yukari, Nakajima Chie, Suzuki Yasuhiko, Katsuyama Akira, Matsumaru Takanori, Yakushiji Fumika, Yokota Shin-ichi, Ichikawa Satoshi	4. 巻 63
2. 論文標題 Elucidating the Structural Requirement of Uridylpeptide Antibiotics for Antibacterial Activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 9803 ~ 9827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.0c00973	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi Jun, Yakushiji Fumika, Katsuyama Akira, Ichikawa Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of Acaulide and Acaulone A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5545 ~ 5549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kojima Keita, Yakushiji Fumika, Katsuyama Akira, Ichikawa Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of Echinomycin and Its Analogues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4217 ~ 4221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitahata Shun, Katsuyama Akira, Ichikawa Satoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 A Synthesis Strategy for the Production of a Macrolactone of Gulmirecin A via a Ni(0)-Mediated Reductive Cyclization Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2697 ~ 2701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Katsuyama Akira, Yakushiji Fumika, Ichikawa Satoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Solid-phase Synthesis of Fluorescent Analogues of Park's Nucleotide, Lipid I and Lipid II	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153101 ~ 153101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153101	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石川 葵、薬師寺文華、勝山 彬、市川 聡
2. 発表標題 LANA-ヒストン相互作用阻害剤の創製研究
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第 146 回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國府田隆司、薬師寺文華、勝山 彬、市川 聡
2. 発表標題 イリドイド類の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会北海道支部第 146 回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸子臺 泰光、薬師寺 文華、仙谷 徹、勝山 彬、市川 聡
2. 発表標題 ペプチドを基盤とするPRC2アロステリック活性化剤の創製研究
3. 学会等名 第31回 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryuji Kouda, Fumika Yakushiji, Akira Katsuyama, Satoshi Ichikawa
2. 発表標題 Synthetic Studies on Iridoids: Construction of a cis-Fused Cyclopenta[c]pyran Ring via Pauson-Khand Reaction
3. 学会等名 第27回 国際複素環化学会議 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮北 大暉、内海 翔平、勝山 彬、薬師寺 文華、市川 聡
2. 発表標題 ナノシスチン Axの全合成
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大川 凌太郎、勝山 彬、薬師寺 文華、市川 聡
2. 発表標題 MurJの作用機序解明を指向したリピドII誘導体の合成
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 國府田隆司、薬師寺文華、勝山 彬、市川 聡
2. 発表標題 イリドイド類の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小嶋啓太, 薬師寺文華, 勝山彬, 市川聡
2. 発表標題 エチノマイシンの全合成と生物活性評価
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 寺澤侑馬, 佐高千里, 佐藤豊隆, 山本一貴, 勝山 彬, 松丸尊紀, 薬師寺文華, 横田伸一, 市川 聡
2. 発表標題 ウリシルベプチド系天然物の構造活性相関研究
3. 学会等名 反応と合成の進歩 2020 特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 家口凜太郎, 勝山彬, 佐藤豊孝, 横田伸一, 市川聡
2. 発表標題 フラグメント連結戦略を用いたポリミキシン誘導体ライブラリーの簡便かつ迅速な構築
3. 学会等名 第32回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北畑舜, 勝山彬, 市川聡
2. 発表標題 グルミレシンAの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 市川聡, 小嶋啓太, 薬師寺文華, 勝山彬
2. 発表標題 Echinomycinの全合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺澤侑馬, 佐高千里, 佐藤豊孝, 山本一貴, 勝山彬, 松丸尊紀, 薬師寺文華, 横田伸一, 市川聡
2. 発表標題 抗緑膿菌活性を有するウリジルペプチド系天然物の構造活性相関研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------