

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20704

研究課題名（和文）天然物創薬を加速するライブラリー合成戦略に基づく新規抗菌薬リードの開発研究

研究課題名（英文）Development of novel antibacterial drug leads based on library synthesis strategy accelerating natural product drug discovery

研究代表者

山本 一貴（Yamamoto, Kazuki）

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：50955127

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤耐性菌の蔓延が世界的に問題となっており、薬剤耐性菌にも有効な新規抗菌薬の開発が強く求められている。本研究では、先行研究で確立した誘導体合成を簡便化する天然物誘導体ライブラリー合成法を用いて、MraY阻害天然物ムレイドマイシンおよびカブラマイシンよりも抗菌活性が向上する新規誘導体を得ることを目的とした。約300種の誘導体のMraY阻害活性および抗菌活性を評価した結果、天然物よりもMraY阻害活性が強い誘導体、ならびに天然物とは異なる細菌種に抗菌活性を示す誘導体が得られた。また、より抗菌活性が向上した誘導体を得るため、ライブラリー合成の基となるフラグメントの拡充も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、構造が複雑な天然物の誘導体合成を加速化するライブラリー合成法を用いて、抗菌活性を示すMraY阻害天然物ムレイドマイシンおよびカブラマイシンの構造最適化を行った。これらの天然物を基にして約300種の誘導体を合成し、抗菌活性が向上した誘導体が複数得られた。本研究により見出された誘導体は、薬剤耐性菌に対抗するための新規抗菌薬開発の一助となることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：The global spread of drug-resistant bacteria is becoming a worldwide issue, and there is a strong demand for the development of new antibiotics that are effective against drug-resistant bacteria. In this study, I aimed to obtain novel analogues with improved antibacterial activity than parent MraY inhibitory natural products, mureidomycin and capuramycin, using a natural product analogue library synthesis strategy that simplifies the analogue synthesis established in previous studies. As a result of evaluating the MraY inhibitory activity and antibacterial activity of about 300 analogues, I obtained analogues with stronger MraY inhibitory activity than natural products and analogues that exhibit antibacterial activity against different bacterial species than natural products. In addition, I expanded the fragments used in library synthesis in order to obtain analogues with improved antibacterial activity.

研究分野：創薬化学、天然物化学

キーワード：天然物創薬 ライブラリー合成 抗菌薬

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的に薬剤耐性菌が蔓延し、公衆衛生上の問題となっている。多剤耐性菌感染症では、治療に用いることのできる抗菌薬の選択肢が非常に限られる。これまでの抗菌薬開発においては、同じ作用機序を持つ既存薬の改良が主な手段となっていたため、耐性の生じる機構も似ており、新たな耐性菌が出現しやすいことが問題である。したがって、新規作用機序を有する抗菌薬の開発が重要である。MraYは、細菌のペプチドグリカン生合成酵素の一つであり、その欠損は細菌にとって致死的事であることから、新規抗菌薬の標的として有望である。MraY阻害剤としては、MraY阻害天然物が知られており、盛んに研究が行われている。しかし、抗菌活性が弱い、毒性がある、代謝安定性が低いなどの問題から、化学構造を改変した誘導体の合成が重要であるものの、これらの天然物の化学構造が複雑であるため、その誘導体合成に多大な労力が必要であることが課題である。

2. 研究の目的

MraY阻害天然物を基にして、化学構造を改変することで、抗菌活性の向上や細胞毒性の軽減、代謝安定性の改善を行い、新規抗菌薬リードとなる化合物を創出することを目的とした。MraY阻害天然物として、ムレイドマイシンおよびカプラマイシンを基に化学構造改変を行う。これらの天然物は、特定の細菌種にのみ抗菌活性を示すという特徴から、ピンポイントでの治療が可能となるが、抗菌活性が不十分であることが問題である。そこで、抗菌活性向上を目的として大規模な誘導体群を合成し、抗菌活性が向上した誘導体の取得を目指した。

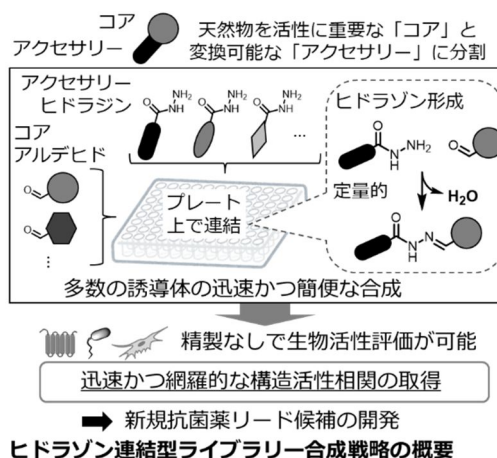
3. 研究の方法

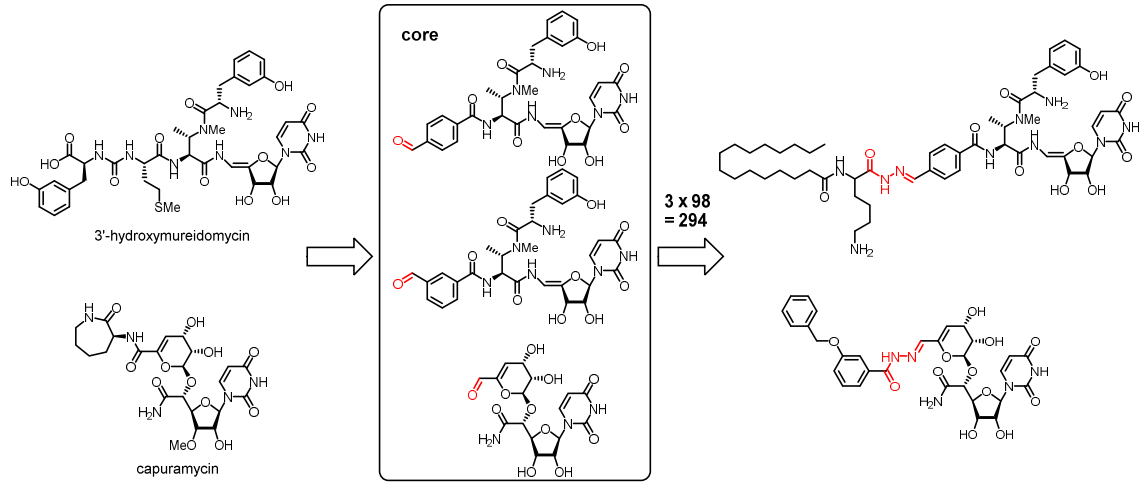
MraY阻害天然物を含む化学構造が複雑な天然物の化学構造改変は、一般に容易ではない。これは、反応・精製・構造決定のステップを数十回繰り返す必要があるためである。そこで、本研究では、先行研究で確立した大規模誘導体ライブラリー合成法を適用することとした。本法は、化学選択的かつ定量的に反応が進行するヒドラゾン形成反応を用いて、合成工程の最後に天然物コアと抗菌活性向上に寄与するフラグメントの連結を行う。この反応では、副生成物として生じるのは水のみであるため、精製および構造決定をスキップし、反応混合物をそのまま生物活性評価に供することができる。したがって、化学構造が複雑な天然物であっても、合成の最終段階において、フラグメントを混合するのみという簡便な操作で一挙に多様化させることが可能となる。この方法を用いて、ムレイドマイシンおよびカプラマイシンを基盤とした大規模誘導体ライブラリーを合成した。

また本法では、フラグメントは、抗菌活性の向上などに大きく寄与する可能性が高いことから、その構造多様性が高いほど、有望な誘導体を得られる確率が高くなる。そこで、本研究においては、先行研究に加えてより多様な構造を有する誘導体を得るため、フラグメントの拡充も実施した。

4. 研究成果

先行研究の合成法に基づき合成したムレイドマイシンコア2種およびカプラマイシンコア1種と、フラグメント98種から合計で294種の誘導体ライブラリーを合成し、MraY阻害活性ならびに抗菌活性を評価した。その結果、元の天然物よりもMraY阻害活性が向上した誘導体や、MraY阻害活性は高いものの、抗菌活性を示さない誘導体、その逆のパターンの誘導体、抗菌スペクトルが変化した誘導体などを複数得ることができた。本戦略により、どのようなフラグメント構造がMraY阻害活性ならびに抗菌活性に重要であるかについて、多くの情報を収集することができた。今後は、これらの誘導体を基にさらなる構造最適化を施すことで、抗菌薬リード候補の創出を目指す。また、フラグメントもさらに10種類を拡充したため、これらのフラグメントを用いて、さらに誘導体を合成し、より高活性な誘導体の取得を目指す。





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Kusaka Shintaro, Yamamoto Kazuki, Shinohara Motoko, Minato Yusuke, Ichikawa Satoshi	4. 巻 73
2. 論文標題 Synthesis of capuramycin and its analogues via a Ferrier-type I reaction and their biological evaluation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 117011 ~ 117011
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmc.2022.117011	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浅尾健太, 山本一貴, 佐藤豊孝, 堀内基広, 横田伸一, 市川聡
2. 発表標題 迅速ライブラリー構築とin situスクリーニングによるムレイドマイシンの構造活性相関研究
3. 学会等名 第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安陵明莉, 山本一貴, 市川聡
2. 発表標題 MraYとの複合体構造に基づいたツニカマイシン誘導体の設計と合成
3. 学会等名 第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 In situ スクリーニングによるムレイドマイシンAの構造最適化研究
2. 発表標題 浅尾健太, 山本一貴, 佐藤豊孝, 堀内基広, 横田伸一, 市川聡
3. 学会等名 第35回 万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2023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
---------	---------