

氏名	森田 大地
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 5332 号
学位授与の日付	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 社会環境生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	Riccardin C 誘導体の抗菌活性と作用機構の解析
論文審査委員	教授 田中 智之 (主査) 教授 竹内 靖雄 准教授 表 弘志

学位論文内容の要旨

近年、治療に用いられる複数の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性菌が出現し、臨床現場で問題となっている。そのため、新たな作用機構や構造を有する抗菌物質の探索は重要な課題と考えられる。私は共同研究を行った岡山大学薬学部有機医薬品開発学教室の宮地弘幸教授らの合成した化合物ライブラリより耐性菌に対して抗菌活性を示す新規抗菌物質の探索を行い、riccardin C 誘導体がグラム陽性菌に抗菌活性を持つことを見出した。この riccardin C 誘導体は bis(bibenzyl)構造からなり、既存の抗菌薬と構造的な類似性が低く、新たな作用点を持つことが期待された。抗菌薬開発において、新たな標的部位の発見は重要な課題である。そこで、私は riccardin C 誘導体の持つ作用機構と標的を明らかにするために研究を行った。

Riccardin C 誘導体は、hydroxyl 基が methoxyl 基となった化合物では抗菌活性が見られず、hydroxyl 基が抗菌活性に重要であると考えられた。また riccardin C の部分構造では hydroxyl diphenyl ether 構造に抗菌活性が見られた。しかし、riccardin C 誘導体は殺菌的に、部分構造体では静菌的に抗菌作用を示し、これらの作用機構は異なることが示唆された。

これらの化合物に対する耐性株の分離を試みた結果、部分構造体の耐性株が分離された。この耐性株は riccardin C 誘導体に耐性を示さず、既存の抗菌薬の中ではトリクロサンに耐性を示した。トリクロサンは脂肪酸合成に関与する FabI を阻害することが知られ、耐性株では FabI に変異が生じていた。このため、部分構造体の作用機構は FabI の阻害であり、

riccardin C 誘導体とは異なることが示唆された。

Riccardin C 誘導体は、殺菌的な抗菌作用を有していた。また、riccardin C 誘導体を作用させると、細胞内部に mesosome 様の構造が出現し、細胞内イオンや膜不透過性の蛍光色素の移動が観察された。したがって、riccardin C 誘導体は膜障害を誘発し細胞内容物の流出や恒常性を乱すことで、グラム陽性菌に対して殺菌的な抗菌作用を示すことが強く示唆された。

一方で、細菌から抽出された膜脂質から構築した liposome に対しては膜障害を生じず、膜脂質との相互作用による膜障害の可能性は低く、その作用は膜脂質以外の細胞膜を構成する因子と相互作用するものと考えられる。また多剤耐性菌を含むグラム陽性菌で幅広く抗菌活性が観察されたため、その標的因子はグラム陽性菌で共通に保持されている因子であると考えられる。これまでに報告された膜障害を示す抗菌物質の多くは膜脂質との相互作用によるものであり、riccardin C 誘導体の作用機構の解析は、新たな抗菌薬開発の重要な知見となりうると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は医薬化学領域との共同研究であるが、本論文の主たる内容は申請者の得た知見であり、その主要な部分は既に申請者を筆頭著者とする原著論文として査読誌に掲載されている。Riccardin C をもとに合成された種々の誘導体についてその抗菌活性をスクリーニングし、Riccardin C より優れた抗菌活性をもつ誘導体を同定した。作用機序については、標的の同定には至らなかったが、種々の可能性に関する検討を加えた結果、耐性が生じにくいユニークな特性をもつ化合物である可能性を示唆している。今回見いだした化合物、およびその解析結果は将来の抗菌剤の開発に資する重要な基礎的な知見である。申請者の初稿に対しては、論文形式、化合物の構造活性相関、議論の展開において各審査委員より修正意見が付されたが、申請者はこれに対して追加実験、および本文の大幅な改訂を通じて十分な対応を行った。以上の理由をもって本学位論文を合とする。