

研究課題別評価

1 研究課題名: 集積型生物活性物質の合成と機能制御に関する研究

2 研究者氏名: 有本博一

グループメンバー: 大石健(平成14年4月から平成16年3月)

劉兆鵬(平成16年4月から平成17年3月)

3 研究の狙い:

単独での結合能が低い低分子リガンドと受容体間の弱い相互作用を増強する手法として、ポリマー上に多数のリガンドを集積化するマルチバレント化が知られている。従来、主として糖質化学分野で限定的に研究されてきた本手法を所謂天然物にも広げ、多剤耐性菌、プリオン等の困難な課題克服を目指して研究を行った。

4 研究成果:

1) バンコマイシン耐性克服を目指して

抗生物質バンコマイシンのオリゴマーの重合度を制御して合成、分析する条件設定を最初に確立し、重合度と抗菌活性の相関について調べた。重合度が5より大きくなると抗菌性が却って失われることが明らかになった。ここで、新たに分かったことは同じグラム陽性菌でも黄色ブドウ球菌と腸球菌ではバンコマイシン誘導体に対する感受性が大きく異なることであった。両細菌はバンコマイシン抗菌性発現の一次作用点である細胞壁中間体の構造(D-Ala-D-Ala)末端が共通であることから従来提唱されていたモデルにおいては同様の挙動を示すと予想されていた。ここで、薬剤 細胞壁相互作用だけに着目したモデルの限界が見えたといえる。

そこで、基礎に立ち返りバンコマイシン2量体の設計と合成をおこなった。バンコマイシンと細胞壁モデルの共結晶のデータからバンコマイシンの糖部を短距離に固定化するリンカーが有望と思われた。アクチノマイシンの部分構造であるアクチノシン骨格に着目し、新規のバンコマイシン2量体を合成した。この分子は、種々のバンコマイシン耐性菌に優れた抗菌性を示したことから、作用機序について研究を行った。その結果、この2量体はバンコマイシン耐性腸球菌(VanB subtype)の耐性を誘起しないことが判明した。すなわち、バンコマイシン誘導体でありながら細菌にはバンコマイシンとは認識されないことになる。

バンコマイシン誘導体の抗菌力は、評価に用いる菌種によって大きくことなる。バンコマイシン耐性腸球菌のVanA型とVanB型の耐性度の違いも化学の精密さで議論できる状態に無い。化学者のバンコマイシン研究の多くは最小発育阻止濃度(MIC)の評価で化合物の優劣を判断するに留まり、バンコマイシンはなぜ効くかという問いに答えてこなかった。さきがけ研究で得られた化合物群を基に菌の個性を明らかにするべく研究中である。

なお、合成した化合物は動物を用いた非臨床試験においてもよい結果を与えており、高次評価中である。

2) その他の疾病を目標にして

バンコマイシン耐性以外に、異常プリオンの凝集阻害をめざしたマルチバレントポリマーの設計を国立感染症研究所と共同で進めた。集積化にもちいるリガンドとして シートブレーカーと呼ばれるペプチドに着目し、異常プリオンに持続感染するScN2a株を用いて評価をおこなった。現在のところ、画期的な活性を示す分子の創製にはいたっていない。生物活性評価にかなりの人的労力がかかることから大規模なスクリーニングに展開できないことが課題である。

5 自己評価:

バンコマイシン耐性克服にむけて実用化を期待できる有望新物質のデザインに成功した卓越し

た生物活性物質は優れたプローブ分子として生物現象理解の深化に貢献する。本研究においても第3年次後半になって抗菌性発現の機構研究が急速に進展した。バンコマイシンの抗菌性発現には複数の機序が関わっていることが浮き彫りになり、化学の視点を貫く生物学研究を志向する一人として知的刺激に富んだプロジェクトであった。

6 研究総括の見解:

天然物化学のフロンティアを拓いた。抗生物質バイコマイシンのオリゴマー、さらには 2 量体の抗菌活性の研究において、目覚ましい成果を挙げている。生物学の現象を化学をもってすれば、理解し精密に記述可能となる。このことを実例をもって示した。新興研究分野を大いに勇気づけるものであり注目に値する。臨床試験までを視野に入れたさらなる展開、実社会とのリンクが今後の課題である。

7 主な論文等:

論文

“Effects of β -Sheet breaker peptides polymers on scrapie-infected mouse neuroblastoma cells and their affinities to prion protein fragment PrP(81-145)”

Oishi, T.; Hagiwara, K; Kinumi, T.; Yamakawa, Y.; Nishijima, M., Nakamura, K.; Arimoto, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2626-2629.

特許

- 1) グリコペプチド抗生物質モノマー誘導體
特願 2004-344231 有本博一、路軍、山野佳則
- 2) グリコペプチド抗生物質ダイマー誘導體
特願 2004-344231 有本博一、路軍、山野佳則

招待講演等

- 1) 天然物活用のための有機合成 (依頼講演)
日本化学会第 81 春季年会 平成 14 年 3 月 29 日
- 2) Studies on biologically active natural products and their multivalent polymers
第 2 回 日中若手のための有機化学シンポジウム (依頼講演)
三重県磯部町 伊勢志摩ロイヤルホテル 平成 15 年 9 月 25 日