





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 1439 号	氏 名	金井田 将裕
論文審査担当者	<div> (主査) 北里大学教授 牧野 一石  </div> <div> (副査) 北里大学客員教授 味戸 慶一  </div> <div> (副査) 北里大学准教授 岩月 正人  </div> <div> (副査) 北里大学准教授 白畑 辰弥  </div>		
<p>[論文題目]</p> <p>「抗感染症薬創製を指向した微生物由来生物活性天然物の合成と機能解明」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>大村智記念研究所が取り組む「抗感染症薬創製を指向した微生物由来生物活性天然物の合成と機能解明」に関する研究の一環として、金井田氏は 1) β-ラクタム薬耐性克服活性を示す Hymeglusin および Fusarilactone A の不斉全合成と機能解明、ならびに 2) 新規タンパク質間相互作用 (PPI) 阻害剤創製を指向した中分子天然物 Dityromycin の全合成研究において優れた成果を挙げた。以下にその概要を説明する。</p> <p>1) β-ラクタム薬耐性克服活性を示す Hymeglusin および Fusarilactone A の不斉全合成と機能解明</p> <p>メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 MRSA (Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>) は薬剤耐性菌の中でも死者数が多く、近年、院内感染症において大きな問題となっている。このような背景のもと、大村智記念研究所では微生物培養液から、β-ラクタム薬である Meropenem (MEPM) との併用処理により、MRSA に対する薬剤耐性を克服する活性物質の探索スクリーニングが実施された。その結果、糸状菌 <i>Fusarium falciforme</i> FKI-8363 株より Hymeglusin (1) と Fusarilactone A (2) が MEPM 耐性克服活性を示すことが見出された。金井田氏は 1 と 2 の効率的な化学合成経路を確立するとともに、1 が示す MEPM 耐性克服活性に関して、MRSA HMG-CoA synthase (mvaS) 過剰発現株を利用することで推定作用機序の新たな傍証を提示することに成功した。</p> <p>1 と 2 の化学合成経路の確立に関しては、キラルなキニジン誘導体を有機触媒として利用した形式的な [2+2] 付加環化反応を行うことで、光学活性な β-ラクトン を 91% ee で得ることに成功している。ラクトン α 位の立体選択的なヒドロキシメチル基の構築は、シリル基の導入を経由した aldol 反応によって行われている。さらにラクトン β 位側鎖の延長は Julia-Kocienski 反応によって高収率で実現している。最後に保護基の除去を行っ</p>			

たのち、アルケンの幾何に由来する *E/Z* 異性体を HPLC により分離することで、**1** の全合成を達成した。

2 の合成については、前述の Julia-Kocienski 反応の際に得られた (*Z*)-異性体に対して、Wilkinson 錯体を用いた位置選択的なアルケンの水素化反応によって行ない、その絶対立体化学を決定することに成功している。

金井田氏によって確立された **1** と **2** の化学合成経路は、様々な β -ラクトン誘導体の合成への適用が可能であり、今後の構造活性相関研究に必要な物質供給において重要な意義をもつものである。

さらに金井田氏は MRSA *mvaS* 過剰発現株およびその変異体を用いて **1** の MEPM 耐性克服活性に関する作用機序の検証を行った。その結果、**1** は通常の MRSA *mvaS* 株に対して MEPM 耐性克服活性を示したが、MRSA *mvaS* 過剰発現株に対しては 128 倍活性が減弱することを見出した。一方、MRSA *mvaS* と **1** との結合サイトとして推定されている ^{111}Cys を ^{111}Ala へと変異導入した MRSA *mvaS/Cys111Ala* 過剰発現株に対して **1** は MEPM 耐性克服活性を示すことを明らかにした。以上の結果は、菌体内において **1** は MRSA *mvaS* の ^{111}Cys 結合し、MRSA に対する抗菌活性を示すことを支持するものである。

2) 新規 PPI 阻害剤創製を指向した中分子天然物 Dityromycin の全合成研究

Dityromycin (**3**) は偏性好気性および嫌気性菌のリボソーム内の S12 タンパク質と結合することで、翻訳伸長因子 EF-G との PPI を阻害する構造異常アミノ酸含有デプシペプチドである。金井田氏は **3** の全合成経路の確立と絶対立体構造の決定を目指すにあたって、双環状構造をもつ **3** を 3 つのフラグメントに分割した収束的な合成戦略を立案し、各々の合成とフラグメント間のカップリングに成功している。

合成の鍵工程となるビアリールエーテル構造の構築には $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を用いた Evans-Chan-Lam カップリング、歪のかかった 17 員環構造の構築にはチオフェン-2-カルボン酸銅(I) CuTc を用いた Buchwald-Hartwig カップリング、合成の困難なエナミド構造の形成についてはアミドとビニルヨード間でのパラジウム錯体によるカップリングを用いることで、いずれも良好な収率で実現している。金井田氏は最新の合成化学的手法を **3** の全合成に取り込むとともに、反応剤の変更や反応条件の微細なチューニングを行うことで、**3** を全合成する上で最も困難と考えられる課題をすでに解決している。

本論文は、生命科学における有機化学および創薬科学分野の発展に大きく寄与するものであり、生命科学領域の業績として高く評価できる。以上のように、金井田氏より提出された学位論文の審査と面接の結果、同氏は博士（生命科学）の学位を授与するに値すると判断した。