





学位論文審査報告書

報告番号	北里大 乙 第1630号	氏名	井上 洋子
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 砂塚 敏明  (副査) 北里大学教授 花木 秀明  (副査) 北里大学教授 高橋 孝  (副査) 北里大学教授 浅見 行弘 		
<p>[論文題目] 「耐性菌に有効な新規抗菌薬の創出」</p> <p>[論文審査結果の要旨] 井上 洋子氏の学位論文は、MRSA を含む薬剤耐性グラム陽性菌に有効な新規抗菌薬を見出すため、作用機序が明らかであり安全性及びクラスエフェクトについても情報の多い既存母核であるカルバペネム系(ME1036)、アミノグリコシド系 (TS2037) 及びリンコマイシン系 (Compound A) の3つの新規誘導体合成の有用性評価に関するものである。 まず、PBPsの変異による耐性化が問題視されているペニシリン耐性肺炎球菌に焦点を当て、ME1036の有効性を、変異PBPsに対する親和性の強さと関連付けて解析した。その結果、ME1036は、カルバペネム系抗菌薬の imipenem や panipenem、セファロスポリン系抗菌薬の ceftriaxone との比較により、β-ラクタム感受性肺炎球菌及び耐性肺炎球菌のいずれに対しても強い抗菌力を示し、MIC 以上の濃度で強い殺菌力を示した。さらにこれらの試験で用いた肺炎球菌の PBP2A/2X 及び 2B に対する親和性を調べたところ、ME1036は比較薬よりも強い親和性を示したことから、ペニシリン耐性肺炎球菌に対しても強い抗菌力及び殺菌力を示すと考えられた。 次に、TS2037は、AAC(6')-APH(2'')修飾酵素にABK以上に安定化することで、ABK耐性MRSAに対しても強い抗菌力を示した。MRSAマウス全身感染モデルにおいても、抗MRSA薬であるABK、VCM及びLZDに比べて優れた有効性を示した。また、耐性緑膿菌に対してもABK及びtobramycinよりも優れた <i>in vivo</i> 有効性を示した。 最後に、Compound AはCLDM感性MRSAに対し強い抗菌力を示し、CLDM耐性MRSAに対しても強い活性を示し、Compound Aの結合サイトが、リボゾームのCLDM及びLZDの結合近傍にあり、一部重複していると考えている。さらにCompound AはCLDM感性及び耐性MRSAによるマウス皮下膿瘍モデルにおいて、各々CLDM及びLZDよりも優れた有効性を示した。 本研究結果が、今後のグラム陽性菌によるAMR対策に貢献できるものと期待される。</p>			

また諮問では、感染症や微生物化学の知識のみならず研究全体を統括する能力や今後期待される研究成果などについても審査した。井上氏はこれらを基に、すでに今後のプロジェクトに期待される成果とそれに伴う具体的な研究計画も立案しており、今後の抗感染症薬の創薬研究への展開が期待される。

本論文は、生命科学における感染症における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。

以上のように井上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。