

Title	ニューキノロン剤の作用および耐性機構と新規キノロン剤に関する研究
Author(s)	井上, 喜雅
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/39362">http://hdl.handle.net/11094/39362</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	井 上 喜 雅
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 工 学 )
学位記番号	第 1 1 4 2 1 号
学位授与年月日	平成 6 年 3 月 3 0 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	ニューキノロン剤の作用および耐性機構と新規キノロン剤に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 高野 光男 教授 大嶋 泰治    教授 菅 健一    教授 新名 惇彦 教授 今中 忠行    教授 山田 靖宙    教授 吉田 敏臣 教授 卜部 格

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文はニューキノロン剤の作用ならびに耐性機構を解明することにより、新規キノロン剤を開発した研究をまとめたもので、緒論、5章と総括より構成されている。

緒論では新規キノロン剤開発の目的と意義について述べている。

第1章では、大腸菌におけるニューキノロン剤の作用機構は大腸菌の DNA ジャイレース活性を阻害することにあること、また、その耐性機構については、標的である DNA ジャイレース耐性化、とくにサブユニット A の耐性化によるものであることを明らかにしている。

第2章では、緑膿菌におけるニューキノロン剤の作用機構ならびに耐性化機構について検討し、これが大腸菌と同様であることを明らかにしている。また、その過程で、緑膿菌の *nalA* 遺伝子は DNA ジャイレースのサブユニット A の構造遺伝子であることを見いだしている。

第3章以降では、ニューキノロン剤の作用機構を新規キノロン剤の開発研究に応用し、感染症治療薬として有望な化合物を見いだした過程を述べている。まず、チアゾロー [3, 2-a] [1, 8] ナフチリジン骨格は強力な DNA ジャイレース阻害活性を持つことを発見し、その要因が、骨格内のイオウ原子と骨格環平面の平面性にあるとの仮説を設定している。

第4章では、この仮説を検証するとともに、さらに強い DNA ジャイレース阻害活性を有する化合物として、骨格内にイオウ原子を有する新規4環性骨格を設計した。これを持つ化合物は、設計どおり強い DNA ジャイレース阻害活性を有していたが、動物細胞に存在するトポイソメラーゼⅡに対しても強い阻害活性を示し、毒性が予想され、治療薬として適さないことを述べている。

第5章では、第4章の化合物の骨格の平面性をやや弱めるためチアゾロピラジン環を導入した新規4環性骨格を設計した。この骨格を有する化合物はトポイソメラーゼⅡに対する阻害活性は低下しており、かつ、DNA ジャイレース阻害活性は強いことを認めている。とくに、この骨格の8位置換基にメトキシメチルモルホリノ基を有する化合物は *in vitro*, *in vivo* で良好な抗菌活性を示し、問題となるような毒性も認められず、感染症治療薬として有望な化合物であ

ることを明らかにしている。

最後に本研究の成果について総括している。

## 論文審査の結果の要旨

感染症に対する治療薬を効果的に探索するためには、薬剤の病原菌に対する作用機構ならびに病原菌の薬剤に対する耐性獲得機構を解明することが重要である。本論文は、その強い抗菌活性と広い抗菌スペクトラムから化学療法剤の主力となりつつある、ニューキノロン剤の新規薬を探索したもので、その成果を要約すると次のようになる。

- (1) ニューキノロン剤は大腸菌および緑膿菌において、その DNA ジャイレースを阻害することにより、抗菌活性を発現していることを明らかにしている。
- (2) 大腸菌および緑膿菌のニューキノロン剤に対する耐性化は標的である DNA ジャイレース、とくにそのサブユニット A の耐性化によるものであることを明らかにしている。
- (3) 緑膿菌の *nalA* 遺伝子は、DNA ジャイレースのサブユニット A の構造遺伝子であることを見いだしている。
- (4) チアゾロー [3, 2-a] [1, 8] ナフチリジン骨格は強い DNA ジャイレース阻害作用があること、さらに、その強さは骨格内のイオウ原子と骨格環平面の平面性の高さにあることを明らかにしている。
- (5) 前項により強い DNA ジャイレース阻害活性が予想される新規 4 環性骨格を設計し、合成した化合物は、平面性が高すぎるため、DNA ジャイレースのみならずトポイソメラーゼ II に対しても阻害活性を有し、毒性をもつ危険性があることを明らかにしている。
- (6) 骨格の平面性をやや弱めた新規 4 環性骨格を設計するため、チアゾロピラジン環を導入して新規化合物を合成し、これが DNA ジャイレース阻害活性が強力に毒性もなく、感染症治療薬として有望なものであることを明らかにしている。

以上のように、本論文は、ニューキノロン剤の作用機構、これに対する耐性化機構を遺伝子レベルおよび酵素レベルで明らかにし、耐性菌に有効で選択毒性に優れた新規キノロン剤を設計し、有効な医薬品として開発した。これらは、応用生物学、微生物管理工学の発展に寄与することが大きい。よって本論文は、博士論文として価値あるものと認める。