

論文内容の要旨

博士論文題目 経口吸収性改善を指向した新規セファロスポリン系抗菌薬の探索研究

氏名 佐野 将之

(論文内容の要旨)

セファロスポリン系抗菌薬はグラム陽性菌・グラム陰性菌感染症治療において広く臨床使用されている抗菌薬の一つであり、これまでに様々な薬剤が創出されてきた。近年、抗菌薬治療において、早期に静脈内投与による薬剤治療から経口投与による薬剤治療への切り替え(経口ステップダウン療法)を行うことによって、治療効果は維持しつつも入院期間と入院関連費用を低減できる点に注目が集まっており、経口吸収性を改善し良好な抗菌活性を有するセファロスポリン系抗菌薬の創出、或いはそのための方法論の確立が望まれている。本博士論文では、第三世代セファロスポリンの共通構造である7位側鎖アミノチアゾール部位アミノ基に着目したプロドラッグ修飾と、分子量500以上の中分子医薬品における経口吸収性改善の手法としてマクロサイクル化に着目した第三世代セファロスポリンセフトリアキソンのマクロサイクル化において成果を得ており、それらについて纏められている。

緒言では、セファロスポリン系抗菌薬の特徴や抗菌薬治療における1つのアンメットメディカルニーズである経口ステップダウン療法について述べられている。また経口吸収性を高めるため単純拡散による膜透過経路を採用した点や高い経口吸収性と良好な抗菌活性を有するセファロスポリン創出のため第三世代セファロスポリンを基質として採用した点について論じられている。

第一章では、第三世代セファロスポリン系抗菌薬としてセフェタメト (CEMT) を用いてセフェム核7位側鎖アミノチアゾール部位アミノ基を*N*-アシルオキシメチルカルバメート型のプロドラッグへと変換した化合物を考案し合成した。CEMTと比較して膜透過性を改善した化合物を複数見出したが、経口吸収性は同程度であった。この結果は消化管に存在する酵素による安定性が低かったためであると考察し、*N*-アシルオキシメチルカルバメートのメチレン部位やアシル部位の構造変換により経口吸収性を改善できる可能性を提唱している。また、生

体内において本プロドラッグはアミノ基へと変換されており、N-アシルオキシメチルカルバメートはアミノチアゾール部位アミノ基のプロドラッグとして働くことを明らかにした。

第二章では、第三世代セファロsporin系抗菌薬の一つであるセフトリアキソン (CTRX) を用い、これまでにセファロsporinの探索研究において報告の無かったマクロサイクル合成を 4 つの手法により達成した。得られた新規マクロサイクルはいずれも膜透過性が低いため経口吸収性を改善するに至らなかったが、今後この研究により見出された複数のマクロサイクル化の手法を用い、分子内非共有結合を活用した分子設計等により膜透過性を向上させることで経口吸収性を高めたマクロサイクルを創出する道筋を示している。

結語では、本研究の成果を総括している。併せて、本研究領域の今後の展望について述べている。

本博士論文研究により、セファロsporin系抗菌薬の経口吸収性改善に向けた新たな道筋が示され、今後良好な抗菌活性と高い経口吸収性を有するセファロsporinの創出に貢献し得る先駆的な方法が提案された。

氏名	佐野 将之
----	-------

(論文審査結果の要旨)

セファロスポリン系抗菌薬はグラム陽性菌・グラム陰性菌感染症治療において広く臨床使用されている抗菌薬の一つであり、これまでに様々な薬剤が創出されてきた。近年、抗菌薬治療において、早期に静脈内投与による薬剤治療から経口投与による薬剤治療への切り替え(経口ステップダウン療法)を行うことによって、治療効果は維持しつつも入院期間と入院関連費用を低減できる点に注目が集まっている。また一般に経口剤による薬物治療は注射剤による薬物治療と比較して、利便性が高く、侵襲性が低いことから患者負担が少なく服薬コンプライアンスの改善が期待できる。これらの背景から経口吸収性を改善し良好な抗菌活性を有するセファロスポリン系抗菌薬の創出、或いはそのための方法論の確立が望まれている。本論文では、第三世代セファロスポリンの共通構造である7位側鎖アミノチアゾール部位アミノ基に着目したプロドラッグ修飾と、分子量500以上の中分子医薬品における経口吸収性改善の手法としてマクロサイクル化に着目した第三世代セファロスポリンセフトリアキソン(CTRX)のマクロサイクル化を実施し、以下の成果を得ている。

・セフェム核7位側鎖アミノチアゾール部位アミノ基のプロドラッグ修飾

第三世代セファロスポリン系抗菌薬としてセフカペンピボキシル(CFPN-PI)、CTRX、セフェタメトピボキシル(CEMT-PI)、セフテラムピボキシル(CFTM-PI)を用いて7位側鎖のアミノチアゾールをメチルチアゾールや*N,N*-ジメチルアミノチアゾールに変換した新規化合物を合成した。結果として経口吸収性を大きく改善した化合物は見出されたが抗菌活性が減弱したことから、CEMTを基質としアミノ基を*N*-アシルオキシメチルカルバメート型のプロドラッグへと変換した化合物を考案し合成した。CEMTと比較して膜透過性を改善した化合物を複数見出したが、経口吸収性は同程度であった。これらは消化管に存在する酵素による安定性が低かったためであると考察しており、プロドラッグ修飾においてそのメチレン部位やアシル部位の構造変換により経口吸収性を改善できる可能性を提唱している。また、生体内において本プロドラッグはアミノ基へと変換されており、*N*-アシルオキシメチルカルバメートはアミノチアゾール部位アミノ基

のプロドラッグとして働くことが明らかとなった。

・第三世代セファロスポリン CTRX のマクロサイクル化

第三世代セファロスポリン系抗菌薬の一つである CTRX を用い、これまでにセファロスポリンの探索研究において報告の無かったマクロサイクル化を 4 つの手法により達成した。得られた新規マクロサイクルはいずれも膜透過性が低いため経口吸収性を改善するに至らなかったが、今後この研究により見出された複数のマクロサイクル化の手法を用い、分子内非共有結合を活用した分子設計等により膜透過性を向上させることで経口吸収性を高めたマクロサイクルを創出し得ると考えられる。

本研究は、セファロスポリン系抗菌薬の経口吸収性改善に向けた新たな道筋を示した事例として非常に有益であり、今後良好な抗菌活性と高い経口吸収性を有するセファロスポリンの創出に貢献し得る先駆的な研究であると考えられる。よって、審査員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。