

ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	6. 天然物
中項目	6-1. 抗生物質
小項目	6-1-2. 糖

概要（200字以内）

糖は、様々な抗生物質の重要な構成要素であり、ターゲットの認識に関わるので、活性や選択性の向上を目指し、糖鎖部の修飾を含めた様々な類縁体の開発が行われてきた。一方、耐性菌の増加により、新規抗菌薬の開発が愁眉の課題となっているが、ここでも糖鎖部の修飾を含めた構造改変が耐性の克服に有効な手段である。新興・再興感染症に対応するために天然からの新規抗生物質の探索は国を挙げて取り組むべき課題である。

バンコマイシン → 構造修飾 → テラバンシン
耐性克服

現状と最前線

糖は、マクロライド類、グリコペプチド類、アミノグリコシド類、アントラサイクリン類、エンジン類など様々な抗生物質の重要な構成要素である。マクロライド、アミノグリコシドなどは細菌リボソームを標的とした抗菌抗生物質であり、糖はその認識に重要である。一方抗癌抗生物質アントラサイクリン、エンジン、ブレオマイシンはDNAを標的としているが、グリコシド部はDNAとの結合に重要な役割を果たしており、DNAへの親和性や配列選択性の向上を求めて、様々な糖鎖の修飾体が合成されてきた。これらの抗生物質は有機合成化学の興味深いターゲットでもあり、鈴木らによるグリコシルフルオリドとメタロセンを用いた μ -グリコシド化や μ -グリコシド化反応、橋本らによる含リン脱離基を基盤とするグリコシル化反応など他の様々な分野に広く応用できる新規手法も開発されてきた。またエンジン類の活性発現メカニズムやDNAに対する選択性の解明などにも有機合成は大きな役割を果たしてきた。エンジン抗生物質としては、ネオカルチノスタチンが抗癌剤として実用されていたが、これに加え抗生物質カリケアマイシンと抗CD33モノクローナル抗体の複合体マイロターゲットが分子標的薬として2000年に米国で承認されるなど応用面でも成果が挙げている。

一方、耐性菌の増加と有効な抗菌薬の減少により、新規な抗菌薬の開発が愁眉の課題となっている。現在は既存の抗菌薬の構造変換が実際のアプローチであり、本稿の主題である糖含有抗生物質においても、糖鎖部の修飾により有効な抗生物質が開発されている。例えばグリコ

ペプチド抗生物質バンコマイシンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の特効薬として有名であるが、バンコマイシン耐性菌の出現は大きな社会問題となっている。その糖鎖部にデシルアミノエチルを導入したテラバンシンは耐性菌にも有効性を示す。バンコマイシン2分子を架橋した二量体も有望視されている。エリスロマイシンの一つの糖鎖を除きさらに構造修飾を施したテリスロマイシンは、ターゲットとなるリボソームへの結合部位が増しており、エリスロマイシンに対する耐性を克服した。アミノグリコシド抗生物質についても様々な構造修飾が現在でも検討されている。生合成系の変異や修飾によって種々の新規2次代謝産物を創製するというコンビナトリアルバイオエンジニアリングがポリケチドを中心に研究されているが、エリスロマイシンなどのポリケチド抗生物質もその標的となっている。当面の間、化学合成、生合成的手法ともに既存の化合物群の構造変換が新規抗生物質を見出す有効な手法であろう。

近年バクテリアのゲノム情報を基に新規ターゲットを定め、ハイスループットスクリーニング (HTS) を用いた新たな抗菌薬の探索が行われている。しかし、グラクソスミスクライン (GSK) において実施された70のHTS (67標的、3全菌体) 試験 (1995-2001年) において、わずかに5リード化合物が見出されたのみであり、他社でも同じ状況である。企業の有する化合物ライブラリーの多様性の特徴は、既存の抗菌物質のそれと異なっており、化合物ライブラリーからHTSによって新規抗菌物質を見出す試みは望み薄かもしれない。しかし新興・再興感染症など様々な感染症に対応して行くためには、新規抗生物質の探索、特に天然からの探索が重要である。我が国では、梅澤らによるアミノグリコシド系抗菌抗生物質カナマイシンや抗癌抗生物質ブレオマイシンの開発、北里生命科学研究所の太村らによる抗寄生虫マクロライド抗生物質エバーメクチンの開発等、この領域では歴史的に世界をリードしてきた。新規抗生物質の開発には高コストとともに高いリスクを伴うので、単一企業による開発は難しくなるのではなかろうか。開発に対する社会的な要請は大きいので、今後公的な支援による開発プログラムが必要である。

Ref: K Toshima, *Org. Chem. Sugars*. 2006; 575-627, ed. by DE Levy, P. Fuegedi, CRC Press LLC. DJ Payne, MN Gwynn, DJ Holmes, DL Pompiano, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2007; 6:29-40.

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) 抗菌薬、抗癌剤ともに耐性の克服が今後の重要な課題である。
- 2) 抗ウイルス薬など従来にないタイプの抗生物質の開発も重要である。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

1) 新規抗生物質の開発と耐性菌の出現は終わりのないサイクルである。化学の観点からは新規抗生物質の探索を続けると同時に、活性発現機構を基にした人工的な抗生物質の創製法の開発が望まれる。

キーワード

抗生物質、抗菌薬、グリコシル化、耐性、新興・再興感染症