28I-pm02S

創薬展開を志向した Bottromycin A2 の構造活性相関研究

○八木田 美有[1], 小林 豊[1], 山田 健[1,2], 堀松 優樹[1], 廣瀬 友靖[1,2], 花木 秀明[2], 大村 智[2], 砂塚 敏明[1,2]（[1]北里大院感染制御, [2]北里大生命研）

【背景・目的】　メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)及びバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)は院内感染症の主要原因菌であり、その蔓延が医療現場において深刻な問題となっている。近年、北里研究所において Bottromycin A_2 ($BTMA_2$)が強力な抗 MRSA 活性・抗 VRE 活性を示すことを見出した。$BTMA_2$ はアミジン基を介して環状テトラペプチドと側鎖トリペプチドが連結した特異な構造をしており、４種の非天然型アミノ酸を有する。その合成的・生物活性的魅力から、我々は $BTMA_2$ をリードとした新規抗 MRSA・抗 VRE 薬の創製を目標に、すでに $BTMA_2$ の全合成を達成し、その絶対立体構造を決定した。今回、非天然型アミノ酸である MePro、MePhe、Thia-β-Ala が生物活性に与える影響について調査したので報告する。

【方法・結果】　すでに報告した合成法に則り、非天然型アミノ酸である MePro、MePhe を、それぞれ Pro、Phe へと変換し、アナログを 4 種合成した。既知の合成経路では、チアゾール部位の変換は非効率的であったため、新たに側鎖末端アミノ酸を最後に導入する経路でチアゾール部位変換アナログを合成した。合成したアナログの各種抗菌活性はいずれも $BTMA_2$ より劣り、特に、33 位メチル基やチアゾール基の欠如は、抗菌活性をほぼ消失させた。本年会では、各種アナログの合成とその抗菌活性について詳しく述べる。

