

## シュードモナス属緑膿菌 III 型分泌装置(T3SS)の阻害剤 phenoxyacetamide の合成 および構造活性相関

清水 謙志郎

病原性細菌の抗生物質耐性株による細菌感染に対する効果的治療法の発見は強く望まれているが、開発が進んでいない。多剤耐性病原体の出現により現在の抗生物質がほとんど効かなくなっており新たなタイプの抗生物質の発見や発展が求められている。しかし、確立された薬物耐性のメカニズムを回避する物質の発見や発展は、既存の類縁体では限られている。筆者らは、細菌が薬物耐性を獲得するために重要とされる III 型分泌装置 (T3SS) に対し特異的な小分子阻害剤を見いだした。また、構造活性相関を展開し、強い活性を持つ新たな阻害剤の合成に成功しており、構造活性相関研究を行う上で勉強になると考えたので本日この論文を紹介する。

### 紹介論文

Synthesis and structure-activity relationships of novel phenoxyacetamide inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system (T3SS)

John D. Williams *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **23** (2015) 1027-1043.

### 要旨

病原性毒性因子である III 型分泌装置(T3SS)は緑膿菌感染の発症と感染転移に重要な役割を担っている。T3SS 阻害剤は新たな抗菌薬のターゲットとして注目されていて、多数阻害剤が同定されているが、小分子での臨床研究は行われていない。筆者らはフェノキシアセトアミド骨格を有する T3SS 阻害剤を発見しており、その IC<sub>50</sub> は 7.8 μM であった。よりよい阻害剤を見出すため、フェノキシアセトアミド骨格の各部分をいくつかのブロックに分け、それぞれの箇所のみ置換した類縁体を合成、構造活性相関研究を展開し、活性を評価した。その中から見出された最適な構造を組み合わせ、IC<sub>50</sub> < 1 μM の活性を有する T3SS 特異的な阻害剤を合成することができた。

### 参考文献

Mutations in the *Pseudomonas aeruginosa* Needle Protein Gene *pscF* Confer Resistance to Phenoxyacetamide Inhibitors of the Type III Secretion System.

Nicholas O. Bowlin *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol.58, No.4 (2014) 2211-2220.