The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	トリコマイシンの生産に関する研究
Author(s)	東, 登志彦
Citation	大阪大学, 1963, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28522
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【2】

氏　名・(本籍)	東　登志彦（あづま　とし　ひこ）
学位の種類	工　学　博　士
学位記番号	第　413　号
学位授与の日付	昭和38年3月25日
学位授与の要件	工学研究科醗酵工学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**トリコマイシンの生産に関する研究**
論文審査委員	(主　査) 教授 寺本　四郎 (副　査) 教授 芝崎　勲　教授 照井　堯造

論文内容の要旨

トリコマイシンは放線菌 *Streptomyces hachijo ensis* が生産する抗原虫性，抗真菌性抗生物質であり，その化学構造にヘプタエンを含有し，いわゆるポリエン抗かび抗生物質と呼ばれる一群の抗生物質の一種である。本論文はこの種の抗生物質の生産に関する基礎的知見を得るためトリコマイシンについてその生産に及ぼす諸条件の影響を検討した結果である。

生産菌胞子に人工変異処理を施し生産菌の生産能を stepwise に上昇せしめ得た。得られた高生産能菌を一定条件下で培養するとき生産菌はその乾燥重量の15%以上のトリコマイシンを含有するに至り，これ以上の高生産能をもつ菌株や培養条件を得ることは非常に困難であろうと推察される。高生産能菌の培養における化学変化の特徴と生成したトリコマイシンの状態について考察を行ないまた培地組成，ことに乾燥酵母，コーンスティープリカーの添加の効果や通気攪拌条件の生産に及ぼす影響について検討した。

菌体内に蓄積されるトリコマイシンの生産向上は多量の菌体を生育せしめることおよびトリコマイシン含量の高い菌体を得ることによって達せられる。従って，生育を阻害する要因は例外なくトリコマイシンの生産をも低下せしめた。例えば酸素供給の不足，鉄多量存在らは生育・生産を共に低調化したが生育にはさほどの阻害がみられない条件下においてもトリコマイシンの生産量は大きく減少した。一方，生育を促進する要因は必らずしもトリコマイシン含量を大ならしめず，乾燥酵母の添加は生育を促進したがトリコマイシン含量はむしろ減少した。また燐酸塩の添加も生育を助長したが生産量は逆に大きく減少した。これら各要因間には顕著な交互作用がみとめられ最大の生産は限られた狭い範囲の条件においてのみ行なわれるものであることを示した。

論文の審査結果の要旨

本論文は緒論及び総括を含めて9章より成っている。

第1章緒論においては *Streptomyces hachijoensis* より抽出される新抗生物質トリコマイシンが医薬としてその有用性は確認せられているが，これが工業生産に関しての研究が未開発であることを指摘し，この方面の基礎的な解明よりその工業生産を確立せしめることを本研究の目的であると述べている。

第2章は生産菌株の選別，強化に関する研究であってナイトロジエンマスタードによる化学的処理，紫外線照射等人工変異処理の適用によって原株の力価100に対し力価420の高生能株を得ている。

第3章は生産菌の生化学的性質を調べたものである。炭素源として澱粉はマルトース，グルコースと分解され，洗滌菌体の酸素消費はグルコース，ピルビン酸，グルコン酸において大きくTCAサイクル中間体の酸化も認められる。アミノ酸としてグルタミン酸，プロリン，オキシプロリン，アルギニンは炭素源として利用され，フエニルアラニン，セリン，アラニンも利用せらるるもトリコマイシン生産量は少なく，アスパラギン酸，イソロイシン，スレオニン，バリン，ロイシンは炭素源として利用されず，トリコマイシン生産条件は菌の生育条件より狭い範囲にあるとしている。また，トリコマイシン生産にグルタミン酸のアミノ基供与体としての重要性を指摘している。

第4章は培養経過における糖消費，菌体呼吸，増殖とトリコマイシンの生産性を追求したものである。コーンミールを主素源とする培養において菌の増殖は前後2回（0～50時間，50～90時間）に認められ，何れも劇しい酸素吸収と共に前期には NH_3-N の蓄積が認められ，後期には NH_3-N の利用が見られる。その間トリコマイシンの生産は20時間より90時間に亘って略々直線的増加を示し，必ずしも生育協同性ありと認められないとしている。

第5章はトリコマイシン生産における培地成分の吟味でる。炭素源として澱粉2.5%を基準として窒素源としてコーンミールを3.5%使用するとき生産菌による窒素源の利用は比較的緩かであり，そのため菌体量も多くその菌体内部に蓄積されるトリコマイシン量も多い。乾燥酵母は菌体増殖に著しい効果を示すが，菌体内トリコマイシン量はそれに比例して少い結果を得ている。コーンスチーブ液は燐含有量に大きく影響され，またその有効成分はアルカリ性で沈澱せず，活性炭吸着性，セロフアン膜透析性を示している。

第6章はトリコマイシン生産に対する通気攪拌条件の影響を見たものである。トリコマイシン生産菌は培養時間90時間で Io_2 値は最高を示し，そのときの乾燥菌体重量は25～30mg/mlである。生産タンクにあつて Io_2 の最高は400μl/ml・hr.でこの条件はジャーフアーメンターにおける操作として通気量0.5～1.0 v.v.m，インペラ攪拌数425rpmで満たし得ることを決定，なお攪拌通気量の変化によるトリコマイシン生産量の動向を吟味している。

第7章はトリコマイシン生産に及ぼす鉄の影響の見たものである。鉄製タンクよりの溶出並びに溶解状態の鉄塩が菌の生育，代謝並びにトリコマイシン生産に対する実験であるが結果として，鉄製タンクを利用する培養における配慮として次の点を帰納している。 (1) 生産培地に乾燥酵母を添加するとき発育生産を増加し得る。 (2) 高攪拌による鉄の溶出，菌体への吸着を考慮し，培養経過の変化が見られない範囲で低攪拌で培養する。 (3) 前培養に鉄製タンクを避けること，鉄製タンクによる場合にはシード量を少なくすること等である。

第8章はトリコマイシンの生成機構に対し上述の研究結果より帰納して考察している。特に燐酸代謝の

重要性を認め核酸代謝との関連を推定し，実際上には栄養源コーンスチープ液と燐酸濃度の管理の重要性を指摘している。

第9章は以上研究の総括である。

これを要するに著者はトリコマイシンの工業的生産における諸因子がその生産に及ぼす影響を検討し，各因子相互間の関連性を究明し，よってこれが安定した工業生産に対する科学的基礎の確立を意図し，ほぼその目的を達したものである。これは工業上のみならず学術上にも貢献するところが多い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。