Osaka University Knowledge Archive

Title	新β-ラクタム抗生物質に関する研究
Author(s)	岡村, 和彦
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32551
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【53】

氏名・(本籍)	岡村和彦（おかむらかずひこ）
学位の種類	工学博士
学位記番号	第 4827 号
学位授与の日付	昭和55年2月27日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**新β-ラクタム抗生物質に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 弘輔 (副査) 教授 芝崎 勲　教授 原田 篤也

論文内容の要旨

本論文はペニシリンやセファロスポリンとは違った基本分子骨骼を持つた新しいβ—ラクタム抗生物質の発見と，その作用について述べたもので序論，総括と7章からなっている。

序論では，β—ラクタム系抗生物質の開発の歴史において，新β—ラクタム抗生物質（PS—5）の発見の意義を論じている。

第1章では，抗生物質生産の確率が最も高い放線菌を有効に土壌から分離する方法を設定している。

第2章では，検定菌としてセファロチン感受性および耐性の*Comamonas terrigena*をそれぞれβ—lactamaseと組合せて用いる方法で選択し新β—ラクタム抗生物質生産菌9株の分離に成功している。

第3章では得られた新βラクタム抗生物質生産菌の同定を行い，A9・33株他7株を*Streptomyces fulvoviridis*と同定し，A271株を*Streptomyces cremeus* subsp. *auratilis*と同定している。

第4章では，A271株の大量培沪液から新β—ラクタム抗生物質を精製単離し，NMR. IR. スペクトル，質量分析その他物理化学的方法によって，3-(2-acetamidoethylthio)-6-ethyl-7-oxo-1-azabicyclo〔3,2,0〕hept-2-ene-2-carboxylic acid と同定し，PS—5と命名している。

第5章では，PS—5の抗菌性を試験し，グラム陽性，陰性菌にわたって広領域抗菌性を示すこと，既知β—ラクタム抗生物質耐性菌に対しても殺菌性を示すこと，およびペニシリンやセファロスポリンと併用すると*Enterobacter*, *Serratia*や*Proteus*属の菌に強い相乗効果があることを示している。

第6章ではPS—5のβ—lactamaseに対する作用を調べるため*Proteus vulgaris*の菌体からβ—lactamaseを抽出精製した結果を示したものである。酵素は純品として得られ分子量は27,500であった。

第7章では前章で得られたβ—lactamaseとPS—5の相互作用を調べており，PS—5は既知のβ—ラクタム抗生物質よりもβ—lactamase に対して親和性が高くかつ殆んど分解されないために拮抗阻害剤として作用していること， Michaelis-complex が可逆的な不活性比をうけることなどが相乗作用の原因であると推定している。

総括においては以上の結果をまとめている。

論文の審査結果の要旨

ペニシリンやセファロスポリンを含むβ—ラクタム抗生物質は最も汎用される抗生物質であるが，耐性菌のβ—lactamaseによって分解されると云う欠点をもつ。本論文は既知のβ—lactamaseによって分解されない新しいラクタム骨骼をもつ新β—ラクタム抗生物質の開発と作用機作の特徴を取扱ったもので次のような重要な結論を含んでいる。

(1) 新β—ラクタム抗生物質PS-5を3-(2-acetamidoethylthio)-6-ethyl-7-oxo-1-aza-bicyclo〔3 2,0〕hept-2-ene-2-caboxylic acidと同定し，新しいβ—ラクタム基本分子骨骼を有する抗生物質と決定した。これによって半合成β—ラクタム抗生物質に新しい分野が開拓された。

(2) PS—5はそれ自身で既知のβ—ラクタム系抗生物質よりも広い抗菌スペクトルをもち，かつ抗菌力価が高いのみならず，既存のβ—ラクタム抗生物質耐性菌に対しても抗菌性を示すという特徴をもっていた。

(3) PS—5はペニシリン，セファロスポリンと併用すると効果が相乗的に増加する事を発見し，その原因がPS—5がβ—lactamaseの拮抗阻害剤であり，同時に酵素の可逆的な不活性化を伴っていることを明らかにしている。なおPS—5の酵素に対する親和性はペニシリンやセファロスポリンより500倍も高く，非常に効率のよい拮抗阻害剤である。これがペニシリンやセファロスポリンとの相乗作用の原因である事を明示している。

以上の結果は抗生物質生産に1つの新しい分野を開拓するとともに，抗生物質とその耐性酵素に対する拮抗阻害剤の併用の有効性を証明したもので，抗生物質工業の進歩に寄与するところが大きい。よって，本論文は博士論文として価値あるものと認める。