



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 芽胞桿菌の産生するペプチド抗生物質の構造研究  |
| Author(s)    | 加藤, 利幸  |
| Citation     | 大阪大学, 1981, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/33045">https://hdl.handle.net/11094/33045</a>   |
| 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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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

|         |  |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 加藤利幸   |
| 学位の種類   | 理学博士   |
| 学位記番号   | 第 5372 号                                     |
| 学位授与の日付 | 昭和 56 年 6 月 22 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  | 芽胞桿菌の産生するペプチド抗生物質の構造研究                       |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 芝 哲夫<br>教授 池中 徳治 教授 泉 美治 教授 石丸 寿保 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

抗生物質生産菌としては、放線菌が最も多く知られている。従来余り研究の行なわれていなかった芽胞桿菌の産生する新抗生物質を探索して、一群の新しいペプチド抗生物質を見出し、その構造研究を行なった。

セレキシンは、今回新たに単離された抗生物質群で、グラム陽性菌に対して活性なアシルペプチドである。ポリミキシンアシラーゼを用いる酵素的脱アシル化、NBS酸化による Trp 残基の C 端での開裂反応、濃塩酸処理による  $\gamma$ -ヒドロキシ酸の C 端での開裂反応等を適用してペプチド断片を得、そのエドマン分解によりアミノ酸配列を決定した。なおアスパラギン残基の結合様式について検討し、全構造を決定することができた。

トリデカプチン群新抗生物質は、グラム陰性菌、陽性菌に対して活性なアシルペプチドである。この場合も酵素的脱アシル化、NBS酸化、 $\beta$ -ヒドロキシ酸の C 端での化学的開裂反応、部分水解等の手法を適用して同様に全構造を決定することができた。

オクタペプチン群抗生物質については、A、Bは既知であったが、今回新しく分離された C、D について構造研究を行なった。これらもグラム陰性菌、陽性菌に対して活性な環状オクタペプチドである。オクタペプチン D の構成アミノ酸の立体配置を決定するために、それぞれのアミノ酸の L-ロイシルペプチドを調製した後、高速液体クロマトによるジアステレオマーの分離を行なった。この方法によって微量のアミノ酸試料を用いて正確に立体配置を決めることができた。オクタペプチン C、D のアミノ酸配列は、酵素的脱アシル化、 $\beta$ -ヒドロキシ酸の化学的開裂反応等により同様に決定できた。その際、環状構造の分岐部分でもエドマン分解を進行させる為にトリフルオロ酢酸との反応条件

を検討し成功することができた。

次に既知のポリミキシン群抗生物質の新同属体，S，Tの構造研究を行なった。ポリミキシンTは、グラム陰性菌のみならず陽性菌に対しても抗菌活性を有する。この場合も酵素的脱アシル化， $\beta$ -ヒドロキシ酸の化学的開裂反応，部分水解等を行なって目的を達した。

最後にプレビスチンは、分子内にラクトン結合を有する新しい抗菌性ペプチドである。このもののアルカリ処理によって得られる分解物に上述の方法を適用して、そのアミノ酸配列を決めることができた。プレビスチンはトレオニンの水酸基とフェニルアラニンのカルボキシル基の間で環状ラクトン結合をもつ特異な構造を有することが明らかになった。

以上5群のペプチド抗生物質はすべて、脂肪酸を含んでいるが、それら脂肪酸や構成アミノ酸の一部が同じ場所で類似体に置換した同族体の混合物である場合が多かった。これらのきわめて性状が類似した同族体同士を高速液体クロマトグラフィーを用いて分離することができた。

以上のように本研究によって、芽胞桿菌から得られる合計12種の新ペプチド抗生物質の構造を決定することができた。

## 論文の審査結果の要旨

加藤利幸君の本論文はペプチド性抗生物質という観点から従来余り研究が行われていなかった芽胞桿菌の生産物を精査し、*E. coli*. および *Micromonospora* に対して抗菌作用を示す物質を分離し、構造解明の上で種々の工夫をこらして、5群、12種にのぼる多数の新ペプチド抗生物質の構造を明らかにしたものである。

それらは Cerexin A, B, C, D, Tridecaptin A, B, C, Octapeptin C<sub>1</sub>, D, Polymyxin S<sub>1</sub>, T<sub>1</sub>, Brevistin であって、これらの新抗生物質に共通する構造上の特徴はいずれもペプチドのN末端に長鎖脂肪酸が結合している点である。まず Edman 分解法によるペプチド中のアミノ酸配列順序決定法を適用するために、*Pseudomonas sp.* M-6-3 より得られる Polymyxin acylase を用いて脱アシル化を行った。さらに配列順序決定の為に適切な長さのペプチドフラグメントを得る目的で、 $\beta$ -ヒドロキシアミノ酸のラクトン化、トリプトファンへの NBS 反応、アスパラギン酸の酸処理などの化学的な選択的開裂反応を応用した。構成アミノ酸の立体配置の決定のためには加水分解物より単離したアミノ酸の ORD または CD 曲線を利用した。また各群の抗生物質の同属体の分離には逆相高速液体クロマトグラフィーの手法を用いて成功した。

以上のようにペプチド構造決定に関する改良法を巧みに組合わせて、複雑な構造を有する新ペプチド抗生物質の全構造を多数解明した業績は、この分野における今後の研究にも多大の貢献をなすものと思われ、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。