



Title	ストレプトスライシン抗生物質の毒性とその発現機序に関する研究
Author(s)	加藤, 喜昭
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34903">https://hdl.handle.net/11094/34903</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</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）	か	とう	よし	あき
	加	藤	喜	昭
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6605	号	
学位授与の日付	昭和59年9月28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	ストレプトスライシン抗生物質の毒性とその発現機序に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	青沼	繁	
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授 岩田平太郎 教授 三浦 喜温

### 論文内容の要旨

Streptothricins (Fig.1) は、水溶性塩基性抗生物質群に属し、広範囲抗微生物活性ならびに殺条虫活性を有することがすでに報告されている。しかしながら哺乳動物に対して強い遅延性毒性を示すために実用化に至っていない。

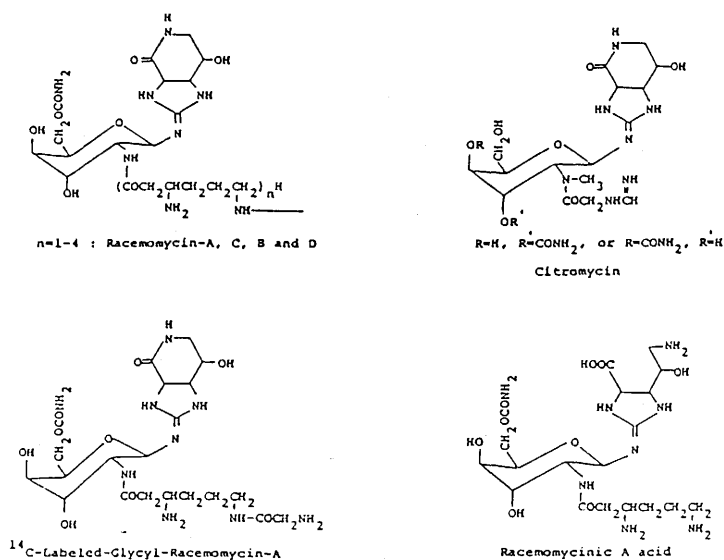


Fig.1 Chemical Structures of Streptothricin Antibiotics and their Related Compounds

すでに稲森らはマウスならびにラットを用いて streptothricins の哺乳動物に対する遅延性毒性の原因を組織内分布ならびに病理組織学的検討結果から強い腎毒性であると報告している。またその毒性発現の原因物質を streptolidine 部分の lactam 環が開裂した強毒性の “opened lactam” substance (racemomycinic A acid, Fig.1) であるとマウスを用いて推論している。

著者はラットを用いて、この推論の妥当性を立証し、生体内での毒性発現時間が投与後48時間目頃であることを明らかにした。また streptothricin 抗生物質の新しい生理活性に着目し、streptothricin 抗生物質に属する racemomycin-D (Fig. 1 以下 RM-Dと略す) が殺虫活性、魚毒活性ならびに植物生長阻害活性を有することを明らかにした。さらに RM-D 以外の RM 類ならびに streptothricin 様抗生物質である citromycin (Fig. 1) が RM-D と同じく遅延性の殺虫活性を有することを確認した。また殺虫活性を示すためには streptolidine 部分の lactam 環が必要であることを明らかにした。さらに遅延性殺虫活性の発現機序を解明する目的で、著者はカイコ 5 令幼虫に RM-D を投与し、組織内分布、病理組織学的検討ならびに生化学的検討を行なった。その結果、RM-D はマルピーギ管に多量かつ長時間蓄積し、さらにマルピーギ管に強い障害を起こさせることが明らかとなった。

以上、本研究は streptothricin 抗生物質の新しい生理活性とその毒性の発現機序に関して明らかにしたものである。

#### Streptothricin 抗生物質のラットにおける遅延性毒性の発現機序

Streptothricin 抗生物質の哺乳動物に対する遅延性毒性の発現機序に関して、先に稲森らは強い腎毒性であると報告している。さらに著者はラットに RM-D を投与し、その組織内分布、腎臓の病理組織学的検討、臨床生化学的検査ならびに標識化合物を用いた尿中代謝産物の検索を行なった。その結果、RM-D はラットに対してもマウスと同様、腎臓に多量かつ長時間蓄積し、腎毒性の発現時間は投与後48時間目頃であることを確認した。ラットにおける遅延性毒性の原因に関して、著者は標識化合物を用いた尿中代謝産物の検索から、先にマウスで報告されたのと同じ強毒性の “opened lactam” substance を確認し、稲森らの推論の妥当性を立証した。

#### Streptothricin 抗生物質の生理活性

著者は RM-D の新しい生理活性について検討を行なった。その結果、RM-D は広領域殺虫活性、魚毒活性ならびに植物生長阻害活性を有することが明らかとなった。

#### Racemomycin 類ならびに Streptothricin 様抗生物質 Citromycin の殺虫活性

著者は RM 類ならびに citromycin の殺虫活性を *Blattella germanica* ならびに *Musca domestica* 成虫を用いて検討した。その結果、いずれの抗生物質も両昆虫に対して遅延性の殺虫活性を示した。RM 類の殺虫活性の強度は B, C ならびに A の順で、この強度は  $\beta$ -lysine の数に比例した。さらに streptolidine 部分の lactam 環が開裂した “opened lactam substance (Fig. 1) は、抗菌活性の場合と同様、まったく殺虫活性を示さなかった。このことは streptothricin 抗生物質の活性と streptolidine 部分との間には密接な関係があることを示唆している。

#### Streptothricin 抗生物質の遅延性殺虫活性の機序

著者は RM-D の遅延性殺虫活性の機序を明らかにするために、RM-D をカイコ 5 令幼虫に投与して

組織内分布、病理組織学的検討ならびに生化学的検討を行なった。その結果、RM-Dはマルピーギ管に多量かつ長時間蓄積した。さらに病理組織学的検討結果から投与後24時間目頃より、後部マルピーギ管の病変が明らかとなった。昆虫の後部マルピーギ管は、哺乳動物の腎臓の近位尿細管に相当する部位であり、streptothricin 抗生物質が昆虫に対しても哺乳動物と同じ排泄機能を有する部位に障害を与えることは興味深い。また生化学的検討結果から、昆虫の最終窒素代謝産物である尿酸の値が血中ならびに糞中において投与後24時間目頃より上昇した。以上の事実より、遅延性殺虫活性の作用機序が強いマルピーギ管障害であることとその発現時間が投与後24時間目頃であるという結論に達した。

以上の結果、streptothricin 抗生物質の哺乳動物における生体内での遅延性毒性の発現時間は、投与後48時間目頃であるということが明らかになった。さらに streptothricin 抗生物質は広領域生理活性を有し、そのうち殺虫活性に関しては streptolidine 部分が重要な役割を演じていることが明らかとなった。また遅延性殺虫活性の原因は後部マルピーギ管における障害であることを明らかにした。このように streptothricin 抗生物質が哺乳動物と昆虫といった生理学的、形態学的ならびに生化学的にまったく異なる生物に対して、同じ排泄器官に障害を示すということは興味ある知見である。

## 論文の審査結果の要旨

Streptothricin 抗生物質の哺乳動物に対する遅延性毒性の発現機序を解明し、とくに生体内での発現時間を明らかにした。さらに streptothricin 抗生物質の新しい生理活性とくに殺虫活性は racemomycin-D に強く、その殺虫活性と化学構造の関連性について streptolidine 部分が重要な役割を演じていることならびに  $\beta$ -lysine の数の増加が活性を増強させることを明らかにした。そしてその発現機序はカイコ5令幼虫を用いその後部マルピーギ管障害にあることを明らかにした。よって薬学博士としての価値ある論文と認める。