

Title	微生物によるリトコール酸からコレステロール系胆石溶解剤の生産
Author(s)	Songsri, Kulprecha
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35407">https://hdl.handle.net/11094/35407</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">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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	ソンシー SONGSRI	クンプリチヤ KULPRECHA	氏名
学位の種類	工	学	博士
学位記番号	第	7354	号
学位授与の日付	昭和61年5月23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	微生物によるリトコール酸からコレステロール系胆石溶解剤の生産		
論文審査委員	(主査)		
	教授	田口	久治
	教授	合葉	修一
	教授	山田	靖宙
	教授	大嶋	泰治
	教授	岡田	弘輔

### 論文内容の要旨

本論文はコレステロール系胆石溶解剤を微生物の変換反応によって生産することを目的とし、リトコール酸を基質としたウルソデオキシコール酸および新規胆汁酸である $3\alpha, 15\beta$ -ジヒドロキシ- $5\beta$ -コラン酸の微生物生産について研究した結果をまとめたものであり、緒論、本文4章と結論からなっている。

緒論では、ステロイド化合物の微生物変換に関する従来の研究、胆石溶解剤のケノデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸の薬効ならびに本研究の目的と概要を述べている。

第1章では、リトコール酸をウルソデオキシコール酸に変換する微生物を探索し、菌株および生産物を同定した結果、*Fusarium equiseti* M41がオートミルを炭素源とする培地で培養112時間後に収率35%で、 $0.35\text{g}/1$ のウルソデオキシコール酸を生産することを示している。

第2章では、*F. equiseti* M41によるウルソデオキシコール酸生産用培地の組成を決定するとともに、休止菌体を用いてリトコール酸の $7\beta$ 位水酸化活性に与える温度、pH、溶存酸素濃度などの影響を明らかにし、これを基礎として培養条件を改良している。その結果、96時間の培養で $1.2\text{g}/1$ のウルソデオキシコール酸が生産された。更に難溶性基質であるリトコール酸と菌体の疎水結合がウルソデオキシコール酸の生産を律速していることを明白にし、培養中における基質添加が生産向上に有効なことを示している。

第3章ではタイの土壌から分離し *Cunninghamella blakesleeana* と同定した S T22株がリトコール酸を基質として新規胆汁酸を生成することを見だし、2次元核磁気共鳴分析などによってこの生成物が $3\alpha, 15\beta$ -ジヒドロキシ- $5\beta$ -コラン酸であることを明らかにしている。また、この新規胆汁酸は

*in vitro*でウルソデオキシコール酸とほぼ等しいコレステロールの溶解能を有することを示している。

第4章では*C. blakesleeana* ST22による3 $\alpha$ , 15 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸生産の培養条件を詳細に検討し、デキストリンを炭素源、L-アスパラギンを窒素源とし、初発濃度0.1%のリトコール酸を含む培地を用い、2%のジメチルスルホキシドと0.1%のリトコール酸を途中添加することによって、培養84時間で1.2g/lの3 $\alpha$ , 15 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸が生産されることを示している。

結論では、本研究で得られた知見を総括している。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は、コレステロール系胆石溶解剤の微生物生産に関する基礎的研究である。即ち本邦およびタイの土壌からそれぞれ新しく分離した微生物による生産条件の検討を行うとともに、難溶性物質である胆汁酸の微生物変換機構について詳細な検討を加えたものであり、主たる成果を要約すると次の通りである。

- 1) 現在化学的変換法で製造されているコレステロール系胆石溶解剤であるウルソデオキシコール酸を、*Fusarium equiseti* M41を用いる微生物的変換法で効率よく生産しうる方法を示している。
- 2) リトコール酸からウルソデオキシコール酸への変換において、基質を溶解度以上の高い濃度に保つことによって短時間に著量の生産物を蓄積せしめうることを示すと同時に、リトコール酸の微生物変換について機構的検討を行い、難溶性基質であるリトコール酸と細胞の疎水結合が変換速度を高める要因であることを明らかにしている。
- 3) 新規胆汁酸3 $\alpha$ , 15 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸が*Cunninghamella blakesleeana* ST22によりリトコール酸から得られることを見だし、同物質がウルソデオキシコール酸とほぼ等しいコレステロール系胆石溶解能を有することを示している。
- 4) 3 $\alpha$ , 15 $\beta$ -ジヒドロキシ-5 $\beta$ -コラン酸の生産条件の検討を行い、溶媒であるジメチルスルホキシドが顕著な変換反応の促進効果を示すことを認めている。

以上の成果は、難溶性基質リトコール酸を用いるコレステロール系胆石溶解剤の微生物生産に関して多くの基礎的知見を与えており、応用微生物学ならびに培養工学の分野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。