



Title	新規抗腫瘍抗生物質グライドバクチンに関する研究
Author(s)	岡, 正久
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36701
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

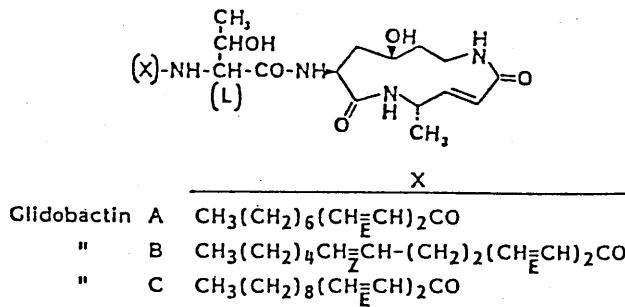
氏名・(本籍)	岡	まさ	ひさ
学位の種類	薬学	博	士
学位記番号	第	8434	号
学位授与の日付	平成元年	1月	26日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
学位論文題目	新規抗腫瘍抗生物質グライドバクチンに関する研究		
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造	(副査) 教授 北川 獄 教授 富田 研一 教授 枝井雅一郎	

論文内容の要旨

ペニシリンの実用化以来、約40年を経過している。この間、抗生物質の探索は創薬という意味において、最も注目されてきた分野の一つであり、事実、カナマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン類など、多くの薬が開発してきた。菌の生産する物質の探索は、ただ単に病原菌を対象とするばかりではなく、細胞毒性さらには各種の生体反応に関係する酵素などまで対象とするようになってきている。

これらの生理活性物質を探索する過程でギリシャの土壌サンプルより分離した細菌 *Polyangium brachysporum* K481-B101 (ATCC 53080) が抗真菌活性を有する物質を生産している事を見いだした。本菌を大豆粉を主成分とする培地で28°C、40時間培養し、その培養液より、BuOHにて活性物質を抽出し、シリカゲル、及び逆層系シリカゲルクロマトグラフィーで分離精製し、glidobactin A ; Mp. 259–261°C, EI-MS m/z 520(M⁺), λ_{max} 261nm (MeOH), ν (KBr) 3300, 1630, 1540cm⁻¹, C₂₇H₄₄N₄O₆, glidobactin B ; C₂₉H₄₆N₄O₆ 及び glidobactin C ; C₂₉H₄₈N₄O₆ の三成分を単離した。これらの化学性状及び¹H-NMR, ¹³C-NMR スペクトル等の解析より glidobactin は新規アシルペプタイドであることが示唆された。Glidobactin は広範囲な真菌の生育を阻害したが、グラム陽性、陰性菌には活性を示さなかった。又、各種実験腫瘍 (B16 melanoma, HCT116 carcinoma 等) に強い殺細胞作用を有し、その作用は従来の抗腫瘍剤と異なり蛋白合成阻害である事が判った。それらは P388 マウス白血病に対し顕著な抗腫瘍活性を示した (最小有効投与量, 0.063mg/kg, 最大T/C値 228%)。構造研究は主成分である glidobactin A について主に行なった。その塩酸水解により、二種類の特異アミノ酸 (4(S)-amino-2(E)-pentenoic acid, erythro-4-hydroxy-L-lysine) と, L-

threonine 及び 2(E), 4(E)-dodecadienoic acid から成る事が示された。次いでパパインを用いる酵素分解により 2(E), 4(E)-dodecadienoylthreonine 及び前記の二種の特異アミノ酸より成る12員環アミンが単離され、それらの構造を明らかにした。以上の結果から glidobactin A の全構造を下図の様に決定した。更にこの構造は 4(S)-amino-2(E)-pentenoic acid を出発原料とし erythro-4-hydroxy-L-lysine, L-threonine つぎに脂肪酸を縮合させた直鎖ペプチドを閉環して glidobactin A を全合成する事により確認した。二次元相関 $^1\text{H}-^1\text{H}$ 及び $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ -NMR スペクトルもこの構造をよく支持した。Glidobactin B 及び C の構造はマススペクトルを A 成分と比較検討する事等により決定した。



Polyangium brachysporum K481-B101 の通常の培地における培養では 2, 4-dodecadienoic acid をアシル側鎖に有する A 成分が主として生産され、側鎖の異なる B 及び C 成分は微量に生産されるにすぎない。そこで、培地改良により微量成分を選択的に蓄積させる事を試みた。可溶性デンプン、てんさい糖蜜、大豆粉及び CaCO_3 よりなる基本培地に種々の成分を加えた液体培地を調製した。これらの培地中で K481-B101 株を 28°C で回転振とう培養した。基本培地にオレイン酸を主成分とするオリーブ油等を添加することにより、C 成分の生産量が選択的に増加した。同様に、リノール酸を豊富に含む大豆等の油脂類は、B 成分の選択的蓄積を可能とした。一方、ステアリン酸に富む水素化植物油の添加は生産量を増大させたが、成分比には影響しなかった。さらにその結果より、ステアリン酸メチルエステル、リノール酸メチルエステル及びオレイン酸メチルエステルを添加すると、それぞれ A, B 及び C 成分の生産量を増大させる事を見いだした。これは、適当な脂肪酸を培地に添加する事により微生物的に glidobactin を修飾出来る事を示している。

つぎに、glidobactin の特異な構造及び強い活性に興味を持ち、より治療係数の高い抗腫瘍剤または、より低毒性の抗真菌剤の開発、さらに、水溶性誘導体の調製を目的とし類縁体の合成研究を行った。まず、類縁体調製の為に必要な中間体、glidobactamine (defattyacyl-glidobactin) を glidobactin A より効率よく得る方法を見いだした。即ち、glidobactin A 脂肪酸部分を選択的に加水分解する酵素を生産する細菌 (UCD-258) を見いだし、これと glidobactin A を接触させ glidobactamine を遊離させた。このようにして得た glidobactamine 及び、glidobamine (defattyacylthreonyl-glidobactin) を用い glidobactin の脂肪酸部分、threonine 部分の変換体、さらに、12員環部分の還元体を調製した。これらの抗真菌、細胞毒性及び P388 担癌マウスに対する延命率を調べこれらの構造活性相関を明らかにした。これらの類縁体より、抗腫瘍剤として天然物の glidobactin A, B, C を越す化合物 (dodecanoyl

-glidobactamine 及び tetradecanoyl-glidobactamine) を得た。これらの化合物は、現在開発検討中である。

論文の審査結果の要旨

創薬を目的として抗生素質の探索は最も盛んに研究されてきた分野の1つで、最近は抗菌活性だけでなく、抗腫瘍剤として注目を集めている。

本論文はギリシャの土壌サンプルより分離した細菌 *polyangium brachysporum* が産生する抗真菌活性を有する物質 glidobactin A, B, C, F 及び G の構造を決定し、特に A の全合成も行った。また生産培地を検討し、B および C の生産性の向上に成功し、さらに A の類縁体を種々検討し、天然物より優れた抗腫瘍活性を有する化合物を合成した。

以上の成果を薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。