



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | キチナーゼ阻害物質アロサミジンの生合成に関する研究                                                                                                                                                                                                                                            |
| Author(s)    | 周, 澤揚                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 1993, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/38188">https://hdl.handle.net/11094/38188</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           | しゅう 周                                                                                                      | たく 澤 | よう 揚 |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (工 学)                                                                                                  |      |      |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 0 7 2 4 号                                                                                              |      |      |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 5 年 3 月 25 日                                                                                            |      |      |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>工学研究科醗酵工学専攻                                                                            |      |      |
| 学 位 論 文 名     | キチナーゼ阻害物質アロサミジンの生合成に関する研究                                                                                  |      |      |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 山田 靖宙                                                                                          |      |      |
|               | (副査)<br>教 授 大嶋 泰治    教 授 高野 光男    教 授 吉田 敏臣<br>教 授 菅 健一    教 授 今中 忠行    教 授 新名 惇彦<br>教 授 卜部 格    教 授 二井 将光 |      |      |

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、放線菌の生産するキチナーゼ阻害物質アロサミジンの生合成についての研究成果を記述したもので、本論文第 1 部は 4 章よりなり生物有機化学的手法を用いてアロサミジン生合成経路を明らかにした経過を述べている。第 2 部ではアロサミジン生産菌が生産するキチナーゼについて論じている。

第 1 部第 1 章では、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$  の二重あるいは三重ラベルの前駆体を調製し、その取り込み実験によりアロサミジンを構成する炭素と窒素原子の由来を明らかにしている。

第 2 章では、アロサミジン生産菌の代謝産物中に、新規なアロサミジン類縁化合物ジデメチルアロサミジンを見だしその単離、構造決定及び生理活性について述べている。

第 3 章では、ジデメチルアロサミジン、デメチルアロサミジン、及び関連化合物の  $^{14}\text{C}$  ラベル体を用いた変換実験を試み、デメチルアロサミジンはアロサミジン生合成中間体であるが、ジデメチルアロサミジンはその中間体でないことを明らかにしている。また、アロサミジン類の開環物質はアロサミジンに変換されないことを指摘している。

第 4 章では、種々の  $^3\text{H}$  ラベル前駆体を用いてアロサミジン分子を構成する新規アミノ単糖であるアロサミンとシクロペンタン環の生成機構について検討している。その結果、アロサミジンのシクロペンタン環は新しいサイクリトール生合成機構、即ち、グルコサミンの 6-アルデヒド体で 5 位が活性化され、1 位のアルデヒド基とアルドール縮合して生成する機構を提案している。また、アロサミンの生合成については、グルコサミン型からアロサミン型化合物への 3 位水酸基反転の過程で、その水素原子が保持されたことより、 $\text{NAD}^+$  結合型のエピメラーゼにより触媒される機構を提案している。

第 2 部では、アロサミジン生合成研究の延長として、アロサミジン生産菌が同時にキチナーゼを生産していることに着目し、アロサミジン生産とキチナーゼ生産の生理的関連を探索する端緒として、アロサミジン生産菌の生産するキチナーゼの精製を行った結果を記載している。アロサミジン生産菌は培養初期にはアロサミジン感受性キチナーゼを後期には非感受性キチナーゼを主として生産していることを指摘している。また、この 2 種類のキチナーゼの反応性の差異も明らかにしている。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、放線菌の生産するキチナーゼ阻害剤アロサミジンの生合成に関するものである。キチンは昆虫等節足動物、糸状菌と酵母に存在する多糖であり、これを分解する酵素、キチナーゼは上記生物にとって重要な生理的役割を有している。アロサミジン類は放線菌より分離された現在唯一のキチナーゼ阻害剤であり、殺虫剤、抗真菌剤開発上その母核として有望な物質である。アロサミジンは新規アミノ糖アロサミン2分子とオキサゾリン環と融合した5員環サイクリトール、アロサミゾリン1分子を含むユニークな擬似三糖骨格を持っている。本論文はその生合成研究をまとめたものであり、その主な成果を要約すると次の通りである。

- (1)  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  の2重あるいは3重ラベルの前駆体の取り込み実験を行い、アロサミジンを構造する炭素と窒素原子の由来を明らかにした。
- (2) アロサミジン生産菌代謝生産物中に新規アロサミジン類縁体ジデメチルアロサミジンを見だし、その単離、構造決定を行い、生理活性を明らかにした。
- (3) ジデメチルアロサミジン、アロサミジンのオキサゾリン開環化合物はアロサミジンの生合成中間体ではなく、デメチルアロサミジンが前駆体であることを明かにした。
- (4) 種々の $^3\text{H}$ ラベル前駆体物質を用いてアロサミジンの構成アミノ糖であるアロサミンと5員環サイクリトール、アロサミゾリンの生成機構を明らかにした。グルコサミンの3位の水酸基が反転してアロサミンに変換されるエピメラーゼ触媒反応において、水酸基つけねの水素原子は保持されることから $\text{NAD}^+$ 結合型エピメラーゼの関与が明らかになった。また、5員環サイクリトールはグルコサミンの6-アルデヒド体のアルドール型縮合による機構で生成する可能性を示した。
- (5) アロサミジン生産菌がアロサミジン感受性及び非感受性の2種類のキチナーゼを生産していることを見だし、両酵素の性質を明らかにした。

以上のように、本論文は放線菌の生産する新規生理活性物質アロサミジンの生合成経路を明らかにしたものであり、その大量生産及び生産菌における生理的役割の解明に役立つ多くの知見を得ている。これらの成果は微生物化学、応用生物工学の発展に寄与するところが大い。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。