

|              |  |
|--------------|--|
| Title        | 細菌の生産する新規ペプチドグリカン合成阻害抗生物質に関する研究  |
| Author(s)    | 片山, 望  |
| Citation     | 大阪大学, 1993, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/38514">https://hdl.handle.net/11094/38514</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"〉大阪大学の博士論文について〈/a〉</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         | かた<br>片                         | やま<br>山   | のぞみ<br>望          |
| 博士の専攻分野の名称 | 博                               | 士         | (工 学)             |
| 学位記番号      | 第                               | 1 0 8 3 9 | 号                 |
| 学位授与年月日    | 平成                              | 5 年       | 5 月 27 日          |
| 学位授与の要件    | 学位規則第4条第2項該当                    |           |                   |
| 学位論文名      | 細菌の生産する新規ペプチドグリカン合成阻害抗生物質に関する研究 |           |                   |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授                      | 山田 靖宙     |                   |
|            | 教授                              | 吉田 敏臣     | 教授 大嶋 泰治 教授 新名 惇彦 |
|            | 教授                              | 卜部 格      | 教授 菅 健一 教授 高野 光男  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、細菌の生産するペプチドグリカン合成阻害抗生物質の探索研究に関するものであり、探索方法の設定と、設定した探索方法を用いて発見した新規化合物の生産菌の性質および生物活性に関する研究をまとめたものである。

緒論では、本研究の背景をなす知見を概説し、本論文の目的とその概要について述べている。

第1章では、ペプチドグリカン合成阻害構成物質の探索方法の設定と探索結果について述べている。その探索方法を用いて、セファバシン、ホルマジシン、TAN-850及びラクティビシンと命名した化合物を始めとして、数多くの新規化合物を発見したことから、設定した探索方法が優れていることを実証している。

第2章では、新規セフェム抗生物質セファバシンの生産菌の性状と生物活性について述べている。生産菌を新菌種と同定し、セフェム骨格の7 $\alpha$ -ホルミルアミノ置換基が $\beta$ -ラクタマーゼ抵抗性および阻害活性をもたらすことを明らかにしている。

第3章では、新規単環性 $\beta$ -ラクタム抗生物質ホルマジシンおよびTAN-850の生産菌の性状と生物活性について述べている。単環性 $\beta$ -ラクタム環の3 $\alpha$ -ホルミルアミノ置換基が $\beta$ -ラクタマーゼ抵抗性をもたらし、3位側鎖の違いで $\beta$ -ラクタマーゼ抵抗性及び阻害活性が変化する場合があることを明らかにしている。

第4章では、新規抗生物質ラクティビシンの生産菌の性状と生物活性について述べている。ラクティビシンは、 $\beta$ -ラクタム環を持たないにもかかわらず、 $\beta$ -ラクタム抗生物質に特有のものと考えられていた性質を示したことから、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の示す作用の発現には必ずしも $\beta$ -ラクタム構造が必要でないことを明らかにしている。

総括では、本研究で得られた結果をまとめて述べている。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、細菌の生産するペプチドグリカン合成阻害抗生物質の探索研究に関するものであり、探索方法の設定と、

設定した方法を用いて発見した新規化合物の生産菌の性質および生物活性に関する研究をまとめたものであって、その主な成果を要約すると次のとおりである。

- (1) 抗生物質生産菌の検出感度の高いクロスオーバーレイ法と命名した探索方法を考案し、新規セフェム抗生物質セファバシン、新規単環性 $\beta$ -ラクタム抗生物質ホルマジシン、TAN-850および新規抗生物質ラクティビシンを見いだしている。
- (2) (1)で見いだした新規抗生物質の生産菌を新菌種と同一している。さらに、セファバシン、ホルマジシン、TAN-850の $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性および阻害活性を測定し、セフェム骨格の7位および単環性 $\beta$ -ラクタムの3位ホルミルアミノ基は $\beta$ -ラクタム環の $\beta$ -ラクタマーゼ安定性を向上させる優れた置換基であり、 $\beta$ -ラクタム環から離れた側鎖の構造によっても安定性および阻害活性が変化することを見いだしている。
- (3) (1)で見いだした新規抗生物質ラクティビシンの作用機作を検討し、本化合物は $\beta$ -ラクタム構造を持たないにもかかわらず $\beta$ -ラクタム抗生物質と同じ作用機作により抗菌活性を示していることを明らかにし、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の示す作用の発現には必ずしも $\beta$ -ラクタム還の存在が必要でないことを示している。

以上のように、本論文は、優れたペプチドグリカン合成阻害抗生物質の探索系を開発するとともに、これを用いて発見した新規化合物から数多くの知見を得ており、その成果は、応用生物工学の発展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。