

Title	抗生物質ビフェノマイシンAに関する研究
Author(s)	江崎, 正美
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39299">https://hdl.handle.net/11094/39299</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"〉</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">〈/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	え 江 ざき 崎 まさ 正 み 美
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 工 学 )
学位記番号	第 1 1 6 4 6 号
学位授与年月日	平成 7 年 1 月 2 5 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	抗生物質ビフェノマイシンAに関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 大嶋 泰治 教授 卜部 格 教授 山田 靖宙 教授 今中 忠行 教授 塩谷 捨明

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、グラム陽性細菌に有効な新しい抗生物質を探索することを目的として、混合培養法による研究を行い、新規ペプチド抗生物質を発見した一連の研究結果をまとめたもので、序論、本文4章および総括と展望から構成している。

序論では、抗生物質探索に関する研究の現状と本論文の目的、意義ならびに構成について述べている。

第1章では、混合培養法による抗生物質探索の概要と、その結果選別された3種類の抗生物質について述べ、それらの内2物質が既知の抗生物質であり、残る1物質がビフェノマイシンAと命名した新規ペプチド抗生物質であることを明らかにしている。

第2章では、ビフェノマイシンAの生産菌であるNo. 43708株および混合菌No. 1928株について菌学的分類を行い、それぞれを *Streptomyces griseorubiginosus* および *Pseudomonas maltophilia* と同定している。さらに両菌株の混合培養によるビフェノマイシンAの産生、培養液からのビフェノマイシンAおよび類似物質ビフェノマイシンBの単離精製およびそれらの物理化学的、生物学的性質について述べ、ビフェノマイシンAがグラム陽性細菌に対し強力な抗菌活性を示し、マウスを用いた感染モデルにおいて優れた感染防御効果を示すことを明らかにしている。

第3章では、No. 43708株はビフェノマイシンAの前駆体であるビフェノマイシンC および D を産出しており、No. 1928株は前駆体ビフェノマイシンC をビフェノマイシンA に変換するペプチダーゼ活性を有することを示し、混合培養によるビフェノマイシンA 産生の促進効果は、この酵素的変換によるものであることを示している。

第4章では、ビフェノマイシンA は NMR 解析と酸加水分解物の部分構造の解析により、15員環の中にビフェニル部分を含む特異な環状ペプチド構造を有すること、ビフェノマイシンB はビフェノマイシンA からの還元反応、ビフェノマイシンC および D はビフェノマイシンA からの合成により化学構造を決定し、いずれも基本骨格としてビフェノマイシンA と同じ環状構造を有することを明らかにしている。

総括と展望では、上記の結果をとりまとめ、混合培養法による生産菌の選抜法およびビフェノマイシンA の臨床的応用についての展望を述べている。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は新しい抗生物質を求めて、混合培養法による探索研究を行い、グラム陽性細菌に対する強力な抗菌活性と、マウスを用いた感染モデルにおいて優れた感染防御効果を示す、新規な環状構造を有するペプチド抗生物質を発見した一連の研究結果をまとめたもので、主な成果は次のとおりである。

- (1) 約10,000株のホスト菌と40株の相手株の間で約40,000組み合わせの混合培養を行い、3組み合わせからそれぞれ異なる抗生物質を産生する系を見だし、その内の1組がグラム陽性細菌に対し強力な抗菌活性を示し、マウスにおいて優れた感染防御効果を示す新規なペプチド抗生物質ビフェノマイシンAを産生することを見いだしている。
- (2) ビフェノマイシンAの生産株を *Streptomyces griseorubiginosus* と同定し、その生産性を促進する相手株を *Pseudomonas maltophilia* と同定している。
- (3) 両株についての純粋培養および混合培養の解析から、*S. griseorubiginosus* 株はビフェノマイシンAの前駆体であるビフェノマイシンCおよびDを産生しており、*P. maltophilia* 株はビフェノマイシンCをビフェノマイシンAに変換するペプチダーゼ活性を有することを示し、混合培養によるビフェノマイシンAの高度な生産性は、この酵素的変換によることを明らかにしている。
- (4) ビフェノマイシンAのNMRによる解析およびその酸加水分解物についての構造解析により、本抗生物質が15員環の中にビフェニル基を含む特異な環状ペプチド構造を有することを明らかにしている。さらにビフェノマイシンBはビフェノマイシンAからの還元反応により、ビフェノマイシンCおよびDはビフェノマイシンAからの合成反応によりその構造を決定し、いずれもビフェノマイシンAと同じ環状構造をもつことを明らかにしている。

以上のように、本論文は混合培養法による抗生物質の探索法を提案し、細菌、特にグラム陽性細菌に対して優れた抗菌性を示す新規抗生物質ビフェノマイシンAを発見し、本物質が特異な環状構造を有するペプチドであることを明らかにしており、抗生物質工業と発酵生産技術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。