

氏名 岡崎尚夫
おかざきたかお
 学位の種類 農学博士
 学位記番号 論農博第785号
 学位授与の日付 昭和54年3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 STUDIES ON MARINE ACTINOMYCETES AND
 THEIR ANTIBIOTIC SUBSTANCES
 (海洋放線菌およびその生産する抗生物質に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 門田 元 教授 山田秀明 教授 池田静徳

論文内容の要旨

放線菌には有用な抗生物質を生産するものが多く、抗生物質の探索源として注目されている微生物であるが、今までに取扱われてきた菌株の大部分は土壌から分離されたものであって、海洋起源のものについてはほとんど研究が行われていない。

微生物の生活の場としての海洋の環境条件は土壌のそれとは著しく異っているので、海洋における放線菌の生態やその生理・代謝等は土壌の場合とは異なるものと考えられ、またその生産する抗生物質も土壌放線菌のそれとは異なることが予想される。

本論文は、上記のような観点から海洋の放線菌及びその生産する抗生物質について行った研究の成果をとりまとめたもので、おもな内容は次の通りである。

まず日本周辺の広範囲な海域を対象として、海水及び海底堆積物中での放線菌の分布を調べ、陸地の影響の強い沿岸海域の堆積物表層にとくに菌数が多いこと等海洋中での放線菌の分布の特徴を明らかにした。また海域から分離した約2000株の放線菌について、増殖と環境との関係、塩濃度の変化に対する適応能、胞子の移動能等を土壌放線菌のそれと対比して検討し、生理的特性との関連において海洋放線菌と土壌放線菌との生態的関係を解明した。

次に、沿岸海底堆積物から分離した471菌株について分類・同定を行い、全菌株の75%が *Streptomyces* に、残りは *Chainia*, *Streptoverticillium*, *Actinoplanes*, *Micromonospora* 及び *Nocardia* に属することを見出し、海底堆積物中では、土壌中に比べて *Streptomyces* 属の比率が低いこと、*Chainia* 及び *Micromonospora* の比率が高いこと等を明らかにした。

さらに570株の海洋放線菌について抗生物質の生産能を調べ、その21.8%が抗菌物質を、20%が制がん物質を生産すること、及び通常培地中では抗生物質を生産しない菌株のいくつかは3%食塩添加低栄養培地または海藻抽出液添加培地等の特殊培地中では抗生物質を生産することを見出した。これらの抗生物質の中には既知の物質の他に、以下に述べる aplasmomycin 類や SS-228Y のような新物質が含まれてい

る。

相模湾の海底堆積物から分離した *Streptomyces griseus* SS-20 が上記の特殊培地中で生産する抗生物質を有機溶媒抽出及び各種クロマトグラフ処理によって精製し, aplasmomycin, aplasmomycin B 及び aplasmomycin C と命名した3種類の化合物を無色針状結晶として得た。それらの化学構造を元素分析, マススペクトル, 紫外吸収スペクトル, 赤外吸収スペクトル, pmr スペクトル, ^{13}C -nmr スペクトル, X線回折等によって調べた結果, 主産物である aplasmomycin は $\text{C}_{40}\text{H}_{60}\text{O}_{14}\text{BNa}$ なる分子式を有する硼素含有ポリエーテルイオノフォア抗生物質であり, 副産物である aplasmomycin B は monoacetylplasmomycin であり, aplasmomycin C は 9,9'-diacetylplasmomycin であることを明らかにした。これらの aplasmomycin 類は *Mycobacterium* 属等のグラム陽性細菌の他にマラリア原虫(*Plasmodium berghei*) 及び矮小条虫 (*Hymenolepsis nana*) に対しても強い活性を有しているが, その作用機構は生体膜における金属イオンの輸送に関係するものであることを見出した。

一方 SS-228Y は, 相模湾の海底堆積物から分離された *Chainia purpurogena* SS-228 が海藻抽出液添加培地中で生産する物質である。種々の方法を用いて精製し分析した結果, これは 4a, 12b-dihydro-4a, 8, 12b-trihydroxy-4-methylbenzanthracene-2, 7, 12 (1H)-trione なる化合物であると推定した。この物質はグラム陽性細菌に抗菌力を有する他, マウスの腹水がん (Ehrlich ascites tumor) に対して制がん作用を示し, また dopamine- β -hydroxylase を阻害することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

放線菌は抗生物質の探索源として注目されている微生物であるが, 今までに報告された菌株の多くは土壌から分離されたものであり, 海洋起源のものについてはほとんど研究されていない。また海洋中での放線菌の生態についての知見もまだきわめて乏しい。

本論文の著者はこれらの点に着目し, 日本周辺の広範囲な海域を対象として放線菌の生態を調べるとともに約2000株の海洋放線菌を純粋分離し, それらの分類, 生理及び抗生物質の生産について詳細な研究を行い, いくつかの注目すべき成果をあげている。

まず海水及び海底堆積物中での放線菌の分布の実態を明らかにしたうえで, 多数の分離菌株について, 増殖と環境条件との関係, 塩濃度の変化に対する適応能, 胞子の移動能等を土壌放線菌のそれと対比して検討し, 生理的特性との関連において海洋放線菌と土壌放線菌との生態的關係を解明した。

また471菌株について分類・同定を行い, 海底堆積物中では土壌中に比べて *Streptomyces* 属がやや少く, *Chainia* 属及び *Micromonospora* 属が多いこと等海洋中での放線菌マイクロフローラの特徴を明らかにした。

次に570株の分離菌について抗生物質の生産能を調べ, その21.8%が抗生物質を, 20%が制がん物質を生産することや, 通常培地中では抗生物質を生産しない菌株のいくつか, 3%食塩添加低栄養培地または海藻抽出液添加培地等の特殊培地中では抗生物質を生産することを見出した。これらの抗生物質の中には次に述べるようないくつかの新物質が含まれている。

すなわち, 相模湾の海底堆積物から分離した *Streptomyces griseus* SS-20 及び *Chainia purpurogena* SS-228 が上述の特殊培地中で生産する抗生物質を抽出, 精製して結晶化し, 種々の物理化学的分析法を用

いてその化学構造を詳細に検討した結果、前者の生産する主物質である aplasmomycin は $C_{40}H_{60}O_{14}BNa$ なる分子式を有する硼素含有ポリエーテルイオノフォア抗生物質であることを明らかにし、後者の生産する SS-228Y は 4a, 12b-dihydro-4a, 8, 12b-trihydroxy-4-methylbenzanthracene-2, 7, 12(1H)-trione であると推定した。生物活性試験の結果、前者は *Mycobacterium* 属等のグラム陽性細菌の他にマラリア原虫及び矮小条虫に対しても強い活性があり、後者はグラム陽性細菌に抗菌力を有する他にマウスの腹水がんに対して制がん作用を示し、また dopamine β -hydroxylase を阻害することを明らかにした。

以上のように本論文は海洋放線菌の生態及び生理に重要な新知見を加え、さらに有用抗生物質探索の新分野を開拓したもので、海洋微生物学及び抗生物質学の進歩に寄与するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。