

氏 名	松 島 日 出 夫 まつ しま ひ で お
学 位 の 種 類	工 学 博 士
学 位 記 番 号	論 工 博 第 1123 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 1 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	Structure and chemical modification of seldomycin 5 (セルドマイシン 5 の構造と化学修飾)

(主 査)
論文調査委員 教 授 松 浦 輝 男 教 授 庄 野 達 哉 教 授 吉 田 善 一

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、新しいアミノグリコシド抗生物質であるセルドマイシン 5 の化学構造の決定と化学修飾による抗菌作用の変化について研究した結果をまとめたもので、序論と本論 8 章および総括からなる。

序論では、本研究の背景としてのアミノグリコシド型抗生物質について特に耐性菌による不活性化に焦点を置いて概観し、化学修飾によって構造と活性の関係を明らかにすることの重要性を指摘している。

第 1 章では、*Streptomyces hofunensis* から単離された主抗生物質セルドマイシン 5 の化学構造が 4-O-[2, 6-ジアミノ-2, 4, 6-トリデオキシ- α -D-キシローヘキシピラノシル]-6-O-[2, 3-ジアミノ-2, 3-ジデオキシ-4-O-メチル- α -D-キシロピラノシル]-2-デオキシストレブタミンであることを分光分析と化学反応によって決定した。またセルドマイシン 5 の化学的分解によって新しいアミノ糖 2, 3-ジアミン-2, 3-ジデオキシ-4-O-メチル- α -D-キシロピラノシドを得た。さらに、セルドマイシン 5 およびその誘導体の CD および CMR スペクトル解析を行ない、立体構造を明らかにするとともに立体配座について論じている。

第 2 章から第 6 章ではセルドマイシン 5 の化学修飾と修飾物の構造と抗菌活性との関係について述べている。まず第 2 章では、ヘキサ-N-エトキシカルボニルセルドマイシン 5 やペンタ-N-エトキシカルボニル-3'-O-トシルセルドマイシン 5 を *o*-ニトロペンゼンスルホンクロリドと処理して 2', 3'-エピ環状カルバミン酸エステルに導き、このものの加水分解によって APH (アミノグリコシドリナーゼ) (3')-I を有する耐性菌に対して有効なる 3'-エピセルドマイシン 5 を合成した。

第 3 章では、セルドマイシン 5 のヘキサ-N-エトキシカルボニル-3'-O-トシル誘導体の NaBH₄ 還元を経て、5'-デオキシセルドマイシン 5, 2'-デアミノ-3'-エピアミノ-3'-デオキシセルドマイシン 5 および 2', 3'-エピイミノ-2'-デアミノ-3'-デオキシセルドマイシン 5 を合成した。これらのうち前二者は APH (3')-I やある種のアミノグリコシドアセチル基転移酵素 [AAC (2'), AAC (3)-I] をもつ耐性菌に有効であるが、後者のエピイミノ体は不活性であることを示した。

第 4 章では、セルドマイシン 5 の選択的アシル化で作った 6'-N-ペンジルオキシカルボニルセルドマイ

シン 5 の LiAlH_4 還元によって 6'-N-メチルセルドマイシン 5 を合成した。このものはセルドマイシン 5 に比してやゝ活性は低い、AAC (6')-IV をもつ菌株に対して活性であった。

第 5 章では、上記の 6'-N-ベンジルオキシカルボニルセルドマイシン 5 から出発して 1-N-(S)- α -ヒドロキシ- γ -アミノブチリルセルドマイシン 5 を合成した。この化合物は種々の菌に対して、他の各種のアミノグリコシド抗生物質の同じ誘導体の場合と同様の効果を示す。

第 6 章では、セルドマイシン 5 をエチルアミン中リチウムと処理することによって 4''-O-デメチルセルドマイシン 5 を合成した。この化合物は各種の菌に対してセルドマイシン 5 より強い抗菌力を示し、特に AAC (3)-I 酵素をもつ耐性菌に対して顕著な活性を示す。

第 7 章と第 8 章では、上記の研究中に派生した二三の問題について行なった研究成果について述べている。第 7 章では、 α -ヒドロキシ- β -N-ベンジルオキシカルボニルアミノ-DL-プロピオン酸を合成したが、この酸とそのナトリウム塩とが結晶性の 1 : 1 錯体を形成することを明らかにし、その構造について考察を加えている。

第 8 章では、アミノグリコシド抗生物質であるゲンタマイシン C_{1a} の 2'-N-メチル体を合成し、このものが AAC (2') 酵素を生成する菌株に対して活性であることを示した。

終りに、総括で以上の結果を簡単にまとめている。

論文審査の結果の要旨

ワックスマンによるストレプトマイシンの発見以来、カナマイシン等多数のアミノグリコシド抗生物質が見出され、実用化されてきた。しかしながらいわゆる耐性菌が産生するリン酸基あるいはアセチル基転移酵素によってこれらの抗生物質を不活性することが明らかになり、抗生物質の化学修飾により耐性菌に対して活性を持たせることが一つの重要な課題になっている。本論文の著者は新しいアミノグリコシド抗生物質であるセルドマイシン 5 について研究し、その化学構造を決定するとともに化学修飾と抗菌作用との関係についていくつかの知見を得ている。その成果の主なるものはつぎの 3 点にまとめられる。

1. *Streptomyces hofuensis* の主抗生物質であるセルドマイシン 5 の化学構造を各種分光学的方法と化学的方法を用いて決定し、この物質が 4-O-[2,6-ジアミノ-2,4,6-トリデオキシ- α -D-キシロヘキソピラノシル]-6-O-[2,3-ジアミノ-2,3-ジデオキシ-4-O-メチル- α -D-キシロピラノシル]-2-デオキシストレプタミンであることを示し、さらにその立体構造を明らかにした。

2. アミノグリコシド抗生物質に耐性をもつ菌に対して抗菌性を持たせるため、セルドマイシン 5 に種々の化学修飾を行ない、3'-エピセルドマイシン 5、5'-デオキシセルドマイシン 5、2'-デアミノ-3'-エピアミノ-3'-デオキシセルドマイシン 5、6'-N-メチルセルドマイシン 5、1-N-(S)- α -ヒドロキシ- γ -アミノブチリルセルドマイシン 5、4''-O-デメチルセルドマイシン 5 を合成した。これらの誘導体はアミノグリコシドリン酸基転移酵素またはアセチル基転移酵素をもつ耐性菌に対して抗菌性を示す。特に、セルドマイシン 5 からアジリジン中間体を経て合成した 2'-デアミノ-3'-エピアミノ-3'-デオキシ体への変換、および 4''-O-デメチル体への変換は、アミノグリコシド抗生物質の新しい型の化学修飾方法として今後の応用が期待されるものである。

3. セルドマイシン5の化学修飾の研究に関連して、 α -ヒドロキシ- β -N-ベンジルオキシカルボニルアミノ-DL-プロピオン酸とそのナトリウム塩が1:1の結晶性錯体を形成すること、また同じくアミノグリコシド抗生物質であるゲンタマイシン C_{1a}の化学修飾で得た 2'-N-メチルゲンタイマシン C_{1a}がある種の耐性菌に活性を示すことを見出した。

以上を要するに、本論文は新抗生物質セルドマイシン5の化学構造を明らかにし、その化学修飾と抗菌性との関連性について新しい知見を与えたもので、学術上、實際上寄与するところが少なくない。

よって、本論文を工学博士の学位論文として価値あるものと認める。