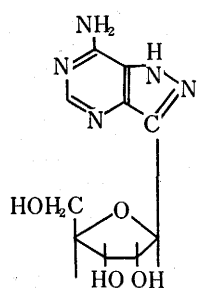


|         |                                                                                |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名     | 澤 力                                                                            |
|         | さわ つとむ                                                                         |
| 学位の種類   | 農 学 博 士                                                                        |
| 学位記番号   | 論 農 博 第 222 号                                                                  |
| 学位授与の日付 | 昭 和 44 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  | <b>BIOCHEMICAL STUDIES ON FORMYCINS PRODUCED BY <i>NOCARDIA INTERFORMA</i></b> |
|         | (ノカルジア・インテルホルマの生産するホルマイシンの生化学的研究)                                              |

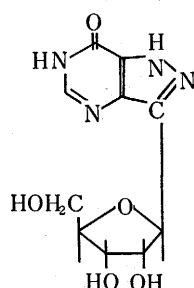
論文審査委員 (主 査) 教授 緒方浩一 教授 中 島 稔 教授 小野寺幸之進

### 論 文 内 容 の 要 旨

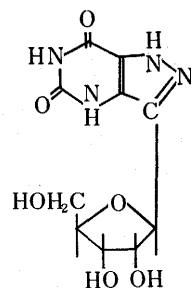
Formycin は *Nocardia interforma* の生産する purine riboside の analog であって、下図に示すような C-riboside 結合を有する抗生物質である。



Formycin A



Formycin B



Oxoformycin B

Adenosine の analog である Formycin A は *Mycobacterium* 607, *Xanthomonas oryzae*, virus および各種の実験ガンに有効であり, inosine の analog である Formycin B は *Xanthomonas oryzae* および virus にのみ有効である。

Xanthosine の analog である Oxoformycin B は生物活性を示さない。

本論文は Formycin 類の生産機序, 生産活性, 作用機作, 動物体内での代謝および動植物に対する毒性などに関する広範な生化学的研究をとりまとめたものである。

著者は *Nocardia interforma* における Formycin の相互転換の研究により, その生産機序が,

Precursor → Formycin B — monophosphate → Formycin A — monophosphate → Formycin A であることをつぎとめた。本菌は Formycin の生産と同時に coformycin という adenosine deaminase の作用を阻害する物質をも生産するので Formycin A の脱アミノが抑制される。醗酵末期に coformycin の消失とともに Formycin A は Formycin B に脱アミノされ, さらに酸化されて Oxoformycin B となること

を明らかにした。この酸化反応は xanthine oxidase の阻害剤である allopurinol によって阻害される。

さらに Formycin 類の生物活性および作用機作についてつぎの事実を明らかにした。すなわち、大腸菌に対しては Formycin A および B はともに無効であるが、Formycin A に少量の cofomycin を添加すると相乗効果があり、Formycin B ではこの現象は見られなかった。このことは Formycin A が脱アミノされて大腸菌に対する作用を失うことを示している。

また Formycin A は Ehrlich 腹水ガン細胞中で mono—, di—および triphosphate にリン酸化されるが、Formycin B はリン酸化されない。Formycin A のガン細胞抑制の有効体はこれらのリン酸化合物である。

*Xanthomonas oryzae* および virus に対する作用機作は Formycin A および B が同程度の作用を示すのでガン細胞に対する作用とは別の機作が推定される。その機作の一つとして、Formycin A および B の存在による nucleoside の細胞膜透過性阻止を認めている。

生体内の代謝機構については label した Formycin を使用して、動物体中で Formycin A は Formycin B となり、ついで Oxoformycin B となり代謝される事実を明確にした。

### 論文審査の結果の要旨

Formycin 類は *Nocardia interforma* の生産する抗生物質で Formycin A, B および Oxoformycin B の三成分よりなり、それぞれ、adenosine, inosine, xanthosine の analog である。

従来 purine nucleoside 系抗生物質として Angustmycin, Puromycin, Nucleocidin などが知られており、それらはすべて N—riboside 結合を有しているが、Formycin 類は C—riboside 結合を有する特異な抗生物質である。

本論文はこれら三成分の生物活性、生産機序、作用機作および生体内での代謝機構などについての詳細を明らかにしたものである。

特にその生産機序の最終段階として Formycin B—monophosphate →Formycin A—monophosphate →Formycin A→Formycin B→Oxoformycin B という系路を明らかにしたことは purine nucleoside の生合成との関連においても重要な知見である。また Formycin A が Ehrlich 腹水ガン細胞でリン酸化され、それが有効体であり、Formycin B はリン酸化されないので無効であることや *Xanthomonas oryzae* などに対してはガン細胞の場合とは別の作用機作で、nucleoside の細胞膜透過を阻止するという新しい事実を見出している。

さらに label した Formycin を使用して動物体内各臓器中の分布を明らかにするとともに Formycin A は Formycin B を経て Oxoformycin B となり代謝されことも明確にしている。

以上の研究内容は purine nucleoside の analog という特異な構造と関連して、抗生物質の生産機序、作用機作、代謝系路などについて重要な事実を明確にしたものであって、抗生物質の研究上新しい知見を加えたばかりでなく、核酸化学、微生物生理学上も貢献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。