

氏 名	小 延 鑑 一 こ のぶ かん いち
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 11 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 6 月 21 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	微生物におけるカナバニンとアルギニンの拮抗に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 鈴 木 友 二 教 授 富 田 真 雄 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

カナバニンは1929年故北川博士によってナタマメから発見されたアルギニンの構造類似体である。その生物学的活性は、1948年にはじめて Horowitz によってみとめられ、*Neurospora* の増殖においてアルギニンと拮抗することがみとめられた。ついで Snell, Volcani らは乳酸菌類で、Teas らは *Bacillus subtilis* でそれぞれ増殖時におけるカナバニンとアルギニンの拮抗をみとめているが、その作用機構に関しては立入った研究は全くなされいかなかった。鈴木、村岡らは *Escherichia coli* No.1, *Staphylococcus aureus* 209 P, *Sal. enteritidis* 1891 のほかに乳酸菌5種、*Sal. enteritidis* のチトルリン要求性変異株1種を用いて、カナバニンはアルギニンの生合成能をもつ菌にのみ強い抑制力を示して、アルギニンと非せり合的に拮抗し、アルギニンそのものを必須とする菌では抑制作用を示さないことを見出し、カナバニンはアルギニンの生合成を阻害する作用が強いとした。この結果は *Lactobacillus fermenti* 36, *Leuconostoc mesenteroides* P-60, *Streptococcus faecalis* R などの乳酸菌において Snell らの結果と相違していたが、鈴木、村岡らはその一因は Snell らの用いたカナバニンが不純な点にあると考えた。カナバニンがアルギニンの生合成能をもつ菌に強く作用するということは、カナバニンがアルギニン要求性のない微生物の細胞膜をも通過しえることを示すものである。鈴木、村岡らはいついで細胞内でのカナバニンの作用機構をしらべて、カナバニンはアルギノサクシナーゼによってカナバノコハク酸を生じ、その結果として増殖抑制作用を示すことを抽出酵素その他で明らかにした。

ここで疑問に思えるのは Horowitz らが *Neurospora* の親株でカナバニンとアルギニンのせり合的な拮抗をみとめたことで、このことはアルギニンのとり入れをカナバニンが阻害する可能性を示している。したがって著者はカナバニンの残された作用機構の面を明らかにし、鈴木、村岡らの研究に対する補足を行なうとともにカナバニンの作用の全貌を明かにしようとした。

まず著者は鈴木、村岡らの研究に関連して純粋なカナバニンを調製する研究を行ない、比較的簡易な新調製法で純粋なカナバニンを収量よくえることに成功した。ついでこのカナバニンを用いて *Neurospora*

crassa のアルギニン要求性、チトルリン要求性およびオルニチン要求性変異株に対する作用を検討し、3株ともカナバニンで増殖抑制を受けることをみとめた。この中のアルギニンそのものを要求する株での抑制をしらべ、アルギニンとせり合い的に拮抗していることをみとめ、このことはカナバニンがアルギニン細胞内へのとり入れを阻害するものと考えた。この現象がさらに他の微生物にも見られるものと考え、乳児のフン便よりアルギニン要求性の *Streptococcus* 属の乳酸菌を分離して、カナバニンに対する感受性をしらべた。分離した7株のうち6株はアルギニン必須であり、このうち1株はカナバニンで完全に増殖抑制を受け、拮抗比 1:200 でせり合い的拮抗を示すことをみとめた。ついで著者はカナバニンとアルギニンの拮抗を増殖のとき以外にも観察しようとして、*Neurospora* のアルギニン要求性の変異株の休止細胞を用いてアルギニンの細胞内へのとり入れに対するカナバニンの影響を直接アルギニンの培地からの減少を測定してしらべ、カナバニンはアルギニンの細胞内へのとり入れを阻害しつつ、みずからも細胞内に入りこむことをみとめた。また *Escherichia coli* No.1 のギ酸放水素酵素形成時にも、カナバニンは特異的にアルギニンと拮抗するのを観察することができた。

なお本研究に際し、著者はチトルリンまたはアルギニンで増殖でき、オルニチンでは増殖できない新しい乳酸菌を分離し、そのアミノ酸およびビタミン要求性をもしらべ、アミノ酸定量への本株の応用について研究した。

論文審査の結果の要旨

著者は純粋なカナバニンを調製する研究を行ない、比較的簡易な新調製法で純粋なカナバニンを収量よくえることに成功した。ついでこのカナバニンを用いて *Neurospora crassa* のアルギニン要求性、チトルリン要求性およびオルニチン要求性変異株に対する作用を検討し、3株ともカナバニンで増殖抑制を受けることをみとめた。このうちチトルリン要求性、オルニチン要求性の株では非せり合い的拮抗をみたが、アルギニンそのものを要求する株ではせり合い的拮抗をみとめ、カナバニンがアルギニンの細胞内へのとり入れを阻害するものと考えた。この現象がさらに他の微生物にも見られるものと考え、乳児のフン便よりアルギニン要求性の *Streptococcus* 属の乳酸菌を分離して、カナバニンに対する感受性をしらべた。分離した7株のうち6株はアルギニン必須であり、このうち1株はカナバニンで完全に増殖抑制を受け、拮抗比 1:200 でせり合い的拮抗を示すことをみとめた。ついで著者はカナバニンとアルギニンの拮抗を増殖のとき以外にも観察しようとして、*Neurospora* のアルギニン要求性の変異株の休止細胞を用いてアルギニンの細胞内へのとり入れに対するカナバニンの影響を、直接アルギニンの培地からの減少を測定してしらべ、カナバニンはアルギニンの細胞内へのとり入れを阻害しつつ、みずからも細胞内に入りこむことをみとめた。また *Escherichia coli* No.1 のギ酸放水素酵素形成時にも、カナバニンは特異的にアルギニンと拮抗することを観察することができた。

なお本研究に際し、著者はチトルリンまたはアルギニンで増殖でき、オルニチンでは増殖できない新しい乳酸菌を分離し、そのアミノ酸およびビタミン要求性をもしらべ、アミノ酸定量への本株の応用について研究した。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主 論文 公表 誌〕

薬学雑誌 第81巻（昭. 36）近刊号

〔参 考 論 文〕

1. アミノ酸拮抗物質の研究 第3報 *Lactobacillus arabinosus* におけるカナバニン及びアルギニンの拮抗について
（鈴木友二ほか1名と共著）
公表誌 薬学雑誌 第74巻（昭. 29）第5号
2. アミノ酸拮抗物質の研究 第4報 微生物のアルギニン要求性とカナバニンによる増殖抑制との関連について
（鈴木友二ほか1名と共著）
公表誌 薬学雑誌 第74巻（昭. 29）第5号
3. フェノール類の大腸菌に対する呼吸阻止作用
（鈴木友二ほか1名と共著）
公表誌 薬学雑誌 第74巻（昭. 29）第10号