

氏 名	大 橋 良 民
	おお はし よし たみ
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	論 農 博 第 511 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 5 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	<i>Streptomyces humidus</i> var. <i>antitumoris</i> の産生する 一新抗生物質 (YA-56) の構成成分に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 小野寺幸之進 教授 中 島 稔 教授 深 海 浩

論 文 内 容 の 要 旨

本論文の著者は1968年、台湾の土壤から分離した一放線菌 *Streptomyces humidus* var. *antitumoris* の培養ろ液から一新抗生物質を単離し、これに YA-56 と名づけた。この物質について、その構成成分を検索して、それらの構造を明らかにした成果をまとめたのが本研究である。

I. YA-56の精製とその性状

この抗生物質は種の担体を用いるクロマトグラフィーを組合せて精製すると、主成分として X と Y とに分れる。いずれも含銅化合物として緑色粉末状に単離され、硫化水素で処理すると白色粉末として得られる。生産量の高い X 成分は、分子式 $C_{55}H_{89}S_2O_{21} \cdot 3HCl$ を示し、分子量1,500 のグリコペプチドで、フレオマイシン、ブレオマイシンなどに近縁の物質である。

II. YA-56の構成アミノ酸および構成アミン

YA-56X 成分を 6 N HCl で封管中、20時間、105°C で加水分解を行ない、加水分解産物をイオン交換クロマトグラフィーにより11画分 (H-1 ~ H-10, HB-1) に分けた。いずれもニンヒドリン反応 陽性の結晶として得られた。

これらのうち H-2 ($C_9H_{12}N_4 \cdot 2HCl$), H-8 ($C_3H_8N_2O_2 \cdot HCl$), H-9 ($C_6H_9N_3O \cdot HCl$) は、それぞれ β -amino- β -(4-amino-6-carboxy-5-methyl-pyrimidine-2-yl)-propionic acid, L- β -amino-alanine, L-erythro- β -hydroxy-histidine と同定した。また、H-4 ($C_3H_7NO_2 \cdot HCl$) は pK'a, NMR より β -alanine であることを証明した。

H-1 の分子式は $C_5H_{11}NO_3$ を示し、物理的および化学的手法で検討の結果、この化合物は β -hydroxy L-valine であることを確定した。

H-5 と H-6 とは MS および NMR によって検討の結果、これらは互いに立体異性の関係にあることがわかり、それぞれ 2-(8'-amino-tetra-hydrofuryl-2'-yl)-propionic acid の cis 体と trans 体であることを決定した。なお、この化合物が YA-56 のペプチド鎖中に存在する様式については、

NMR による検討の結果、4-amino-3, 6-dihydroxy-2-methyl-hexanoic acid の形で存在するものと推定した。

つぎに YA-56X の酸加水分解液の酸性抽出液から HA-7 を単離し、これをメチルエステルに導いて、IR, UV, NMR, MS などによって検討した結果、HA-7 は 2-aminoethyl-4²-thiazoline-4-yl-thiazole-4-carboxylic acid と確定した。これはブレオマイシンのクロモホアールと一致する。YA-56Y はアミノ酸成分として、X よりも 1 個多いアミノ酸 H-1' をもっている。これは分子式として $C_4H_9NO_3$ を示し、検討の結果、 γ -amino butyric acid と同定した。

HB-1 はアミン成分で、無色針状結晶 ($C_3H_9N_3 \cdot 2HCl$) として得られ、検討の結果、3-amino propionamidine であることを証明した。

Ⅲ. YA-56 の糖部分の構造

YA-56 をアンバーリスト 15 を触媒としてメタノリシスを行ない、得られたメチルグリコンドをアセチル化し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分画すると、6 画分 (S-I ~ S-VI) の糖が単離できた。S-II は主成分でシロップ状 ($[\alpha]_D^{23} + 35^\circ$) として得られ、NMR, MS および分子旋光度 ($+107^\circ$) より、methyl 2, 3, 4-tri-O-acetyl-6-deoxy- β -L-gulopyranoside と判定された。これはさらに合成によって確認した。S-III は S-II の anomer である。

S-IV は無色の結晶 ($C_{14}H_{21}NO_{16}$) で、IR, NMR, MS および標準品との比較によって methyl 2, 4, 6-tri-O-acetyl-3-O-carbamoyl- α -D-mannopyranoside と確定した。

S-V は無色の結晶 ($C_{25}H_{35}NO_{16}$, $[\alpha]_D^{21} + 40^\circ$) で、NMR, IR より 6-deoxy-L-gulose と 3-O-carbamoyl-D-mannose とからなる二糖体と推定された。また S-V からは S-II, S-III, S-IV が生成することがわかった。さらに NMR による検討によって S-V は methyl 2-O- (2, 4, 6-tri-O-acetyl-3-O-carbamoyl- α -D-mannopyranosyl) -3, 4-di-O-acetyl-6-deoxy-L-gulopyranoside と決定した。したがって YA-56 の構成糖は 2-O- (3-O-carbamoyl-D-mannosyl) -6-deoxy-L-gulose と結論される。S-VI は S-V の anomer である。

なお、著者は YA-56 の全構成成分についてフレオマイシン、ブレオマイシンと比較するとともに、生物活性についても検討している。

論文審査の結果の要旨

著者の単離した一新抗生物質 YA-56 は、近年発見されたフレオマイシン、ブレオマイシンなどと近縁のもので、グリコペプチドに属する物質である。これら一群の抗生物質は構成成分として数多くの化合物を含み、分子全体として複雑な構造をもっており、生物活性と構造との関連が注目されている。

著者は *Streptomyces humidus* var. *antitumoris* 培養液から 7 μ g/ml の収量で一新抗生物質を単離した。この物質はグラム陽性菌、グラム陰性菌、カビ類に対して強い発育阻止作用を示し、また、エールリッヒ腫瘍、ザルコーマ 180 腫瘍などに対しても強い増殖阻止作用を示した。この物質に対して YA56 と名づけ、これは X と Y との 2 成分から成ることを明らかにした。

YA-56X の構成成分を決定するため酸加水分解産物について検索を行なった結果、アミノ酸系および

アミン成分として、5種類のアミノ酸、1種類のアミン、および硫黄を含むクロモホアールから成ることを明らかにした。この構成成分の1つとして β -hydroxy-L-valine を見いだしたことは、天然界における例としては、これが初めてである。YA-56Y は X よりも γ -amino butyric acid を余分に含んでいる。

糖成分については YA-56 をメタノリシスし、さらにアセチル誘導体とし、カラムクロマトグラフィーによって6画分に分けた。それらがそれぞれ均質な画分であることを確認した後、物理的ならびに化学的あるいは合成的手法によって、それぞれを確認した。この途上で 6-deoxy-L-gulopyranoside (誘導体) の新合成法を開発している。こうして究極的に YA-56 の構成糖は 2-O- (3-O-carbamoyl-D-mannosyl) -6-deoxy-L-gulose であることを確定した。なおこれらの知見に基づいて YA-56 の構造を推定するとともに、フレオマイシン、ブレオマイシンの構成成分との異同を明らかにしている。

このように本研究は一新抗生物質を単離し、その全構成成分の構造を明らかにしたもので、生物有機化学の分野に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。