

氏 名	若 澤 正 わか ざわ ただし
学 位 の 種 類	農 学 博 士
学 位 記 番 号	論 農 博 第 1 2 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 12 月 18 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 Antibiotics Produced by <i>Streptomyces Kanamyceticus</i> (ストレプトミセス・カナミセティクス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 緒 方 浩 一 教 授 中 島 稔 教 授 三 井 哲 夫

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は *Streptomyces Kanamyceticus* の生産する抗生物質について化学的、微生物学的ならびに生物学的研究を行なった成果を12章にわたって論述したものである。

第1章では *St. kanamyceticus* の生産する Kanamycin (以下 Km と略述する) の研究について歴史的に考察し, Km は Kanamycin A, B, C, (以下 Km A, B, C と略述する) の3ケの類縁化合物よりなり, Km の主体は Km A でその研究は多いが Km B および Km C については研究が少なく, 臨床的に使用される抗生物質としてそれらの化学的, 微生物学的および生物学的研究の必要を述べている。

第2章および第3章では Km B を単離してその諸性質を明らかにするとともに Km B の分別定量法について述べている。Km の粗結晶からレジンクロマトグラフィーによって Km B を結晶状に得た。このものは Km A に比べると一般の細菌に対しては1~4 倍の静菌作用があるが, *Mycobacterium* に対しては1/2~1/4弱く, また毒性も聴力障害作用も高い。

Km B を 6N-HCl で40分間加水分解すると Km A は完全に抗菌力を失うが, Km B からは抗菌力のある部分分解物が得られる。この性質を利用して Km A および Km B の混合物中の Km B を定量するには Km A を標準として cup 法で定量して次式によって Km B を算出することができる。

$$\text{KmB}(\%) = \frac{n \times 20.5}{N} \times 100$$

n : 分解後の力価 (mcg/ml)

N : 分解前の力価 (mcg/ml)

この方法によって定量すると Km B の含量は培養液中では Km A の8~10%, Km. の粗結晶中では約2.0%である。

第4章では Km A 中に混入する Km B の許容量について検討した結果を述べている。前述のように Km B は Km A よりも聴力障害作用が高いので Km A 中に Km B を混合してそれぞれの組み合わせで6組の試料を調製してラットおよびモルモットを用いて聴力障害作用を検討した。Km B の混入割合

が5%以下の場合には Km A 単一の場合と聴力障害度に実験的にはまったく差を認めなかったが10~20%では Km A より高くなった。

第5章および第6章では Km C に関する研究結果を述べている。Km の結晶母液よりレジックロマトグラフィーによって Km C を単離した。その微生物に対する繁殖抑制作用は弱く、 $KmB > KmA > KmC$ の順序である。Km A, B, C 間の交叉耐性について *Escherichia coli* および *Micrococcus pyogenes var. aureus* を用いて検討し、いずれも交叉耐性があることを明らかにした。Km C を 6N-HCl で 100°C, 40分間加熱分解して得られる 2-aminogluco-pyranosyl deoxystreptamine はある程度の抗菌力をもっているが、この抗菌力は Fe^{++} によって著明な阻害を受け、またこのものは *E. coli* の休止細胞については 1000mcg/ml の濃度で基質酸化能に対して影響を示さないが、増殖細胞では glucose および succinate の酸化を阻害することを認めその作用機作の一部を解明した。

第7章では Km A, B, C の分解物の生理作用を明らかにした結果について述べている。著者が Km A, B, C を加水分解して単離した deoxystreptamine, 3-aminoglucose, N-acetyl-3-aminoglucose, methyl-3-aminoglucoside, N-N'-diacetyldeoxystreptamine, D-glucosamine や tetra-N-acetyl-kanamycin はいずれも微生物に対して抗菌力を示さず、また deoxystreptamine 以外はマウスに対する毒性も低く、さらに 3-aminoglucose は聴力障害作用が大であるが、このものの N-acetyl 誘導体および methylglucoside は聴力障害作用は見られなかった。

第8章および第9章では Km とその他の抗生物質との相乗作用および Km に対する金属イオンの作用に関する実験結果を述べている。Km A と臨床的に使用されている9種の抗生物質を併用し、比濁法によって微生物の繁殖抑制作用をみると、*M. pyogenes var. aureus* を被検菌とした場合には penicillin G, streptomycin, novobiocin, tetracycline, erythromycin などとそれぞれ相乗または相加作用を示し、*E. coli* を被検菌とした場合にはさらに gramicidin J, chloramphenicol および sarkomycin とともに相乗または相加作用がみられる。しかし fradiomycin (neomycin) との間にはいずれの被検菌でも相乗作用がないことは Km と fradiomycin の化学的構造および作用機作の類似性を示している。また Km の抗菌力価におよぼす16種類の金属塩の影響を検討したところ Fe^{++} の阻害が著明で Km の cup 定量法の際に生ずる力価の変動の原因は cup より溶出する微量の Fe^{++} のためで不銹鋼の cup を使用することによって力価の変動を避けられることが明らかとなった。

第10章および第11章では Km 誘導体の生物学的研究結果を述べている。Km-di-N-methanesulfonate の抗菌力は km と同様の力価を示すが、動物体内における分解はみられず、マウスに対する LD₅₀ は静脈注射で4倍以上である。さらに聴力障害作用も低下するので、このものは臨床的に応用する価値がある。また Km-hexamethaphosphate は動物に注射した場合血中濃度は長時間保たれ、Km が10時間で血中濃度零となる場合も同様な条件で48時間以上でもなお血液中に持続した。

第12章は総括である。

論文審査の結果の要旨

Kanamycin (以下 Km と略述する) は本邦で発見され広く臨床的に使用されている放線菌の生産する抗生物質である。放線菌では同一菌株がその培養液中に2種類以上の抗生物質を生産することが多い。

Streptomyces kanamyceticus も化学的構造の類似する3種類の抗生物質を同時に生産し、その主体は Km A であるが、Km B および Km C も含んでいる。Km B, C については従来その存在は指摘されているが、その詳細な性質については不明であった。臨床的に使用する場合これらの少量含まれる類縁化合物の諸性質を明らかにしないと諸種の困難を伴う。そのために著者は Km B および Km C の微生物学的、化学的、生物学的諸性質を Km A と比較しながら解明した。Km B は Km A よりも聴力障害作用が大きいことを指摘するとともに著者の確立した分別定量法によって Km 製剤中の Km B の含量を測定し、またその許容限度を示すことによって結核の治療のように長期にわたる投与を安全に可能ならしめた。また Km A, B, C の分解物および部分分解物についての化学的、生物学的性質は Km が生体内での分解を受ける場合を考慮すれば臨床的に使用される抗生物質としては特に究明しなければならない問題である。ここに得られた deoxystreptamine の毒性、3-aminoglucose の著明な聴力障害作用に関する成績は Km のみならず、その構造中に deoxystreptamine を骨格としてアミノ糖を含む fradiomycin, paromomycin などの動物に対する毒性発現機作に対して多くの示唆を与える問題が多い。

さらに実用上の見地から Km と現用抗生物質との微生物に対する相乗作用、金属塩の影響を明らかにした。また Km の誘導体とくに Km-methanesulfonate および Km-hexamethaphosphate の急性毒性、聴力障害作用の軽減および血中濃度の延滞作用を指摘したことは一連の塩基性、水溶性抗生物質である streptomycin, fradiomycin, paromomycin, catenulin などの将来の製剤の方向を示唆するものである。

以上のように著者の行なった研究結果は Km を臨床用抗生物質として発展せしめる上に大きな役割を果たしたのみならず、放線菌の生産する抗生物質の研究に対して学術上貢献するところ大である。

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。