

【217】

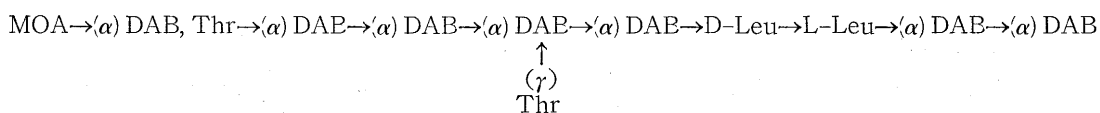
氏 名	藤 川 和 雄
	ふじ かわ かず お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 42 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 6 月 22 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	コリスチン及び類縁抗生物質の化学構造に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 鈴木友二 教授 井上博之 教授 山科郁男

論 文 内 容 の 要 旨

コリスチンはグラム陰性菌に有効なポリミキシン系の抗生物質で医薬品として実用に供されている。1957年、鈴木（謙）によって8個のアミノ酸（L-Thr 1, L-Leu 1, D-Leu 1, L-DAB (α , γ -diaminobutyric acid) 5) からなる環状ペプチドに1個の脂肪酸 MOA (6-methyloctanoic acid) のついた式が出されたが、これは Biserte らが1956年にポリミキシンBについて提出した式とよく似た構造であった。ポリミキシンBはそのうち、B₁ と B₂ に分けられ、最終的な結論はえられなかったが Hausmann は側鎖を持った環状構造であるとした。コリスチンの場合にも、従来の研究者が構造研究に用いた材料ではその純度に十分な吟味を加えられてなかったことから、著者はコリスチンの構造の再検討を行なった。

市販コリスチンを向流分配法で精製したところ、2つの成分A、Bに分かれたので、それぞれの構造を研究した。精製してえたコリスチンA、Bとも構成アミノ酸は L-Thr 2, L-Leu 1, D-Leu 1, L-DAB 6 で、脂肪酸としてはAでは MOA, B では IOA (isooctanoic acid) が各1分子含まれ、鈴木（謙）の結果とはアミノ酸組成の点ですでに相異していた。コリスチンAのアミノ酸配列順序をきめるべく酸部分水解法を行ない11種のペプチドをえたがその中の5種、MOA $\rightarrow$ (α) DAB, Thr $\rightarrow$ (α) DAB $\rightarrow$ (α) DAB(γ) $\leftarrow$ Thr, Thr $\rightarrow$ (γ) DAB $\rightarrow$ (α) DAB $\rightarrow$ D-Leu, D-Leu $\rightarrow$ L-Leu, L-Leu $\rightarrow$ (α) DAB $\rightarrow$ (α) DAB から下に示す部分構造が推定された。しかし MOA $\rightarrow$ DAB がこの部分構造中の2種の Thr 残基のどちらに結合するかが不明で、その結合の仕方では2種の式が考えられる。



コリスチンAの完全構造を決定すべくコリスチンAの酵素的水解を行ない、MOA $\rightarrow$ (α) DAB $\rightarrow$ Thr $\rightarrow$ (α) DABおよび遊離の α 位のアミノ基を持った cyclic hepta-peptide をえた。このことからコリスチンAの構造は、7個のアミノ酸からなる環状部分中の1個のDABの α 位のアミノ基と結合する側鎖を持つ

$$\begin{array}{ccccccc} & & & & & (\alpha)\text{L-DAB} \rightarrow \text{D-Leu} \rightarrow \text{L-Leu} & \\ & & & & & & \downarrow \\ \text{MOA} \rightarrow & (\alpha)\text{L-DAB} \rightarrow & \text{L-Thr} \rightarrow & (\alpha)\text{L-DAB} \rightarrow & (\alpha)\text{L-DAB} & & \\ & & & & \nearrow (\gamma) & & (\alpha) \\ & & & & \nwarrow & & \downarrow \\ & & & & \text{L-Thr} \leftarrow & \text{L-DAB}(\alpha) \leftarrow & \text{L-DAB} \end{array}$$

コリスチンと類似の構成成分を持つと考えられてきたものにサーキュリンがある。サーキュリンは Koffler らによってサーキュリン A, B に分けられ、A, B のいずれも 10 個のアミノ酸からなる環状ペプチドに 1 個の脂肪酸のついたものとされた。コリスチン A, B についての上の結果から著者は Koffler らの構造に疑問を持ち、*B. circulans* の培養でサーキュリン A を単離し、その構造を酸部分水解法と酵素的な水解法でえたペプチドから決定し、コリスチン A の L-Leu の位置に L-Ileu が置換されたものであることを明らかにした。

以上コリスチン A, B の構造を中心に研究をすすめ、サーキュリン A の構造をも決定し、従来疑問点のこされていたポリミキシン B₁ の構造をも解決した。

本論文はグラム陰性菌に有効で、医薬品としてすでに実用に供されている抗生物質コリスチンならびにそれに類縁の抗生物質の構造を明らかにしたものである。コリスチンについては従来からわが国でも推定式がだされていたが、従来活用されてきた酸水解法でアミノ酸配列をきめる方法だけでは、最終的な構造はえにくいのであった。著者は新しく酵素分解法を、側鎖をもつ環状ペプチドの構造決定に応用して成功をおさめたのである。ついで同じ方法を活用することによって、諸外国でも問題になっていたポリミキシンB₁、サーキュリンなどの構造も決定した。

— 512 —