

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 永井 浩二

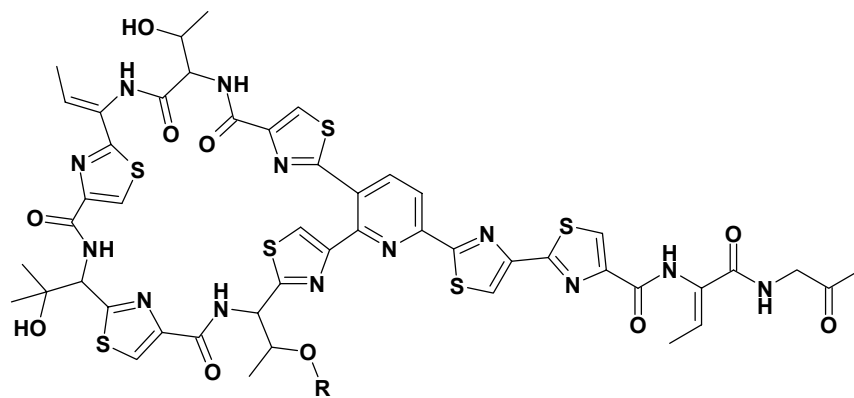
微生物の生産する二次代謝物は、ペニシリンの発見以来医薬品資源として活発に探索が行われ、多くの画期的新薬を生み出してきたが、陸上微生物についてはすでに探索がかなり行き届いているため、新たな探索源の開発が急務となっている。

このような背景の下に本研究では、未開拓な海洋複合環境に生息する細菌類と海洋環境に生息する好アルカリ性および耐アルカリ性真菌類の探索を行うとともに、得られた菌株について医薬活性スクリーニングを行ったところ、医薬として有望な新規抗多剤耐性菌抗生物質 2 種および 1 種の新規抗真菌抗生物質発見することができた。その概要は以下の通りである。

1. 海洋複合環境に生息する細菌類からの医薬活性物質の探索

海綿などの海洋生物の内部組織には非常に多くの微生物が生息していることに着目し、これらの試料中に優先して存在する細菌類の検出法について検討した。その結果、ナノスケールでのイメージングや分子間の結合エネルギー測定機能を有する原子間力顕微鏡により微生物の検出が可能であることがわかった。次に、本法で微生物の存在が認められた試料について、複合環境に存在する微生物の効率的な分離と、分離株を用いた複合条件特異的に生産される医薬活性物質の検索を行った。

まず、海綿中に共存・共生する細菌類を用いて、海綿の抽出物を添加したときのみに生産される医薬活性物質の検索を行ったところ、ダイダイイソカイメンから分離した細菌 *Bacillus cereus* QN03323 株が、海綿抽出液添加培地で培養したときだけ黄色ブドウ状球菌 *Staphylococcus aureus* に対する抗菌活性を発現することを認めた。そこで、大量培養



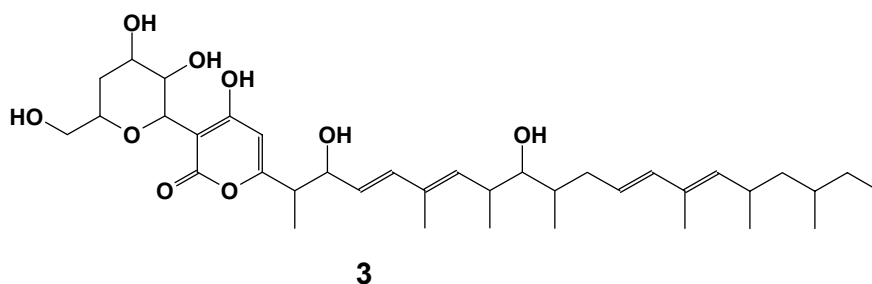
1 R = H
2 R = CH₃

して得た菌体および培養上清のアセトン抽出物から、活性物質を各種カラムクロマトグラフィなどにより順次精製して、新規抗生物質 YM-266183 (1) および YM-266184 (2) を単離した。いずれも、各種機器分析の結果、チアゾール環を含む異常アミノ酸からなる極めて特異な環状ペプチドであることが判明した。1 と 2 は、MRSA や MRSE などの多剤耐性菌などに対して強力な抗菌活性を示すとともに、マウス *S. aureus* 感染症モデルにおいても有意な治療効果を示した。

2. 海洋環境に生息する好アルカリ性ならびに耐アルカリ性真菌類からの医薬活性物質の探索

海洋環境は pH 8 程度の弱アルカリ性であることから、そこに生息する微生物はアルカリ環境に適応した性質を持っていると予想される。そこで、好アルカリ性および耐アルカリ性を有する真菌類の分離方法の検討を行った結果、有効と認められたアルカリ性コーンミール寒天培地を用いて海綿などの海洋生物からの真菌類の分離を行ったところ、*Scolecobasidium* 属菌、*Stachybotrys* 属菌、*Acremonium* 属菌、*Phoma* 属菌などのアルカリ嗜好性の菌類を効率的に得ることができた。

さらに、アルカリ培地で分離した真菌 *Phoma* sp. Q60596 株が、海綿の抽出物を添加した弱アルカリ性の培地において抗 *Candida* 活性物質を生産することを認めたので、大量培養して得られた菌類から活性物質の単離・精製を試みたところ、新規抗真菌抗生物質 YM-202204 (3) を得ることができた。本物質は、スペクトルデータから α -ピロン骨格にポリアルコール環と 2 つのジエン部分を含む長い側鎖が結合した構造をもつと決定した。3 は、*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* などの病原酵母、真菌に対して強力な抗菌活性を示した。なお、その抗真菌作用は GPI アンカータンパク質を阻害することによると示唆された。



以上本研究では、新規医薬探索源を開発する目的で、海洋の複合環境及びアルカリ環境下に生息する微生物を探索するとともに、それらが生産する医薬活性物質の探索を行ったところ、ダイダイイソカイメンから分離したバクテリアおよび真菌から、それぞれ 2 種の多剤耐性菌に対して有効な新規抗菌物質および 1 種の有望な新規抗真菌物質を発見したもので、学術上、応用上貢献するところが大きい。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。