





## 学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第1064号	氏 名	海 淵  覚
論文審査担当者	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <p>(主査) 北里大学教授 塩 見 和朗</p> <p>(副査) 北里大学教授 清 原 寛章</p> <p>(副査) 北里大学客員教授 西 村 吉雄</p> <p>(副査) 北里大学客員准教授 増 間 碌郎</p> </div> <div style="text-align: right;"> <p>印 </p> <p>印 </p> <p>印 </p> <p>印 </p> </div> </div>		
<p>[論文題目]</p> <p>「微生物代謝産物からの NADH・フマル酸還元酵素阻害剤の探索」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>日本における蠕虫症罹患率は現在 1%以下であるが、世界では回虫のみでも約 14 億人の感染者がおり、日本でも蔓延地域からの輸入寄生虫症や近年の健康志向による有機農業野菜の重用等を原因に新規罹患者が増加傾向にある。一方、蠕虫症の治療薬の種類は抗菌薬に比べ驚くほど少なく、耐性蠕虫が報告されている薬剤も多いので、新規抗寄生虫薬の開発が急務である。</p> <p>このような背景のもと、学位申請者は微生物代謝産物から新規駆虫薬開発を目指して宿主体内に寄生する多くの蠕虫にとって必須な嫌気呼吸の鍵酵素である NADH-fumarate reductase (NFRD) の阻害物質を探索した。またこれまでのスクリーニングにおいて <i>Talaromyces</i> 属から高頻度で単離された NFRD 阻害物質 ukulactone 類に着目し、その属内分類と ukulactone 類の生産性の関係を明らかにするとともに、新規類縁物質を単離した。さらに NFRD 阻害物質として見出された呼吸鎖複合体 II 選択的阻害物質 atpenin 類のより詳細な構造活性相関を明らかにするため、生産菌 FO-125 株から新規 atpenin 類縁体の取得を行った。</p> <p>1. 微生物培養液からの NADH・フマル酸還元酵素 (NFRD) 阻害物質の探索</p> <p>糸状菌および放線菌培養液約 1 万 5 千サンプルから NFRD 阻害活性を示すものをスクリーニングし、糸状菌 <i>Neosartorya fischeri</i> FO-5897 の培養物より、NFRD 阻害物質として sartorypyrone A とその脱アセチル体である新規物質 sartorypyrone D、さらに両者の環化体である aszonapyrone A および B の 4 物質を単離した。Sartorypyrone A および</p>			

D の NFRD に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.6 μM および 1.7 μM であったが哺乳類の NADH oxidase に対しても IC<sub>50</sub> 値 1.3 μM および 3.9 μM で阻害した。一方、aszonapyrone A および B は sartopyrones 類に比べて NFRD 阻害活性は弱かったが、哺乳類 NADH oxidase 阻害活性との間にある程度選択性がみられた。これらの化合物は新たな骨格を有する NFRD 阻害物質であり細胞毒性も低いので、抗蠕虫薬のリード化合物として期待できる。

## 2. *Talaromyces* 属に着目した ukulactone 類縁ポリエン化合物の探索

NFRD 阻害物質である ukulactone 類縁ポリエン化合物の生産菌は全て *Talaromyces* 属糸状菌であることから、研究室にある生産菌を分子系統解析した結果、いずれも同属の *Islandici* 節に分類されることが明らかとなった。そこで保有している *Talaromyces* 属菌 24 株を選び（5 つの節にわたる）、それぞれの培養抽出物について ukulactone 類縁ポリエン化合物の生産性を調べた。その結果、7 株が ukulactone 類縁ポリエン化合物を生産しておりそのうち 3 株は *Islandici* 節に属し、残り 4 株はその近縁の *Bacillispori* 節に属する菌株であった。したがって *Islandici* 節と *Bacillispori* 節に属する菌株は ukulactone 類縁ポリエン化合物生産能を有することが明らかになった。さらに、*Bacillispori* 節に属する FKI-6713 株の培養物から新規 NFRD 阻害物質として ukulactone C を見出した。

## 3. 構造未決定であった atpenin 類の構造決定

呼吸鎖複合体 II の選択的阻害剤である atpenin 類の中で構造未決定であった atpenins A1-A3 の 3 物質を培養液より単離し構造を決定したところ、atpenin A1 は既報の NBRI 23477 B と同定したものの他の 2 物質は新規物質であった。さらに同培養液より新規物質の atpenin C を見いだした。

このように、学位申請者は新規物質を含む NFRD 阻害物質を数種見だし、抗蠕虫薬のリード化合物を提示することが出来た。本研究は創薬科学分野の進展に大きく寄与するものであり、博士（感染制御科学）の学位を授与するに値するものと判断した。