


# 学位論文審査報告書

報告番号	北里大 甲 第 <b>1304</b> 号	氏 名	坂井 克行
論文審査担当者	<div> <div> (主査) 北里大学教授  (副査) 北里大学准教授  (副査) 北里大学特任准教授  (副査) 北里生命科学研究所客員教授 </div> <div> 供田 洋  廣瀬 友靖  中島 琢自  西村 吉雄 </div> <div>  </div> </div>		
<p>[論文題目]</p> <p>「 微生物二次代謝産物からの抗真菌薬シード化合物の探索 」</p> <p>[論文審査結果の要旨]</p> <p>現在臨床において用いられている抗真菌薬は主としてポリエンマクロライド系、アゾール系、キャンディン系であるが、それらを用いても克服できない真菌症やそれらの耐性菌が問題となっている。したがって新規抗真菌薬の探索研究は大きく期待されており、学位申請者は薬剤の探索や作用機構解析などによく利用される出芽酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) を用いて新たな抗真菌薬のシード化合物の探索を行った。ただ出芽酵母は、内在するエルゴステロールや薬剤排出ポンプ (ABC トランスポーター) により薬剤感受性の低いことが知られている。そこで学位申請者は出芽酵母の ABC トランスポーターに関係する 12 個の遺伝子を破壊し、さらに細胞膜の薬剤透過性に関わるエルゴステロール生合成遺伝子を発現誘導型にした薬剤超感受性酵母 (<i>S. cerevisiae</i> 12gene ΔOHSR-iERG6) を用いることで、数種の新規抗真菌活性物質を単離しそれらの構造を決定した。</p> <p>上述の薬剤超感受性出芽酵母に選択的に活性を示す微生物培養液を探索した結果、糸状菌 <i>Pestalotiopsis humus</i> FKI-7473 の培養液が選択された。本培養液を精製した結果、単離した 2 物質は構造解析より新規化合物であることが明らかとなり、pestynol および pestiocandin と名づけた。Pestynol は 4 つの不斉炭素を持つ化合物であり、改良モッシャー法により絶対立体配置を決定した。本物質は薬剤超感受性出芽酵母だけでなく <i>Mucor racemosus</i> に対しても生育阻害活性を示した。Pestiocandin は 2 つの糖ユニットを持つ化合物であり、それぞれの糖ユニットは NMR よりグルコース型とガラクトース型であると決定した。また pestiocandin は薬剤超感受性出芽酵母だけでなく <i>Candida albicans</i> に対しても生育阻害活性を示した。</p> <p>さらに新規のミトコンドリア電子伝達系を阻害する化合物を見つけることを期待し、薬剤超感受性出芽酵母を用いてグルコース培地とグリセロール培地間で活性の選択性を有する微生物培養液を探索した。その結果、糸状菌 <i>Fusarium</i> sp. FKI-7550 の培養液に優れた</p>			

活性を見出し、精製を行うことで 6 物質を単離した。構造解析の結果、そのうち 3 物質はテトラミン酸骨格を有する新規化合物であり、それぞれ fusaramin、FKI-7550A および FKI-7550B と名づけた。6 物質はいずれも出芽酵母（特に超感受性酵母）のグリセロール培地で選択的に抗真菌活性を示し、出芽酵母の単離ミトコンドリアを用いたアッセイにより、ミトコンドリアの電子伝達系を阻害する化合物であることが明らかとなった。

このように、学位申請者は新規物質を含む抗真菌活性物質を数種見だし、抗真菌薬のシード化合物および新たなミトコンドリア電子伝達系阻害物質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。