

氏名	臼木 博一
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博甲第3178号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	微生物が生産する新規の昆虫 β -N-acetylglucosaminidase 特異的 阻害剤
論文審査委員	教授 神崎 浩 教授 中島 修平 教授 馬場 直道

学位論文内容の要旨

昆虫発育制御物質開発の観点から、脱皮のキーエンザイムであるキチン分解酵素群 (chitinase \rightarrow β -N-acetylglucosaminidase, 以下 GlcNAcase) のうち、昆虫特異的阻害剤の報告がない GlcNAcase に注目し、昆虫の本酵素に特異的な阻害剤の探索を行った。新たに開発した酵素阻害試験法を用いて、放線菌 25 株、糸状菌 916 株由来の 2,452 種の培養物由来試料をスクリーニングし、*Streptomyces anulatus* NBRC13369 株を活性菌株として選抜した。本菌株の培養ろ液 5.5 L を出発材料として、各種クロマトグラフィーにより精製を進め、活性物質 HU-1 を 46.6 mg 単離した。化学的、分光学的手法を組み合わせ本化合物の構造解析を進め、最終的に HU-1 を

α -D-N-triMeGlcNH₂-(1,4)- β -D-GlcNAc-(1,4)- β -D-GlcNAc-(1,4)-D-GlcNAc と還元末端が D-ManNAc の平衡混合物と同定した。本化合物の非還元末端に位置する α -1,4 結合した N-triMeGlcNH₂ 残基は、これまでに天然から単離された例はなく、本化合物が最初の報告である。さらに、還元末端の GlcNAc が容易に ManNAc に異性化する例はこれまでに報告がなく、興味深い性状の化合物であった。次に単離標品を用いて HU-1 の阻害スペクトルの判定を行ったところ、本化合物は昆虫、糸状菌由来の GlcNAcase を μ M オーダーの K_i 値で拮抗的に阻害するにも拘らず、ほ乳類、植物由来の GlcNAcase を全く阻害しなかった。この事実は、昆虫と糸状菌のキチン分解酵素系の類似性を示唆している点で非常に興味深く、薬剤としての開発はもとより、未だ完全には解明されていない GlcNAcase の生化学的研究のための分子プローブとしての応用も考えられる。

論文審査結果の要旨

本学位論文提出者の研究室では昆虫特異的な生理現象『脱皮』に関わるキチン分解系を標的とする化合物を探索してきた。本論文では、その一環として、キチン分解系酵素群の一つ β -*N*-acetylglucosaminidase (GlcNAcase) に対する阻害剤の探索を実施したものである。

既知の本酵素に対する阻害剤は、昆虫由来酵素ばかりでなく、哺乳類などの他起源の酵素に対しても阻害活性を示すことが知られており、昆虫酵素特異的な薬剤の報告は無かった。そこで昆虫酵素特異的な阻害剤を微生物代謝産物中に求めたところ、放線菌代謝産物中に昆虫酵素を阻害し、哺乳類酵素を全く阻害しない活性化化合物の存在を認めた。数種の活性物質生産菌株の中から、最も活性物質生産性の高い、*Streptomyces anulatus* NBRC13369 株を選抜し、その活性化化合物 HU-1 を単離した。本化合物は機器分析から、異常糖を含む還元性のオリゴ糖で有ることが示唆されたため、還元処理を実施したところ、2種のアルジトール体が得られた。両者の構造を種々の機器分析を駆使して、非還元末端に *N*-triMeGlcNH₂ 残基を含み還元末端がそれぞれ GlcNAcol と ManNAcol であることを決定した。*N*-triMeGlcNH₂ 残基構造を有する天然有機化合物としては初めての報告例であり、還元末端の GlcNAc と ManNAc 残基が自然条件下で相互変換する例もこれまで全く知られていなかった。さらに、HU-1 の種々の GlcNAcase に対する阻害特性を検討したところ、昆虫と糸状菌由来の酵素を阻害するが、哺乳類・植物由来の酵素を全く阻害しなかったため、これまでに全く報告例のない、阻害特異性を示すことを明らかにし、昆虫発育制御物質あるいは抗真菌剤としての応用面での利用の可能性を示した。

本論文の内容は、国際的な論文誌に一報に掲載されており、さらに応用面での利用に関して特許出願を実施していることも考慮し、博士の学位に見合うものと判定する。