

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	中川 和也 (なかがわ かずや)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 927 号
○授与年月日	2013 年 9 月 25 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	微生物由来生理活性物質の探索と作用メカニズムに関する研究
○審査委員	(主査) 今村 信孝 (立命館大学薬学部教授) 池谷 幸信 (立命館大学薬学部教授) 笠原 賢洋 (立命館大学生命科学部教授)

<論文の内容の要旨>

2 種生理活性物質の探索・活性物質解明とともに、結合蛋白質の同定を行った。

第一は、テルペノイド生合成単位イソプレンの第 2 の生合成経路である MEP 経路の阻害剤で、2 段階からなるスクリーニング系を構築し、新たな阻害物質を枯草菌 KN07 株から単離し、既知物質 maculosin (MC) と同定した。MC の活性型標識体を合成し、経路の各酵素を過剰発現させた大腸菌可溶性蛋白画分を用いて結合蛋白質を求めた。結合蛋白質は経路 6 番目の酵素である IspG であり、MC は初の IspG 阻害剤と考えられる。また、IspG 発現量、MC 量に応じて、大腸菌が多核フィラメント化することを見出し、経路中間体が細胞分裂に関与している可能性を示した。

第二は、動植物への病原性を示すものが多い卵菌類の一種ミズカビ (*Saprolegnia parasitica*) への選択的な活性物質である。探索の結果、放線菌 TK08046 株から活性物質を 5 種単離し、二次元 NMR 等の解析から新規化合物であり、saprolymycin (SP) A~E と命名した。SP 類は他の生物へは殆ど活性を示さないが、ミズカビへの活性は A と E が強く、それぞれ 4、8 ng/mL と極めて選択的であった。SP 類は蛍光を有しており、構造中の不飽和糖と蛋白質との結合が示唆されていたことから、ミズカビ菌糸の可溶性蛋白画分と SP-E を混合後、直接 SDS-PAGE に供して蛍光検出し、結合蛋白質 2 種を得た。解析の結果、いずれも nucleoside diphosphate kinase (NDPK) と考えられた。NDPK の組換え酵素を用いて、SP-E の酵素阻害活性を測定したが低く、強い選択的な活性は NDPK の多機能性に関わるものと考察した。

<論文審査の結果の要旨>

本論文は、微生物代謝産物から生理活性物質を探索・同定し、その作用メカニズムの解明を結合蛋白質の同定から目指したものである。本論文の一連の研究成果は、微生物代謝産物の新たな機能の発見のみならず、探索目的とした生理活性に関わる新たな研究の糸口となる重要な知見を与え、以下の諸点で評価できる。

①マラリヤ原虫など一部の生物のみが持つテルペノイド生合成経路、MEP 経路の阻害剤を探索し、経路中の酵素 IspG の阻害剤として、cyclo(L-Tyr-L-Pro) [別名 maculosin]を見出したことは、有用生理活性物質の化学構造を考える上で重要な知見である。

②大腸菌のフィラメント化と IspG 発現量、maculosin 添加量が密接に関わっていることを見出し、MEP 経路中の中間生成物が細胞分裂に関わっていることを示唆したことは、微生物細胞中での MEP 経路の役割を考える上で大変興味深いものである。

③動植物の病原菌となる卵菌類については知見、また、有効な薬剤は少ない。今回、卵菌類の一種ミズカビへの極めて選択性の高い新規化合物を発見し、農薬、医薬としての新たなシード化合物を提供した。

④卵菌類は古くは真菌と、現在は藻類と近縁と考えられているが、今回、発見した化合物は真菌、藻類には殆ど活性を示さず、また、卵菌での結合蛋白質は、いずれの生物も有している nucleoside diphosphate kinase (NDPK) であった。この結果は、生物的に未知な部分の多い卵菌類の特性を知る上で、また、卵菌での NDPK の役割を考える上で興味深い結果である。

本論文の審査に関して、2013年7月29日(月)13時00分～14時30分サイエンスコア2階演習室5において公聴会を開催し、学位申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は学位申請者中川和也氏に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、立体化学、構造活性相関、NDPK との結合性などの質問がなされたが、いずれの質問に対しても学位申請者の回答は適切なものであった。よって、以上の論文審査と公聴会での口頭試問結果を踏まえ、本論文は博士の学位に値する論文であると判断した。

<試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の主査は、学位申請者と本学大学院理工学研究科総合理工学専攻博士課程後期課程在学期間中に、研究指導を通じ、日常的に研究討論を行ってきた。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。

学位申請者は、本学学位規程第18条第1項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、学位申請者が十分な学識を有し、博士学位に相応しい学力を有していると確認した。

以上の諸点を総合し、学位申請者に対し、本学学位規程第18条第1項に基づいて、「博士(理学 立命館大学)」の学位を授与することが適当であると判断する。