

審査の結果の要旨

氏名 大隅 恵介

爪に白癬菌（水虫菌）が感染・増殖して爪の混濁、肥厚、変形などの病変を生じる疾患を爪白癬症と称する。日本においては、爪白癬は人口の約 10%に罹患していると推計されている。原因菌としては、白癬菌属の *Trichophyton mentagrophytes* と *Trichophyton rubrum* が主要なものである。

爪白癬に対する治療として、内服療法、外用療法等があるが、病状が進行し、爪内部に感染が認められる場合には、内服療法が選択される。現在、日本で認可されている内服薬は、グリセオフルビン、テルビナフィン、イトラコナゾールの 3 薬剤のみであり、細菌感染症治療薬と比べると選択肢が少ない。従って、薬効面や副作用面の問題を克服できる新規作用機序を有する新しい薬剤の開発が強く望まれている。

本論文では、微生物代謝産物からの抗白癬菌物質のスクリーニングにおいて見いだした新規物質 AS2077715 について、その生産菌の同定、培養、単離精製、構造解析、生物活性について研究を行っており、5 章からなる。

第 1 章では、抗白癬菌抗生物質のスクリーニングについて述べている。微生物代謝産物から抗白癬菌抗生物質を探索する目的で、白癬菌 *T. mentagrophytes* FP2103 株の培養条件の検討を行い、糸状菌感受性試験の標準法で用いられる培地よりも生育が良好な培地を設定した。最適化した培養条件を用いた抗白癬菌アッセイと細胞傷害性試験を評価系として、カビ、放線菌、バクテリアの培養物約 8 万 5 千検体をスクリーニングした結果、カビ No.339855 株の培養抽出物中に新規の抗白癬菌抗生物質 AS2077715 を見いだした。

第 2 章では、AS2077715 生産菌の菌学的性質について調べている。AS2077715 の生産菌株である No.339855 株は、千葉県夷隅郡大多喜町の養老溪谷で採集した落葉試料から分離された。分生子形成の形態的特徴や、リボソーム DNA Large subunit 領域の塩基配列の系統樹解析を行い、これらの結果から、本菌を *Capnodium* sp. と同定した。

第 3 章では、AS2077715 の培養生産および単離精製について述べている。

AS2077715 の培養生産を目的に、寒天固体培養から液体培養への切り替えと培地組成の検討を行い、高い生産量を示す生産用の液体培地条件を設定した。ジャーファーメンターを用いて培養を行い、その培養液 60 リットルから活性物質をアセトンで抽出し、カラム精製、結晶化により、AS2077715 の白色粉末 17.6g を単離した。

第 4 章では、単離した白色粉末を用いて AS2077715 の物理化学的性質および構造解析を行っている。質量分析により本物質の分子式を $C_{25}H_{41}NO_7$ と推定し、NMR 解析によりその構造を決定した。AS2077715 は既知天然物である *funiculosin* と類似の構造を持つ新規天然物であることが判明した。

第 5 章では、AS2077715 の生物学的性質について調べている。本物質は白癬菌 *Trichophyton* 属に対し、MIC 値 $0.08\mu\text{g/ml}$ と、強い抗菌活性を示した。また、*T. mentagrophytes* のミトコンドリア電子伝達系のシトクローム *bc1* 複合体によるシトクローム *c* 還元反応を 1.4 nM の IC_{50} 値で阻害し、その結果として、*T. mentagrophytes* の ATP 産生を阻害した。その阻害活性は *funiculosin* と同等であった。一方で、哺乳類のシトクローム *bc1* 複合体に対する阻害活性は *funiculosin* より 14~250 倍弱く、*Trichophyton* のシトクローム *bc1* 阻害活性より 500 倍以上弱かった。この結果は、AS2077715 が *T. mentagrophyte* シトクローム *bc1* 複合体の選択的阻害剤であることを示している。AS2077715 は、*T. mentagrophytes* に対してテルビナフィンより短時間で殺菌性を発揮し、休眠胞子に対しても殺菌性を示した。さらに、モルモット足白癬モデルにおいて 10 mg/kg/day の経口投与で足皮膚内の生菌数を著しく減少させる治療効果を示した。以上の結果から、AS2077715 が優れた白癬菌感染症治療薬としての可能性が確認された。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。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。