

3H09-4 *Aspergillus oryzae* 株の生産するピラジン誘導体の抗菌性評価

○佐野 芳仁¹, 村松 俊輔¹, 兎束 保之², 小久保 晋³, 小俣 寛⁴, 北村 智啓³, 松郷 誠一⁴
(¹テンヨ武田, ²放送大山梨セ, ³山梨大・工・物生, ⁴山梨大院・医工総合・生命)

麹菌に代表される *Aspergillus* 属菌株は Aspergillilic acid に代表されるアミノ酸に由来する構造を持つピラジン誘導体を生産することが知られており¹⁾, その一つである Hydroxyaspergillilic acid は醸造用麹菌によって生産され、抗菌性を持つことが報告されている²⁾。現在までに我々は醸造用麹菌 *A.oryzae* N-2 株から Hydroxyaspergillilic acid, 2-Hydroxy-6-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-3-sec-butylpyrazine 1-oxide を分離し抗菌活性について検討したところ、*Legionella erythra* JCM7564に対して抗菌活性を示す事が判明した。ピラジン環構造を有する化合物に的を絞り、抗菌活性を指標として研究を進めたところ、側鎖にカルボニル基を有する誘導体を単離する事が出来た。この化合物の抗菌活性を検討したのでその結果についても併せて報告する。

¹⁾ 佐々木正興、浅尾保夫、横塚保、農芸化学会誌第 42 巻、第 6 号、p351~355、(1968)
²⁾ 佐野芳仁、小林由香、伊東成起、他2名、特許公開2003-95950

Antibacterial activity of the pyrazine derivatives produced from *Aspergillus oryzae*.

○Yoshihito SANO¹, Syunsuke MURAMATSU¹, Yasuyuki UZUKA², Susumu KOKUBO³, Satoru OMATA², Tomohiro KITAMURA³, Seiichi MATSUGO⁴
(¹TENYO TAKEDA, ²Univ Air Yamanashi, ³Dept. Appl. Chem. Biotech., Fac. Eng., Univ. Yamanashi., ⁴Dept. Biotech., Grad. Sch. Med. Eng., Univ. Yamanashi)

Key words *Aspergillus oryzae*, antibacterial

3H10-1 トランス・アネトールは出芽酵母におけるミトコンドリア内膜の膜電位を低下させる

○黒田 学, 白杵 克之助, 田中 俊雄, 谷口 誠, 藤田 憲一
(阪市大院・理)

植物アニスより抽出されるトランス・アネトール (anethole) は、甘味料・保存料として広く食品に添加されている。anetholeは微生物に対して幅広く抗菌作用を示すが、特に出芽酵母に対しては通気状態では弱い生育阻害、嫌気状態では殺菌という興味深い作用を示す。本研究では anethole が本酵母に対して与える酸化ストレスおよびミトコンドリア障害からその作用機構の解明を試みた。 *S. cerevisiae* ATCC 7754株を用い、静置培養にて活性酸素種 (ROS) 産生能を測定した結果、anetholeの存在下でROSの産生が認められた。しかし、振盪培養においてもROS産生が認められたため、anetholeの殺菌作用はROSによるものだけではないと考えた。また、anethole は単離ミトコンドリア内膜における膜電位の低下も引き起こし、その作用は抗酸化剤 α -tocopherolによって抑制された。さらに、嫌気状態での生存に必須のミトコンドリア内膜の adenine nucleotide translocase (ANT) 活性も弱く阻害した。以上の結果から、anetholeによる殺菌作用はANT阻害によるミトコンドリア内膜電位の低下に起因する可能性が示唆された。

Antifungal mechanism of trans-anethole against *Sacchalomyces cerevisiae*

○Manabu KURODA, Yoshinosuke USUKI, Toshio TANAKA, Makoto TANIGUCHI, Ken-ichi FUJITA
(Graduate School of Science, Osaka City Univ)

Key words trans-anethole, antifungal, mitochondria, *Saccharomyces cerevisiae*

3H09-5 フォスラクトマイシンは *Aspergillus fumigatus* に対して形態異常を伴う抗菌活性を示す

○小北 真生, 藤田 憲一, 白杵 克之助, 田中 俊雄, 谷口 誠
(阪市大院・理)

近年、AIDS、臓器移植における免疫抑制剤の投与、癌治療における化学療法の使用などによる免疫不全者の増加に伴い、真菌による日和見感染症が問題になっている。しかし、現在、深在性真菌症に対して処方できるものはわずかである。これらの問題を背景としてより選択性の高い抗真菌薬の開発が望まれている。当研究室において土壌より分離した放線菌 H481-2 株の生産する物質が深在性真菌症の原因菌の一つである *Aspergillus fumigatus*に対して形態異常を伴う抗菌活性を示すことがわかった。フォスラクトマイシンEを含む8つの誘導体がその培養濾液より単離され、その全てに形態異常を伴う抗真菌活性が認められた。本誘導体群はテストした全ての糸状菌、特に*Aspergillus*属菌に対して数十ng/mlの濃度で形態異常を伴う抗菌活性を示すが、*Candida*属を含む酵母に対しては効果がなかった。本誘導体群は細胞壁へのUDPグルコースの取り込みを阻害したことから、本菌の細胞壁の構成成分であるglucanの合成に何からの影響を及ぼしているのではないかと考えられた。一方、菌系の形態異常は細胞壁のゆるみに起因することが多く、その場合、高浸透圧下ではその抗菌活性が弱まるが、本物質ではそのような効果は認められなかったで、その作用は細胞壁合成阻害によって生じる細胞壁のゆるみだけでは説明しきれない。

Phoslactomycins, showing antifungal activities with morphological abnormality against *Aspergillus fumigatus*

○Masaki OGITA, Ken-ichi FUGITA, Yoshinosuke USUKI, Toshio TANAKA, Makoto TANIGUCHI
(Grad. Sch. Sci., Osaka City Univ.)

Key words antifungal antibiotics, phoslactomycins, *Aspergillus fumigatus*, beta-1,3-glucan

3H10-2 トランス・アネトールが示す形態異常を伴う抗真菌作用

橋本 幸恵¹, 黒田 学¹, 荻田 亮², 田中 俊雄¹, ○藤田 憲一¹
(¹阪市大院・理, ²阪市大・健康研セ)

セリ科植物のアニスより抽出されるトランス・アネトール (anethole) は香辛料として食品・菓子・飲料品などに幅広く用いられており、また整腸作用や防虫作用があると言われている。加えてanetholeは微生物に対して幅広く抗菌作用を示すことが知られており、当研究室ではanetholeが出芽酵母において静置培養下でミトコンドリア内膜の膜電位低下を引き起こすことを明らかにしている。今回、anetholeが糸状菌 *Mucor mucedo* IFO7864 株に対して通気状態では抗菌作用を示さず、静置培養では菌糸が膨潤するような形態異常を伴う生育阻害を示すという興味深い結果が得られた。本研究では、anetholeが*M. mucedo*に対して形態異常を誘発する機構の解明を試みた。

形態異常が誘発され、低浸透圧下で菌糸の破裂が見られたことから、anetholeは*M. mucedo*の細胞壁代謝に何らかの影響を与えている可能性が示唆された。そこで、透過処理菌糸におけるキチン合成活性を放射性UDP-GlcNAcを用いて測定し、その阻害効果について現在検討中である。

Antifungal activity with morphological alterations induced by trans-anethole

Yukie HASHIMOTO¹, Manabu KURODA¹, Akira OGITA², Toshio TANAKA¹, ○Ken-ichi FUJITA¹
(¹Graduate School of Science, Osaka City Univ, ²Res.Center for Health & Sports, Osaka City Univ)

Key words trans-anethole, antifungal antibiotics, cell wall, *Mucor mucedo*