

	製造法.		レオチドの製造法.
昭47-19090	グアノシン製造法.	昭47-27037	ヌクレオシド製造法.
昭47-19091	醸酵によるグアノシンの製造方法.	昭47-28187	醸酵法による6-アザウラシルリボサイ ドの製造法.
昭47-19092	醸酵法によるグアニン系ヌクレオチド の製造法.	昭47-28189	醸酵法による5-ホルミルウラシルの製 造法.
昭47-19747	醸酵法によるイノシンの製造法.	昭47-30896	醸酵法によるピリミジン類縁物質のリ ボサイドの製造法.
昭47-19748	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチ ドの製造法.	昭47-37035	微生物による8-アザグアノシン-5'-燐 酸ならびに8-アザグアノシンの製造法.
昭47-19749	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチ ドの製造法.	昭47-38198	醸酵法によるヌクレオチドおよび(ま たは)ヌクレオシドの製造法.
昭47-22278	5'-ヌクレオチド類の製造法.	昭47-41556	醸酵法による5'-リボヌクレオチドの 製造法.
昭47-23599	5'-(β-D-ガラクトシル) イノシンの製 造法.	昭47-41557	醸酵法によるグアノシンの製造法.
昭47-24153	ウリジン三燐酸およびウリジン二燐酸 の製造法.	昭47-41558	9-(β-D-アラビノフラノシル) アデニ ンの造法.
昭47-24155	醸酵法によるプリンヌクレオシドの製 造法.	昭47-45514	5'-ヌクレオチドの酵素的製法.
昭47-24756	4-チオウリジル酸の製造法.	昭47-46351	UDP-グルクロン酸の製造法.
昭47-24757	醸酵法による6-置換プリンリボタイド の製造法.	昭47-46352	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチ ドの製造法.
昭47-25386	醸酵法によるシチジンジン酸コリン の製造法.	昭47-46353	ニコチンアミド・アデニン・ジヌクレ オチド・ホスフェートの製造法.
昭47-25387	シチジンジン酸コリンの製造法.	昭47-46354	微生物によるアデニンの製造法.
昭47-26703	ウリジン-5'-ピロリン酸グルコースエ ステルの製造方法.	昭47-49711	シトシンヌクレオチドからウラシルヌ クレオチドを製造する方法.
昭47-26704	微生物を用いる核酸塩基誘導体のリボ シドの製造法.	昭47-50394	醸酵法によるアデノシンの製造法.
昭47-26705	微生物によるグアニル酸の製造法.	昭47-50395	醸酵法によるグアノシンの製造法.
昭47-26706	5'-リボヌクレオチドの製造法.	昭47-50396	醸酵法によるキサントシンの製造法.
昭47-26707	醸酵法によるフラビンアデニンジヌク		

## 5. 抗生物質

### V. Antibiotics

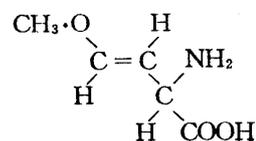
#### 5-1 緒言

1972年中に国内文献に報告された抗生物質関係の文献を要説した. 特にオリジナル報文については出来るだけ内容を伝えよう努めたが, 特許公報については旧法による公告を一覧表にまとめ参照の便に供するにとどめた. これは特許公告の時期的関係から既報のものとの重複があるからである. また, この年よりはじまった公開公報記載のものについては割愛した.

#### 5-2 新規抗生物質

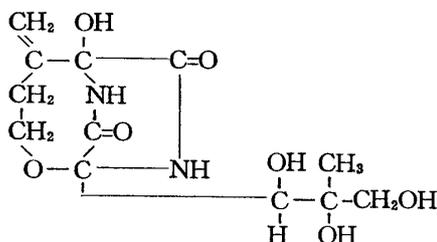
新規抗生物質として記載された抗生物質を第1表にまとめた.

Hoffmann-La Roche の Scannell ら<sup>1)</sup> は *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-7700 の培養液から L-amino-4-methoxy-trans-3-butenoic acid を分離した. この物質は *Bacillus* sp. 1283B の生育を阻止した. しかし,



この物質活性発現は D-alanine, L-alanine, D-glutamic acid, D-aspartic acid, D-and-L-2-aminobutanoic acid によって阻害される。

*Bicyclomycin*<sup>2)</sup> は藤沢薬品のグループにより札幌の土壌試料より分離された *Streptomyces sapporo-nensis* WS-4545 株の生産する物質として分離, 命名されたものである。弱塩基性水溶性物質で uv 吸収は末端吸収のみに認められた。G(-) bacteria, 特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella* らにそれぞれ MIC 25 µg/ml で活性を有する。毒性は極めて低く LD<sub>50</sub> acute toxicity は i. v. 2g/kg, s. c., i. p. ならびに oral 4g/kg 以下であった。この物質は m. p. 187~189°C で分解。MW=302.28 であった。次の構造が提出されている。<sup>3)</sup> SM, CD, TC, KM, Ab・PC. 耐



性 *E. coli* に有効。すなわち, cross resistance を示さないことが特徴とされる。<sup>4)</sup>

協和醗酵グループは *Corynebacterium* sp. KY 4339 を n-paraffin (C<sub>12</sub>~C<sub>14</sub>) を唯一の炭素源として培養し, その培養水層部に一群の抗菌性物質を見出し, これを Corynecin I, II, III と命名した。<sup>5)</sup> この物質は TLC 上で CP と類似の挙動を示すが抗菌性は CP より劣る。培養条件の改善により 3g/l の収量を得た。このような知見は Corynecin より容易に得られる p-nitro-phenylserinol から化学的あるいは生物学的に CM に誘導する新製造法の開発を示唆している。この物質は5つの components I, II, III, IV & V より成るが, 活性物質は I, II, III で他は活性がない。いずれも CP の誘導體であるが III と V は新物質である。<sup>6)</sup>

*Cryomycin*<sup>7)</sup> は京大農化の緒方らにより psychrophilic streptomycetes によって生産される物質のスクリーニング実施中, 低温で分離された *Streptomyces greuseus* sub sp. *psychrophilus* の培養液より分離された弱酸性の peptide antibiotic である。この菌株は 0~37°C で生育し, 0~18°C で Cryomycin を生産する。この物質は分子中かなりの glycine を含む。m. p. 214~217°C. in vitro で Gram (+) bacteria に抗菌性を示し, LD<sub>50</sub> は i. v. で 150 mg/kg であった。

*Gatavalin*<sup>8)</sup> も新 peptide antibiotics として科薬抗生物質研のグループによって *Bacillus polymyxa* var.

*cloistinus* Koyama の細胞から単離された。構成分子として glutamic acid, aspartic acid, threonine, alanine および valine を含み, Gram (+) bacteria, 酵母, かびに有効であった。LD<sub>50</sub> は 22.5 mg/kg (i. p.).

藤沢薬品グループは *Str. phaeochromogenus* var. *ikaruganensis* と命名した菌株より抗原虫ならびに抗 Gram (+) bacteria 作用を有する Ikarugamycin<sup>9)</sup> を分離した。

前記, 科薬抗生物質研グループは *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の細胞より Jolipeptide を分離した。<sup>10)</sup> これは glycine, alanine, serine, valine, glutamic acid および α-, γ-diamino butyric acid を含む polypeptide antibiotic である。抗菌性は *E. coli* 0.31 µg/ml, *Ps. aeruginosa* 5~10 µg/ml, *Bac. subtilis* 0.625 µg/ml であり, LD<sub>50</sub> は i. v. 5.21 mg/kg, i. p. 62.5 mg/kg であった。

Lindenbein<sup>11)</sup> は Lilly のグループによって *Salmonella gallinarum* に対する有効物質として検索された。生産菌は *Str. collinus* であり, 構造は fumaryl carboxylamido-L-2, 3-diaminopropionyl-L-alanine とされた。Gram (-) bacteria に対する作用は D-glucosamine により阻止され, また N-acetylglucosamine によっても阻害されることは抗菌機作の点から興味あるところである。

*Minimycin*<sup>12)</sup> は科研化学の白戸らにより, *Str. hygroscopicus* と同定された菌株の液に見出された G (+), & (-) bacteria に活性を示す他, 抗腫瘍性を有する物質である。分子式 C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>7</sub> m. p. 161°C, MW=245 であり, LD<sub>50</sub> は i. p. 30 mg/kg, i. v. で 80 mg/kg と報告されている。

Ayrest Laboratory のグループは thermophilic ascomycetes の *Myriococcum albomyces* の培養液より抗カビ性のある物質を分離し Myriocin と命名した。<sup>13)</sup> この物質は in vitro で yeast と Dermatophytes に強い活性を示すが毒性が強く実用化は困難であると報告されている。

*Proticin*<sup>14)</sup> はヘキストのグループにより新菌株 *Bac. licheniformis* var. *mesentericus* の培養液から P を含む物質として単離された。特に *Proteus* に 0.4 µg/ml で有効であるところからこの名が付された。その他, *E. coli* 12.0 µg/ml, *Salmomella tyhimurium* 3.0 µg/ml, *Shigella flexneri* 3.8 µg/ml, *Streptococcus haemolyticus* 0.4 µg/ml, *Mycobacterium tuber-H<sub>37</sub>* Rv 5.0 µg/ml の MIC を示した。LD<sub>50</sub> は i. v. で 150 mg/kg. この物質の誘導體および数種の分解産物の研究に基づいて分子式は C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>PNa

として提出された。<sup>15)</sup>

Schering の Wegman らは *Micromonospora* と同定された新菌株より新規な macrolide 抗生物質を分離し, Rosamicin<sup>16)</sup> と命名した. 多くの macrolide と同じく G(+) bacteria に有効である他, Mycoplasma にも活性を示す. LD<sub>50</sub> は i.p. 350 mg/kg, i.v. 155 mg/kg.

理研のグループは *Streptomyces* No.-87-55 株の培養液および菌糸体より新規な抗カビ剤を分離し Serinomycin<sup>17)</sup> と命名した. この物質は *Alternaria kikuchiana*, *Sclerotinia cingulata*, *Pellicularia filamentosa* 等に活性を有する. LD<sub>50</sub> は mouse i.p. で 100 mg/kg であった.

ソ連の Brazhnikova らによって強い抗腫瘍性を有する物質 Sibiromycin<sup>18)</sup> が *Streptosporangium sibiricum* から分離された. このものは 230 および 310 mμ に uv 吸収極大を有し, 分子式は C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>

と決定された. MIC は *Bac. mycoides* 0.3 μg/ml, *Staph. aureus* 1 μg/ml, *E. coli* 20 μg/ml であり, LD<sub>50</sub> は i.v. で 58 mg/kg である.

有馬 (東大) ら<sup>19)</sup> は土壌より分離した *Streptomyces* によって生産される antiviral antibiotics のスクリーニングにより数種の菌株が cytotoxic または antiviral antibiotic を生産していることを検出し, そのうち, *Str.* S-15-1 株の生産する物質 S-15-1 について報告した. この物質は New Castle disease virus に活性を示す他, G(+), (-) bacteria と yeast 活性を示す新規な水溶性塩基性物質である. MIC の例は *Staph. aureus* 209P 0.78 μg/ml, *Bac. Subtilis* 0.78 μg/ml である. また LD<sub>50</sub> は 150 mg/kg (i.v.) であった.

また同じく有馬ら<sup>20)</sup> は *Str. achromogenes* var. *tomaymyceticus* と命名された菌株のつくる new anti-phage 物質を分離し Tomaymycin<sup>20)</sup> と命名した. G

第 1 表 新規抗生物質 (含, 生理活性物質)

Compound Name	Organism	Activity
L-amino-4-methoxy-trans-3-butenoic acid (Hoffmann-La Roche)		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC-7700	Bacillus の生育阻害 1)
Bicyclomycin (藤沢薬品)	<i>Streptomyces sapporonensis</i> WS-4545	G(-) bacteria 2~4)
Corynecin I, II & III (協和発酵)	<i>Corynebacterium</i> sp. KY	CP like activity 5)
Cryomycin (京大)	<i>Streptomyces griseus</i> sus sp. <i>psychrophilus</i>	G(+) bacteria 7)
Gatavalin (科薬抗研)	<i>Bacillus polymyxa</i> var. <i>cloistinus</i>	G(+) bacteria, Yeast 8)
Ikarugamycin (藤沢薬品)	<i>Streptomyces phaeochromogenes</i> var. <i>ikarugaensis</i>	G(+) bacteria 9)
Jolipeptine (科薬抗研)	<i>Bacillus polymyxa</i> var. <i>colistinus</i>	G(-) bacteria 10)
Lindenbein (Lilly)	<i>Streptomyces collinus</i>	<i>Salmonella</i> 11)
Minimycin (科研化学)	<i>Streptomyces hygrosopicus</i>	G(+) & (-) bacteria 12)
Myriocin (Ayrest)	<i>Myriococcum albomyces</i>	Yeast 13)
Proticin (Hoechst)	<i>Bacillus licheniformis</i> var. <i>mesentesicus</i>	<i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> 14, 15)
Rosamicin (Schering)	<i>Micromonospora</i> sp.	G(+) bacteria 16)
Serinomycin (理研)	<i>Streptomyces</i> No.-87-55	Phytopathogenic fungi 17)
Sibiromycin (U. S. S. R)	<i>Streptosporangium sibiricum</i>	G(+) bacteria 18)
S-15-1 (東大)	<i>Streptomyces</i> S-15-1	Virus, G(+) bacteria 19)
Tomaymycin (東大)	<i>Streptomyces achromogenes</i> var. <i>tomaymyceticus</i>	G(+) bacteria, phages 20)
Vermiculine (Czecho)	<i>Penicillium vermiculatum</i>	G(+) bacteria, protozoa 21)
No. 5879 (新潟大)	<i>Streptomyces aizunensis</i>	G(-) bacteria 22)
Antipain (微化研)	<i>Streptomyces michigaensis</i> like	Protease inhibitor 23)
Dopastin (微化研)	<i>Pseudomonas</i> BAC-125	Dopamine B-hydroxy-lase inhibitor 24)
Requinomycin (微化研)	<i>Streptomyces filamentosus</i>	Inhibition of R-factor transfer 25)
VA-A, B & C (名大)	Fungus No. 501-7Y	Chlorosis inducer 26)

(+) bacteria に対し活性を有する他, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, λ phages, M-2, SP-10 phage に対して活性を有する。LD<sub>50</sub> (i. p.) は 3.0 mg/kg.

チェコスロバキアの Fuska<sup>21)</sup> は *Penicillium vermiculatum* の培養液より新しい結晶を分離し, Vermiculine と命名した。これは C.H.O のみを構成成分として含み, G(+) bacteria に対して活性を有する他, antiprotozoal activity を有する。

*Str. aizunensis* と命名された菌株より Miyamura ら (新潟大) は新抗生物質 No. 5879 を単離した。<sup>22)</sup> G(-) bacteria に有効であることが特徴である。MIC は *Staph. aureus* 209P 500 μg/ml, *Sar. lutea* 62.5 μg/ml, *E. coli* 31.2 μg/ml, *Salmonella typhimurium* 7.8 μg/ml, *Brucella melitensis* 0.9 μg/ml であった。mice に i. p. 400 mg/kg で毒性を示さなかった。

### 5-3 新生理活性物質

抗菌性のみならず, それ以外の生理活性, たとえば酵素阻害などを対象としてスクリーニングがおこなわれ, 微生物の生産物の利用対象が広がられている。(第1表参照)

Suda ら<sup>23)</sup> は *Str. michigaensis*, *Str. yokosukaensis* に近似する菌株よりプロテアーゼ阻害剤を検出し Antipain と命名した。

梅沢ら<sup>24)</sup>によって Dopastin と命名された dopamine β-hydroxylase 阻害剤が *Pseudomonas* BAC-125 株より分離された。LD<sub>50</sub> は i. p. 460 mg/kg, i. v. 250 mg/kg であった。

*Str. flamentosus* の培養液より単離された物質を梅沢らは Requinomycin と命名した<sup>25)</sup> が, これは *E. coli* の R-factor の transfer を阻害することに特徴がある。その他 G(+) bacteria にも有効であり, Yoshida rat sarcoma cell の増殖を阻止する。Aklavin に類似するが *E. coli* B に対する抗菌活性, 酸水解における安定性などにおいて相異が認められた。

名大の Kaise ら<sup>26)</sup> は未同定の fungus No. 501-7Y より4種の Chlorosis inducing substances を分離した。このうちの1つは Cephalosporin P<sub>1</sub> と同定されたが, 他の3種は新物質で VA-A, VA-B, VA-C と命名された。これらは3種ともモノカルボン酸である。VA-A, -B は 10 ppm でハクサイ子葉中のクロロフィル量をそれぞれ90%及び80%減少させ, VA-C は 500 ppm で81%減少させた。

秦ら<sup>27)</sup> は penicillinase inhibitory activity を種々の bacteria, fungi および *Streptomyces* について調べた結果, *Streptomyces* species の培養液にのみそ

の活性を認めた。このうち *Str. gedanensis* よりの物質を精製し蛋白質であることを推定した。

Hoffmann-La Roche の Scannell ら<sup>28)</sup> は未同定の *Streptomyces* の培養液より arginine の antimetabolite の単離を報告している。

### 5-4 物質の同一性

新規もしくはすでに報告された物質で検討の結果, 既知のものと同じであることが判明したものをこの項にまとめた。

新潟大のグループ<sup>29)</sup> は *Str. marinus* 類似の菌株 No. 4601 より m. p. 165~170°C C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cu の分子式を有する物質を単離したが, その理化学的性状から, この物質は *Pseudomonas* sp. により生産される Fluoropsin C と同一物質であることを確認した。

塩野義の Minato ら<sup>30)</sup> は *Cylindrocladium ilicicola* より8種の antibiotics, Ilicicolin A, B, C, D, E, F, G & H を分離したが, これらは *Fusarium* sp. LC-α 127株よりの物質 LC-Z1272 α, β, γ, δ…… と同定された。但しGとHのみ同一性は不明であった。

微化研により dopamine β-hydroxylase inhibitor として得られた *Gloeophyllum striatum* によって生産される物質を同定の結果, 既知の Oosponal と同定された,<sup>31)</sup> この物質は以前は metabolic product として報告されていたが生理活性は不明であった。

Upjohn の Argoudelis ら<sup>32)</sup> は彼らが発見した pyracrimycin A が微化研, 高橋らによって分離された Cyclamidomycin と同一であることを認めた。さらにこれら2物質は Desdanine と同一であると報告している。

Birner ら<sup>33)</sup> はオーストラリアの土壌より分離した *Nocardia* が生産する抗生物質が Rifamycin-SV であることを見出した。この菌株はすでに報告された Sensi らの菌株 *Noc. mediterranea* Margalith と Beretta ら, ならびに Sugawara らの 4107 A2株とは明らかに異なる新菌株であることを報告している。

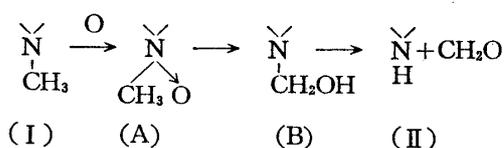
有馬ら<sup>34)</sup> は Streptothricin group 物質である S-15-1 の hydrolysate をつくり Racemycin の hydrolysate と対比した。その結果, Racemycin にも S-15-1 物質にも他の Streptothricin 物質に認められる glycin または N-methylglycin に相当する component が存在しないことが判明した。その他の components の比較においても Racemomycin と S-15-1 の相異を決定するに至らなかった。

ベルギーの Crooy ら<sup>35)</sup> は Virginiamycin が2つの components M, S よりなること, M は *Micrococcus*



の DSA moiety の C-1 位に L(-)- $\gamma$ -amino- $\alpha$ -hydroxybutyric acid をつけたもので特に KM ならびに Gentamicin 耐性菌に対して活性を示すことが特徴である。また毒性も KM より少く、pH 6.6 で LD<sub>50</sub> は i. v. 340 mg/kg であった。一方、この物質の微生物学的評価が Bristol Lab. の Price らによって報告された。<sup>47)</sup>

Upjohn の Argoudelis ら<sup>48)</sup>は数種の *Streptomyces* が Clindamycin (I) を N-demethyl-clindamycin (II) に変換せしめることを既に報告したが、この酵素的 demethylation のメカニズムを次のように推定した。



逆に (II) の methylation により (I) が生成するかどうかを知るべく methylating system を有する *Str. lincolnensis* の培養液に (II) を 50~100  $\mu\text{g/ml}$  添加して反応せしめ (I) の生成を検討した。その結果 (B)-(A) を経て (I) に変換されることが確認された。

同じく KM 誘導体として微化研グループにより 6'-N-methyl KM ならびに 3', 4'-dideoxy-6'-N-methyl KM が合成された。<sup>49)</sup> これらは KM の 6'-N-acetylation 酵素を有する耐性菌に有効であることを目的として合成されたものである。

興和のグループは 1971 年に報告した *Str. lividus* nov. sp. の生産する Lividomycin と同時に生産される No. 2230-C 物質の構造を mannosylparomomycin と決定した。<sup>50)</sup>

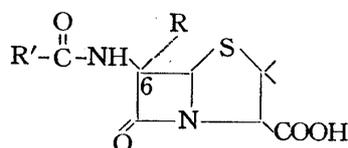
また Lividomycin A の mannose moiety を化学的に外すことにより Lividomycin B をつくることが報告された。<sup>51)</sup>

ヘキストの Huber は<sup>52)</sup>1966年報告され *Str. bambbergiensis* の培養液より単離された Moenomycin A および C の水解によって得られる phosphoric ester fraction に関する研究をおこなった。P は Moenomycin 中に diester の形で存在しており alkali に対して安定であった。塩酸水解により phosphoric monoester が得られ、酵素的な dephosphorylation により polyhydroxy carboxylic acid に変化する。

多くの aminoglycoside antibiotics の glycosides の preparation について研究中の ウィスコンシン大の Perlman らは<sup>53)</sup> Neamin より trans glucosidation によって 5-glucosyl-neamine を生成しその MIC を比

較した。活性は Neamin より強かったが Neamin B に耐性を有する *E. coli* には不活性であった。

Lilly のグループは Penicillin 構造 6 位の置換基と抗菌性との関連について研究した。<sup>54)</sup> すなわち



の 6 位を R = -H, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> として MIC ならびに transpeptidase 阻害活性をしらべたが、大要 -H, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>3</sub> の順で活性が強かった。

Rutgers 大の Schaffner ら<sup>55)</sup>は溶解性を高める目的で数種の polyeneantibiotics の N-acyl および methyl ester 誘導体を合成してその特性を比較した。その結果 methyl ester が活性を維持したまま水溶性を増加することを見出した。同じ手法で Amphotericin の methyl ester は活性に変化を及ぼさず水溶性を高めることがわかった。<sup>56)</sup> かくのごとく、一般に methyl ester, hydrochloride に変えることによって antifungal activity を変えずに水溶性を高めることを示した。

科研化学のグループ<sup>57)</sup>は nucleobase として 5-carboxyuracil をもつ Polyoxins D, E, F が sodium bisulfate 溶液中 pH 4.0 で選択的に decarboxylation され相当する 5, 6-dihydrouracil-6-sulfonate および uracil type polyoxins (L, M, K) を好収量で与えることを示した。前者は mild alkali 処理でほとんど定量的に後者に変換される。

慶応大および微化研のグループは抗生物質の化学的変換について一連の研究をおこない 5'-deoxylividomycin-B<sup>58)</sup>, 3', 4'-dideoxy- および 3', 4', 5'-trideoxyribostamycin<sup>59)</sup> を合成した。5'-deoxyLM は原物質 Lividomycin と比較して特に抗菌性に優れている点は見出せなかったが 3'-4'-dideoxy ribostamycin は Kanamycin 耐性菌に対して活性を示した。

塩野義の Ozaki ら<sup>60)</sup>は nucleoside antibiotics である Showdomycin (SHM) の毒性を低下させる目的で SHM の微生物的変換をいくつかの *Streptomyces* sp. を用いて検討した。その結果、*Str. sp.* No. 383 の増殖細胞および休止細胞ともに SHM を失活せしめることを見出し、さらにこの不活性物質は Isoshowdomycin であることを明らかにした。

微化研グループでは R-factor を有する菌株を用いて不活性機構を検討した。これらの結果を第 2 表にまとめた。

第 2 表 耐性菌による不活性化

Compound Name	Organism	Activity
Lividomycin+ATP	<i>E. coli</i> (R-factor)	5''-phosphate Lividomycin 61)
3', 4'-dideoxykanamycin B	<i>E. coli</i> (R-factor)	3', 4'-dideoxykanamycin B 2''-guanylate and 2''-inosinate 62)
3', 4'-dideoxykanamycin B	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6'-N-acetylation 63)
Kanamycin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6'-N-acetylation 64)
Ribostamycin	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6'-N-acetylation 64)
Butirosin A Kanamycin Neamine Ribostamycin	<i>E. coli</i> (R-factor)	Phosphorylation of 3'-hydroxyl 65)

## 5-7 既報告抗生物質に関する研究

すでに報告された物質についての抗菌性試験, 性状, 分離方法, 生産, 生合成などに関する報告をこの項で要約する。

協和醸酵のグループは Penicillin G から 6-APA を生産する菌株 9 株の中から同時に Ampicillin から 6-APA を生成する 3 株を得, この内, *Kluyvera citrophila* KY 3641 が逆反応として 6APA と phenyl glycine derivative を基質として aminobenzyl Penicillin を酵素的に生成することを報告した.<sup>66)</sup> この acylase の optimum pH は 6.5, D-phenylglycine methyl-ester HCl が最適の基質であり, 反応液 ml 当り 10.7 mg の収量で AB-PC を得た。

Rutgers 大の Schaffner ら<sup>67)</sup>は Candicidin の biogenesis について研究をおこないその aromatic moiety は glucose から shikimic acid を経て *p*-aminobenzoic acid に合成され, 後 Candicidin に取込まれることを明らかにした。また, この合成は L-phenylalanine, L-tryptophane, L-tyrosine の存在で阻害される。

Cerulein は *Cephalosporium caerulens* の培養によって生成される antifungal antibiotic である (1960)。北里研のグループは *Saccharomyces cerevisiae* の cell free 系を用いてこの物質の作用機作を radio active や acetate mevalonate の fatty acid fraction と non-saponifiable fraction への取り込み阻害について研究をおこない scheme を組立てた。<sup>68)</sup>

Diumycin は P を含む glycolipid antibiotic で *Str. ambrinus* によって生産されることはすでに 1969 年に報告されたが, Squibb のグループは *Str. ambrinus* ATCC 15972 と authentic culture である同菌 NRRL B-2572 との分類学的相異について検討した。<sup>69)</sup> また Diumycin が serum と強く結合することから, *in vitro* における濃度と活性の変化, さらに *in vivo* にお

ける感染治療試験の状態について報告した。毒性試験の研究では Diumycin は LD<sub>50</sub> の dose level で過渡的な liver damage を起す。

Endomycin として 1951 年報告された物質につきその major component を結晶として単離, これを新たに Scopafungin と命名した。<sup>70)</sup>

Lividomycin についてその培養液の過剰条件が工業的規模を含めて検討された。<sup>71)</sup> また, この物質と同類とみなされる Kanamycin, Gentamicin, Streptomycin などとの cross resistance pattern について研究がおこなわれた。<sup>72)</sup>

微化研グループは Macarbomycin が *in vitro*, *in vivo* 共に peptideglycan の合成を阻害する作用機序を明らかにした。<sup>73)</sup>

菌株改良による生産性向上の例として Neomycin 生産菌株を uv, EI および X-ray を mutagen として用い原株 300 µg/ml より 6 倍の生産を得た結果が報告された。<sup>74)</sup>

*In vitro* で 14 種の macrolides の antimycoplasma 活性を比較した結果, 16-membered lactone をもつ macrolides は 14-membered lactone のものより活性が強いことが判明した。また 8 種の Leucomycins の比較では Ac-group に属するものの方が Fr-group に属するものよりも活性が強いこと, Leucomycin A<sub>3</sub> が最高活性を有することが報告された。<sup>75)</sup>

同様な活性比較はデンマークの Heding らによって種々の Streptomycin 誘導体の *E. coli* 感受性株に対する MIC についてなされた。<sup>76)</sup> また, Rutgers 大のグループは polyene macrolides とそれらの methyl ester の *in vitro* の MIC および acute toxicity (i.p.) について測定, 比較している。<sup>77)</sup>

Upjohn の Sebak ら<sup>78)</sup>は G(-) bacteria が Novobiocin を水解することを認めこの細胞を用い cleavage

の条件を検討した。

武田薬品グループによって見出された Tolypomycin (1971) の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗菌性についての研究が報告された。<sup>79)</sup> 毒性は LD<sub>50</sub> (s. c.) 2,200 mg/kg, (i. p.) 330 mg/kg, (p. o.) 5,700 mg/kg と極めて低かった。MIC は *Staph. aureus* 209P に 0.001 µg/ml, *B. subtilis* PCI 219 に 0.1 µg/ml, *E. coli* 50 µg/ml, *Ps. aeruginosa* 50 µg/ml であった。特に耐性 *Staphylococcus* にも有効であった。このうち Tolypomycin Y と命名されたものは新規な Ansamycin antibiotic であるが broth から2つの Ansamycin antibiotics が単離され、それらの理化学的性状から Rifamycin B および O と同定された。<sup>80)</sup> また本物質の *Streptococcus alcolophilus* を用いる分別定量法も報告された。<sup>81)</sup>

旭化成グループは1966年に報告された *Trichoderma viride* 63C1 株の生産する peptide antibiotic, Suzukacillin A の生産に際して、A の構成成分である6種のアミノ酸 (Gly, Glu, Ala, Pro, Val, Leu) ならびに未同定のアミノ酸を含むこれら構成アミノ酸の添加培養における抑制または促進効果について検討した。<sup>82)</sup>

*Mycoplasma*, *Acholeplasma laidlawii* B が抗生物質を生産することを認め (Ph. D. 論文, Univ. Wisconsin, 1971), この物質の生産条件の検討を Perlman らは報告している。<sup>83)</sup> ただ本物質についての評価は未検討である。

### 5-8 微生物学的研究

京大, Ogata ら<sup>84)</sup> は hydrocarbons を利用する Actinomycetes を探索し, *Streptomyces* に属する数種の株が methyl acetate や *n*-paraffin を資化することを認めた。これらの中, No. 81 と No. 315 株が抗生物質を生産することを知った。Str. No. 81 は *Str. globisporus* 類似菌で低温では Cryomycin を生産し, 中温では M-81 物質をつくる。No. 351 は *Str. phaeochromogenus* 類似菌で Nonactin にきわめて類似の物質を生産する。

岡見ら<sup>85)</sup> は日本海中の海水, 泥の試料より142株の微生物を分離したが, 126が bacteria, 16が yeast と fungi であり actinomycetes は分離されなかった。

別に相模湾より37の試料を得, 136株の actinomycetes を分離して耐塩性をしらべた。<sup>86)</sup> これらのうち4株について抗生物質の生産を認め, 温度と培地を変えて調べたところ培養条件によって antibiotic spectrum の変化することが認められた。Isolates の27%は抗菌性を有し, 17%は Yoshida sarcoma cell に活性を示した。

中沢ら<sup>87)</sup> は Cephalixin 存在下での *E. coli* NIH cell の表面形態の変化を電顕で観察して報告した。

### 5-9 特許

特許公報に記載された抗生物質を第3表にまとめた。新規としてクレームされたもの以外については特許要件をその他の項に略記した。

第3表 特許に記載された抗生物質

物質名	(発明者所属)	生産菌株	活性, その他	文献
Ablastomycin	(微化研)	<i>Str. aburaviensis</i> var. <i>ablastomyceticus</i>	<i>Piricularia oryzae</i> <i>Helminthosporium oryzae</i>	90)
Aeruginic acid	(合同酒精)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	91)
Anticapcin	(Lilly)	<i>Str. griseoplanus</i>	細菌の Hyaluronic acid 膜形成阻害	92)
Antivirin		Hela, FL, Hep No. 2 etc cells	抗ウイルス作用	93)
Axenomycin	(Farmitalia)	<i>Str. lisandri</i>	抗原虫作用, 抗カビ作用	94)
Bihoromycin	(明治製菓)	<i>Str. philippinensis</i> var. <i>bihoroensis</i>	抗植物病源ウイルス 抗G(+)カビ	95)
Bottromycin	(北里研)	<i>Kitasatoa purpurea</i> etc.		96)
Bromonitrins	(藤沢薬品)	<i>Pseudomonas pyrrocinia</i>	抗G(+)カビ	97)
Cerulenin	(武田薬品)	<i>Sartorya fumigata</i>	抗真菌	98)
Chloramphenicol	(北里研)	<i>Kitasatoa</i> genus nov.		99)
Chlorostatin	(藤沢薬品)	<i>Str. erythreus</i> var. <i>chlorostaticus</i>	緑化阻害発芽阻害作用	100)
Cholestatin	(藤沢薬品)	<i>Str. griseus</i> var. <i>toguraensis</i>	コレステロール上昇抑制	101)
Enhygrofungin	(Upjohn)	<i>Str. hygrosopicus</i> var. <i>enhygrus</i> var. nov.	抗G(+), カビ	102)

Formycin B	(微化研)	<i>Escherichia</i> or <i>Streptomyces</i>	Formycin A から B への 微生物的変換	103)
Fradicin	(北里研)	<i>Kitasatoa</i> genus nov.		104)
Griseofulvin	(三共)	<i>Nigrospora oryzae</i>	抗 Trichophyton	105)
Isemycin	(藤沢薬品)	<i>Str. flavochromogenes</i> var. <i>isenensis</i>	抗 G(+)	106)
Kasugamycin	(微化研)	<i>Str. kasugaspinus</i>	新種をクレーム	107)
Kotomycin	(藤沢薬品)	<i>Str. candidus</i> var. <i>kotohiranensis</i>	抗原虫, カビ	108)
Kujimycin A & B	(大正製薬)	<i>Str. kujinensis</i>	抗 G(+)	109)
Laspartomycin	(微化研)	<i>Str. viridochromogenes</i> var <i>komabensis</i>	抗 G(+)	110)
Libanomycin	(Farmacent)	<i>Str. libani</i>	抗 G(+)	111)
Lydimycine	(Upjohn)	<i>Str. lydicus</i>	抗カビ Biotin 添加による力価向上	112)
Lysostaphin	(Mead Johnson)	<i>Staphylococcus staphylolyticus</i>	培養法の改良	113)
Moenomycin	(Hoechst)	<i>Streptomyces</i>	飼料添加	114)
Mucidin	(Czech, Acad)	<i>Oudemansiella</i>	抗カビ	115)
Neocarzinostatin	(科薬抗)	<i>Str. carzinostaticus</i> var. F-41	抗菌, 制癌作用 分離法について	116)
Neopluramycin	(微化研)	<i>Str. pluricolorascens</i>	抗 G(+) Yoshida sarcoma	117)
Nigrifactin	(藤沢薬品)	<i>Str. nigrifaciens</i> FFD	抗ヒスタミン, 血圧降下作用	118)
Oryzachlorin	(東大)	<i>Asp. oryzae</i>	抗 candida	119)
Oxoformycin B	(微化研)	<i>Pseudomonas</i> 属 <i>Nocardia</i> 属	Formycin B Oxoformycin 変換	120)
Paecilomycerol	(東大)	<i>Paecilomyces elegans</i>	抗ウイルス	121)
Pepstatin	(微化研)	<i>Str. testaceus</i> nov. sp.	抗 pepsin 作用, 抗炎症作用	122)
Phenazine-1- carboxylic acid	(工技院)	<i>Pseudomonas</i>	抗植物病原菌 炭化水素培地での生産	123)
Polymyxin P	(武田薬品)	<i>Bacillus polymyxa</i>	抗 G(-)	124)
Primycin	(ハンガリー)	<i>Micromonospora galeriensis</i>	抗 Mycobacter 他菌株による生産	125)
Pyrrolnitrin	(藤沢薬品)	<i>Pseudomonas acidula</i>	抗カビ, 酵母, 新菌種	126)
Quinamycin	(北里研)	<i>Str. murayamaensis</i>	抗 G(+)	127)
Resistaphyllin A	(科研化学)	<i>Str. antibioticus</i>	抗 G(+)	128)
Retikinase	(微化研)	<i>Str. verticillatus</i> var. <i>zymogenes</i>	新酵素 Bradykinin 不活性化酵素	129)
Rifamycin SV	(Lepetit)	<i>Str. mediterranei</i>	Rifamycin SV の 直接生成変異株	130)
Siccanin	(三共)	<i>Helminthosporium siccans</i>	培養方法, pH 調節	131)
Siomycin	(塩野義)	<i>Str. sioyaensis</i>	培養方法, 培地	132)
Thiopeptin A1	(藤沢薬品)	<i>Str. tateyamensis</i>	抗 G(+)	133)
Thiopeptin A3	(藤沢薬品)	<i>Str. tateyamensis</i>	抗 G(+)	134)
Thiopeptin A4	(藤沢薬品)	<i>Str. tateyamensis</i>	抗 G(+)	135)
Tylosin	(Lilly)	<i>Str. fradiae</i>	Tylosin 水解物の培養時添加	136)
Zygosporins D, E, F, G.	(塩野義)	<i>Zyg. mesonii</i>	抗腫瘍, 抗炎症作用	137)
A204 & A204 II	(Lilly)	<i>Str. albus</i>	抗 G(+)	138)
A-21101	(Lilly)	<i>Arachniotus aureus</i>	抗ウイルス	139)
B-5050-A & F	(武田薬品)	<i>Str. hygrosopicus</i>	抗 G(+)	140)
K-231	(第一製薬)	<i>Str. albus</i> var. <i>colimyceticus</i>	抗 G(+)	141)
NA-181	(クミアイ化学)	<i>Str. fungicidicus</i> var. <i>chikusanensis</i>	抗カビ, 植物病原菌	142)
SF-837A <sub>2</sub> , A <sub>3</sub> & A <sub>4</sub>	(明治製菓)	<i>Str. mycarofaciens</i>	抗 G(+)	143)

T-7545-B	(武田薬品)	<i>Str. hygrosopicus</i> var. <i>limoneus</i>	イネ紋枯病	144)
T-2636-C	(武田薬品)	<i>Str. rochei</i> var. <i>volubilis</i>	抗 G(+)	145)
T-2636-E	(武田薬品)	<i>Str. rochei</i> var. <i>volubilis</i>	抗 G(+)	146)
T-1124	(武田薬品)	<i>Micromonospora chalcear</i> var. <i>izumensis</i>	抗 G(+)	147)
W-847	(Sherico)	<i>Micromonospora</i> W847	抗 G(+)(-)	148)
WS-1921	(藤沢薬品)	<i>Str. griseolus</i> var. <i>suefoantibioticus</i>	抗 G(+)	149)
WS-8096	(藤沢薬品)	<i>Str. viridochromogenes</i> var. M127	抗 G(-)	150)
YA-56	(田辺製薬)	<i>Str. humidus</i> var. sp.	抗 G(+), 抗腫瘍作用	151)
289F	(第一製薬)	<i>Str. phaeovorticillatus</i> var. <i>takatsukiensis</i>	抗 G(+)	152)
19042RP 21052RP 21053RP	(Rhone Poulenc)	<i>Str. hygrosopicus</i> DS 10408	酵素阻害作用	153)
17967RP	(Rhone Poulenc)	<i>Str. roseoplatus</i> DS 20073	抗 G(+)(-) 抗腫瘍作用	154)
21544	(協和発酵)	<i>Str. kitakiensis</i>	新菌種	155)
Polypeptide Complex	(協和発酵)		<i>Lactobacillus</i> の菌体処理物 の抗腫瘍性物質	156)

## 文 献

- 1) Scannell, J. P. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 122 (1972).
- 2) Miyoshi, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 569 (1972).
- 3) Kamiya, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 576 (1972).
- 4) Nishida, M. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 582 (1972).
- 5) Suzuki, T., Honda, H., Katsumata, R. : *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 2223 (1972).
- 6) Shirahata, K. :  
*Agr. Biol. Chem.*, **36**, 2229 (1972).
- 7) Yoshida, N., Tani, Y., Ogata, K. : *J. Antibiotics*, **25**, 653 (1972).
- 8) Nakajima, N., Chihara, S., Koyama, Y. : *J. Antibiotics*, **25**, 243 (1972).
- 9) Jomon, K. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 271 (1972).
- 10) Ito, M., Koyama, Y. : *J. Antibiotics*, **25**, 304 (1972).
- 11) Molloy, B. B. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 137 (1972).
- 12) Kusakabe, Y. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 44 (1972).
- 13) Kluepfel, D. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 109 (1972).
- 14) Präve, P., Sukatsch, D., Vértesy L. : *J. Antibiotics*, **25**, 1 (1972).
- 15) Vértesy, L. : *J. Antibiotics*, **25**, 4 (1972).
- 16) Wagman, G. H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 641 (1972).
- 17) Kusakabe, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 541 (1972).
- 18) Brazhnikova, M. G., Konsantinova, N. V., Me-sentsev, A. S. : *J. Antibiotics*, **25**, 668 (1972).
- 19) Arima, K., Kawamura, T., Beppu, T. : *J. Antibiotics*, **25**, 387 (1972).
- 20) Arima, K. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 437 (1972).
- 21) Fuska, J., Nemeč, P., Kuhr, I. : *J. Antibiotics*, **25**, 208 (1972).
- 22) Miyamura, S. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 610 (1972).
- 23) Suda, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 263 (1972).
- 24) Iinuma, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 497 (1972).
- 25) Hori, M. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 393 (1972).
- 26) Kaise, H. :  
*Agr. Biol. Chem.*, **36**, 120 (1972).
- 27) Hata, T. :

- J. Antibiotics*, **25**, 473 (1972).  
 28) Scannell, J. P. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 179 (1972).  
 29) Miyamura, S. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 369 (1972).  
 30) Minato, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 315 (1972).  
 31) Umezawa, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 239 (1972).  
 32) Argoudelis, A. D., Hoeksema, H., Whaley, H. A.: *J. Antibiotics*, **25**, 432 (1972).  
 33) Birner, J. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 356 (1972).  
 34) Arima, K., Kawamura, T., Beppu, T. : *J. Antibiotics*, **25**, 471 (1972).  
 35) Crooy, P., DeNeys, R.: *J. Antibiotics*, **25**, 371 (1972).  
 36) Ikeuchi, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 548 (1972).  
 37) Shimojima, Y. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 604 (1972).  
 38) Argoudelis, A. D., Brodasky, T. F. : *J. Antibiotics*, **25**, 194 (1972).  
 39) Argoudelis, A. D. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 445 (1972).  
 40) Ito, M., Koyama, Y. : *J. Antibiotics*, **25**, 147 (1972).  
 41) Narasimhari, N., Vining, L. C.: *J. Antibiotics*, **25**, 155 (1972).  
 42) Miyano, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 489 (1972).  
 43) Izumi, R. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 201 (1972).  
 44) Horii, S., Kameda, Y., Kawahara, K. : *J. Antibiotics*, **25**, 48 (1972).  
 45) Kinumaki, A., Suzuki, M.: *J. Antibiotics*, **25**, 480 (1972).  
 46) Kawaguchi, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 695 (1972).  
 47) Price, K. E. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 709 (1972).  
 48) Argoudelis, A. D., Coats, J. H., Magerlein, B. J. : *J. Antibiotics*, **25**, 191 (1972).  
 49) Umezawa, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 743 (1972).  
 50) Mori, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 317 (1972).  
 51) Mori, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 149 (1972).  
 52) Huber, G. : *J. Antibiotics*, **25**, 226 (1972).  
 53) Endo, T., Perlman, D.: *J. Antibiotics*, **25**, 681 (1972).  
 54) Ho, P. P. K. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 627 (1972).  
 55) Mechliniski, W., Schaffner, C. P. : *J. Antibiotics*, **25**, 256 (1972).  
 56) Schaffner, C. P., Mechliniski, W. : *J. Antibiotics*, **25**, 259 (1972).  
 57) Shibuya, K. :  
*Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1229 (1972).  
 58) Umezawa, S. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 617 (1972).  
 59) Umezawa, S. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 613 (1972).  
 60) Ozaki, M. :  
*Agr. Biol. Chem.*, **36**, 451 (1972).  
 61) Yamamoto, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 485 (1972).  
 62) Yagisawa, M. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 492 (1972).  
 63) Yagisawa, M. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 495 (1972).  
 64) Yamamoto, H. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 745 (1972).  
 65) Yagisawa, M. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 748 (1972).  
 66) Okachi, R. :  
*Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1193 (1972).  
 67) Liu, C. M., McDaniel, L. E., Schaffner, C. P.: *J. Antibiotics*, **25**, 116 (1972).  
 68) Nomura, S. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 365 (1972).  
 69) Meyers, E. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 163 (1972).  
 70) Bergy, M. E., Hoeksema, H. : *J. Antibiotics*, **25**, 39 (1972).  
 71) 一柳: 醸工誌, **50**, 794 (1972).  
 72) Kobayashi, F. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 128 (1972).  
 73) Suzuki, J. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 94 (1972).  
 74) Bhadra, R., Majumdar, S. K. : *J. Ferment.*

- Technol.*, **50**, 446 (1972).
- 75) Omura, S. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 105 (1972).
- 76) Heding, H., Lützen, O. : *J. Antibiotics*, **25**, 287 (1972).
- 77) Bonner, D. P., Mechlinski, W., Schaffner, C. P. : *J. Antibiotics*, **25**, 261 (1972).
- 78) Sebek, O. K., Hoeksema, H. : *J. Antibiotics*, **25**, 434 (1972).
- 79) Kishi, T. :  
*J. Antibiotics*, **25**, 11 (1972).
- 80) Kondo, M., Oishi, T., Tsuchiya, K. : *J. Antibiotics*, **25**, 16 (1972).
- 81) Hasegawa, T. : *J. Antibiotics*, **25**, 25 (1972).
- 82) Ooka, T., Takeda, I. : *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 112 (1972).
- 83) Perlman, D., Fraterrigo, C. C., Schwartz, J. L. : *J. Antibiotics*, **25**, 535 (1972).
- 84) Yoshida, N., Tani, Y., Ogata, K. : *J. Antibiotics*, **25**, 546 (1972).
- 85) Okami, Y., Ozaki, T. : *J. Antibiotics*, **25**, 456 (1972).
- 86) Okazaki, T., Okami, Y. : *J. Antibiotics*, **25**, 461 (1972).
- 87) Nishio, T., Nakazawa, S. : *J. Antibiotics*, **25**, 602 (1972).
- 88) 大岳 : 化学の領域, **26**, 519 (1972).
- 89) 小山 : 日細菌誌, **27**, 443 (1972).
- 90) 梅沢, 橋本, 浜田, 竹内 : 特公昭47-7959.
- 91) 今井, 高橋, 関, 入江 : 特公昭47-677.
- 92) デヒット・ハリマン・ライプリー, :  
特公昭47-24755.
- 93) 上田, 豊島, 秋浜 : 特公昭47-22272.
- 94) エルネス・コッタ, :  
特公昭47-2555.
- 95) 小疇, 植田, 他 : 特公昭47-18636.
- 96) 秦, 松前, 阿部, 他 : 特公昭47-10036.
- 97) 鯨坂, 刈米, 他 : 特公昭47-14916.
- 98) 山野, 山本, 他 : 特公昭47-24156.
- 99) 秦, 松前, 他 : 特公昭47-10035.
- 100) 除門, 鯨坂, 他 : 特公昭47-19752.
- 101) 鯨坂, 除門, 酒井 : 特公昭47-16798.
- 102) マルコム・エドワード・パーギー, 他 :  
特公昭47-16799.
- 103) 梅沢, 他 : 特公昭47-22277.
- 104) 秦, 松前, 他 : 特公昭47-10038.
- 105) 古谷, 白坂, 他 : 特公昭47-13717.
- 106) 三好, 宮入, 他 : 特公昭47-38.
- 107) 梅沢, 竹内, 他 : 特公昭47-1833.
- 108) 黒田, 除門, 他 : 特公昭47-2558.
- 109) 大村, 並木, 他 : 特公昭47-6396.
- 110) 梅沢, 浜田, 他 : 特公昭47-5717.
- 111) ジュゼッペ・カシネリ, 他 :  
特公昭47-10039.
- 112) レディスラブ・ジェームス・ハンカ, 他 :  
特公昭47-14917.
- 113) ウオルター・アンソニー・チグムント, 他 :  
特公昭47-13719.
- 114) パウエル, 他 : 特公昭47-25113.
- 115) ミロスラブ・ヴオンドラセック, 他 :  
特公昭47-18637.
- 116) 石田, 菊地, 他 : 特公昭47-7356.
- 117) 梅沢, 竹内, 他 : 特公昭47-678.
- 118) 金子, 寺島, 黒田 : 特公昭47-19750.
- 119) 加藤, 田村, 他 : 特公昭47-35.
- 120) 梅沢, 竹内 : 特公昭47-13718.
- 121) 田村, 加藤, 他 : 特公昭47-40.
- 122) 竹内, 青柳, 他 : 特公昭47-8996.
- 123) 東原, 佐藤 : 特公昭47-7957.
- 124) 木村 : 特公昭47-27038.
- 125) チボム・ワライ・ナギイ, 他 :  
特公昭47-13116.
- 126) 鯨坂, 除門, 窪地 : 特公昭47-22797.
- 127) 秦, 大村, 他 : 特公昭47-2556.
- 128) 白土, 永津, 渋谷, 相沢 : 特公昭47-5000.
- 129) 梅沢, 中村, 他 : 特公昭47-23034.
- 130) ジアンカルロ・ランチニ, 他 :  
特公昭47-10037.
- 131) 鳥瀧, 村田, 他 : 特公昭47-676.
- 132) 江幡 : 特公昭47-7354.
- 133) 宮入, 三好, 他 : 特公昭47-13720.
- 134) 宮入, 三好, 他 : 特公昭47-13117.
- 135) 宮入, 三好, 他 : 特公昭47-13118.
- 136) ポール・ジーン・カルトライダー, 他 :  
特公昭47-18633.
- 137) 湊, 松島 : 特公昭47-23394.
- 138) ロバート・エル・ハミル, 他 :  
特公昭47-19753.
- 139) ドナルド・クリフォード・デロング, 他 :  
特公昭47-19035.
- 140) 東出, 長谷川, 他 : 特公昭47-7351.
- 141) 井上, 阿部, 他 : 特公昭47-27040.

- 142) 赤柴, 箕輪, 土山: 特公昭47-39.  
 143) 鶴岡, 庄村, 他: 特公昭47-3158.  
 144) 岩佐, 山本, 他: 特公昭47-15752.  
 145) 東出, 柴田, 他: 特公昭47-20959.  
 146) 番野, 東出, 他: 特公昭47-7355.  
 147) 柴田, 波多野, 他: 特公昭47-4514.  
 148) マービン・ジョセフ・ワインシュタイン, 他:  
 特公昭47-19751.  
 149) 宮入, 三好, 他: 特公昭47-679.  
 150) 三好, 宮入, 他: 特公昭47-15750.  
 151) 奥田, 栗田口: 特公昭47-2557.  
 152) 浅野, 古川, 他: 特公昭47-27039.  
 153) ジャン・エドモン・アリー・フローテン, 他:  
 特公昭47-36.  
 154) デニス・マンシー, 他:  
 特公昭47-37.  
 155) 石田, 菊地, 他: 特公昭47-15751.  
 156) 香川: 特公昭47-2554.

## 6. 酵 素

### VI. Enzymes

#### 6-1 アミラーゼ

アミラーゼに関しては,  $\alpha$ -アミラーゼは 3 報, グル  
 コアミラーゼは 3 報,  $\beta$ -アミラーゼは 1 報, 報告され  
 ている. この順にそれらの内容を記す.

Sekiguchi, Okada<sup>1)</sup> は枯草菌 Marburg 株のうち,  
 遺伝解析に広く使われている 168 株の生産する  $\alpha$ -アミ  
 ラーゼを, ディスク・ゲルで単一ピークを示すまで精  
 製し, その性質を他の  $\alpha$ -アミラーゼと比較している.  
 耐熱性 (65°C) は糖化型  $\alpha$ -アミラーゼよりやや安定,  
 液化型  $\alpha$ -アミラーゼより著しく不安定である. 本菌  
 $\alpha$ -アミラーゼの抗体は, 液化型  $\alpha$ -アミラーゼとは  
 cross reaction を示さないが, 本菌  $\alpha$ -アミラーゼと糖  
 化型  $\alpha$ -アミラーゼを隣接させ抗体と反応させた時,  
 本菌  $\alpha$ -アミラーゼに spur が形成された. これは本  
 菌  $\alpha$ -アミラーゼと糖化型  $\alpha$ -アミラーゼとが共通する  
 抗原決定基と, 本菌の  $\alpha$ -アミラーゼのみがもつ抗原  
 決定基の存在を示している. これらの結果から著者ら  
 は, 本菌  $\alpha$ -アミラーゼは糖化型  $\alpha$ -アミラーゼと同じ  
 ではないが, 類似しているとしている.

久留島ら<sup>2)</sup> は, *Asp. cinnamomeus* IAM 2040 株  
 の紫外線照射による人工突然変異株の誘起を試みた.  
 その結果, 大部分の菌株は全  $\alpha$ -アミラーゼ力, 耐酸  
 性  $\alpha$ -アミラーゼ力とも原株に比べ差異はなかったが,  
 ごく一部の菌株で, 耐酸性  $\alpha$ -アミラーゼの特に優れ  
 たものと劣ったものを認めた. 紫外線照射処理を 4 回  
 くり返して得た mutant No. 7117 株は, 耐酸性  $\alpha$ -  
 アミラーゼ力が, 原株の 6 倍の生成能をもち, 増殖温  
 度は原株と一致しているが, pH が酸性に傾いている  
 ほか, 分生子の着生において顕著な差があり, 炭水化  
 物の利用性も多少変っていることを認めた.

Horikoshi ら<sup>3)</sup> は, 好アルカリ細菌である *Bacillus*

No. A-40-2 菌をもちいてアルカリ培養をおこない,  
 生産されたアミラーゼを, pH 活性曲線の差から 4 つ  
 のタイプに分けた. タイプ 1 は, 最適 pH が 10 にのみ  
 あり, タイプ 2 は 4 および 10 にあり, タイプ 3 は 4 と  
 9 にあるが, 耐熱性が高く, あきらかにタイプ 2 と異  
 り, タイプ 4 は 4 にあり, さらに 10 に肩がある. これ  
 らの pH-活性曲線は, 培養が違ってもまったく変化し  
 ないし, また, タイプ 3 は精製をおこなっても曲線に  
 変わりがなかった.

Ching-Fwu Lin<sup>4)</sup> は *Rhizopus formosaensis* R-  
 13-5 株の紫外線, NTG 処理により糖化型アミラーゼ  
 高生産性変異株 R13-59136 を分離し, 糖化アミラーゼ  
 および, その他の酵素生産性ならびに菌学的, 生理学  
 的性質を親株と比較している. その結果は, 以下の通  
 りである. 変異株は親株に比し, 麩固体培養で 5.7 倍,  
 表面培養で 2.7 倍, 深部培養でとくに高く, 15 倍の糖  
 化アミラーゼ生産性を示した. リパーゼ, 凝乳酵素,  
 macerating enzyme は親株の数倍に上昇したが, プ  
 ロテアーゼは若干低下した. 親株は 30~40°C で充分  
 sporangia を形成したが, 変異株は, 35±1°C の限定  
 された温度でのみ sporangia を形成することから, 著  
 者は, 一種の温度感受性変異株と考えている.

Maeda, Suzuki<sup>5,6)</sup> は *Rhizopus niveus* の糖化型ア  
 ミラーゼの不溶化に関する一連の報告をしている. ハ  
 ロゲンアセチルセルロースを用いて調整した不溶性糖  
 化型アミラーゼは, 担体であるハロゲンアセチルセル  
 ロースを有機溶媒で処理した場合, 処理しない場合の  
 5 倍の活性があった. この原因は, 担体の粒度に関係  
 があると考え, 担体の粒度と比活性の関係を検討し.  
 0~15  $\mu$  の粒度では, native 酵素の 82%, 130~270  $\mu$   
 の粒度では, わずか 7% である結果をえた.