

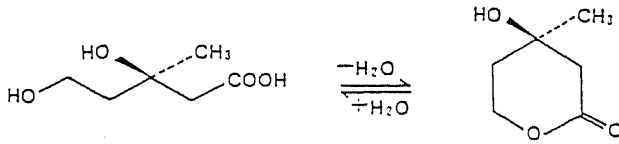
農学博士田村学造君の「火落酸の発見並びにイソプレノイド  
の関与する複合糖質の生合成阻害に関する研究」に対する

授賞審査要旨

本研究はステロイドなどイソプレノイド系化合物の生合成の前駆物質である火落酸（一般にはメバロン酸と云われる）の発見並びにメバロン酸から生成されるポリプレノールが関与する糖蛋白質などの複合糖質の生合成を選択的に阻害するツニカマイシンの発見に関するものである。これら火落酸（メバロン酸）並びにツニカマイシンの発見は生化学、分子生物学の進歩に著しく寄与している。

古来「火落ち」として知られる日本酒に特有な腐敗現象は、日本酒産業上最も重大な災害とされて来た。そのために「火入れ」と称する低温殺菌操作が、パストールの発明に先立つこと三〇〇年前に行われていたことは文献に明らかどころである。

明治時代に入って東京大学御雇教師 R. W. Atkinson は、「火落ち」がある種の細菌に基づくことを発見して、その菌の形態を記載した（一八八一）。その後この菌は清酒の存在においてのみ繁殖可能であることが高橋偵造教授によって証明され、真性火落菌と命名された。この現象は火落菌に対する何等かの未知発育因子によることが推測され



Free acid form

(3R)-3, 5-Dihydroxy-  
3-methyl-valeric acid

Lactone form

(3R)-3, 5-Dihydroxy-  
3-methyl-valerolactone

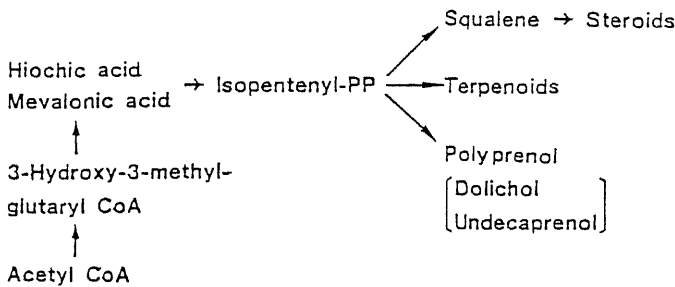


図 1 火落酸 (メバロン酸) の化学構造とこれを経由するイソプレノイド系化合物の生合成

原因を明らかにしたもので、これにより日本酒の防腐に対する学術及び産業上における数多くの

した (一九五六)。

田村君の研究は数百年来の日本酒の大災害の

因子が、日本酒の醸造に用いられる麴菌 (*Aspergillus oryzae*) の醸酵液中に存在すること

を確かめ、次にこの物質を多量に生産する麴菌

菌株を選出し、タンク培養によってその未知物質を

純粋に分離してその化学的性質を明らかにし、これを「火落酸」(Hiochic Acid) と命名

したが、その物質については何等の解明も行われて

いなかった。

の新研究を導き出すとともに、乳酸菌の分類に貢献した。

田村君の火落酸の発表について、同年アメリカの K. Folkers らは、にわたりの未知成長因子 (UGF) の探索において、ウイスキー蒸溜廃液から一種の新物質を分離し、このものがある種の乳酸菌の発育を促進する効果のあることを認め、これを「メバロン酸」(Mevalonic Acid) と命名した。その後これが火落酸と同一物であることが判明したので、田村君に要請して連名でこの物質が所を異にして同時に発見されたことを発表した (一九五八) (図一)。

火落酸 (メバロン酸) は、その後戦後における生化学研究の寵児となり、各国において多数の研究が続出し、醋酸からメバロン酸への生合成経路のほか、さらにメバロン酸の縮合により、スクワレン、ステロイド、テルペノイド、カロチノイド、天然ゴムなど、自然界に最も広く分布するイソプレノイド系化合物が火落酸 (メバロン酸) を経て生合成される経路が世界の多くの研究者によって解明された。これらの研究により F. Lynen, K. Bloch, J. W. Cornforth らのノーベル賞受賞者を出したことも田村君による本物質の発見がその端緒をなすものと云える。

その後田村君は  $^{14}\text{C}$  を含む火落酸 (メバロン酸) を用いて火落菌を培養し、その行方を追跡した結果、その大部分が細胞膜中にとりこまれてイソプレノイド系化合物のポリプレノール (ウンデカプレノール) として存在することを確かめた (図 1 参照)。それと相前後して世界の数多くの研究者により、高等動物や微生物の生体膜中に各種のポリプレノールが見出され、その役割については細菌の細胞表層成分であるペプチドグリカン等の生合成に参与する中間体として作用することが報告されているが、田村君も火落菌細胞表層のポリプレノールがペプチドグリカン生合成に参与することを酵素レベルで証明した。

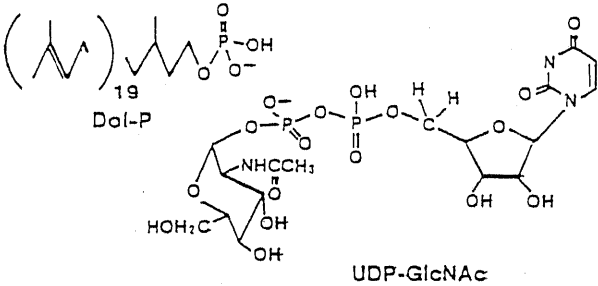
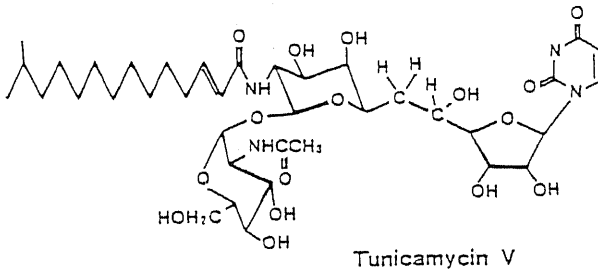


図2 Tunicamycin の化学構造と糖ヌクレオチド UDP-N-アセチルグルコサミン並びにドリコールリン酸の化学構造との比較

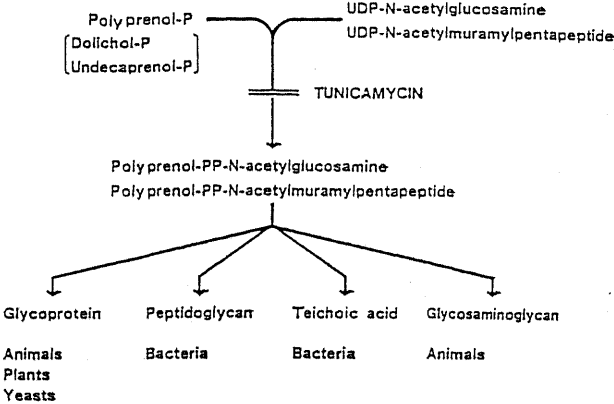


図3 ポリプレノールが関与する複合糖質の生合成の Tunicamycin による阻害

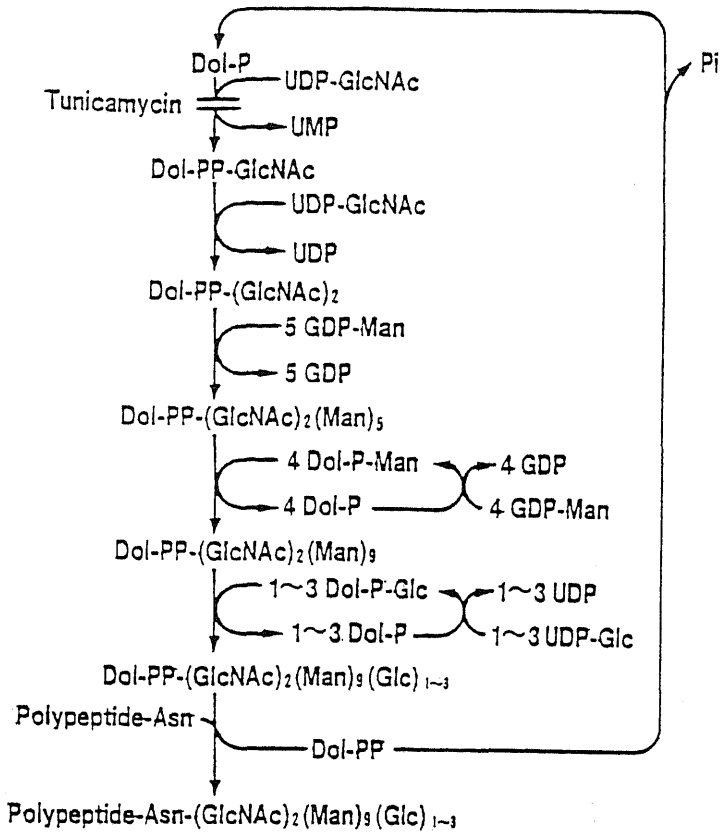


図 4 ポリプレノールが関与する糖蛋白質の糖鎖合成の Tunicamycin による阻害

その後田村君は、「ツニカマイシン」(Tunicamycin)と命名した新物質を発見し(一九七一)、その構造を明らかにしたが、この物質がポリプレノールの関与する複合糖質の生合成を選択的に阻害することを見出して複合糖質の生合成の解明に新たな知見を加えるとともに、本物質を一般の細胞生物学の研究に広く応用する端緒を開いた。

即ちニューカッスル病ウイルスに対する抗ウイルス活性を指標として、放線菌(*Streptomyces lysosuperficus*)の

生産物からツニカマイシンを分離し、本物質がウラシル、ツニカミン、Nアセチルグルコサミン及び脂肪酸よりなる特異な化学構造をもつことを明らかにした(図2)。さらにツニカマイシンの作用機構が、ポリプレノールが関与する複合糖質の生合成を特定の段階、すなわちポリプレノール糖形成の最初の段階のみを極めて特異的に阻害することを見出した(図3・4)。このような選択的な阻害作用を示すものは従来全く知られていなかったが、本物質の構造が糖ヌクレオチドとポリプレノールリン酸との反応中間段階と類似していることは、前記の特異的な作用を説明し得て興味深い(図2参照)。

田村君はツニカマイシンの生物活性について各分野の研究者との共同研究により、このものがウイルスの外被の形成を阻止するほか、細菌、酵母、糸状菌に作用してその形態異常を誘起すること、細菌の菌体外酵素の分泌において、ツニカマイシン耐性の変異株から $\alpha$ アミラーゼ高度生産株が得られることを見出した。また動物細胞の増殖を特定の周期でとどめること、腫瘍細胞の増殖を低濃度で抑制すること、そのほか細胞の分化にも重大な影響を与えることなど注目すべき研究成果を挙げている。

ツニカマイシンはその作用の特異性に基ついて、糖蛋白質の糖鎖の生合成過程及びその細胞からの分泌、細胞表面のレセプターの形成、発生分化など、複合糖質の生合成と機能の研究に広く用いられるようになり、そのため本物質を利用した論文は最近五年間に五〇〇余編に達し、このうち四〇〇余編が海外のものである。このように国際的にも極めて評価が高く、近年世に出た試薬の中でこれ程短期間に生命科学のあらゆる分野に影響を及ぼしたものはないであらうと云う記述も見られる。

以上田村君の研究は火落酸の発見により日本酒の腐敗現象の解明とそれに関与する細菌の特性を明らかにすることにより学術上ならびに産業上極めて大きな寄与をすることにも、ステロイドその他のインプレノイドの合成経路の解明に対してその基礎を開いたものである。さらにツニカマイシンの発見により、これがポリプレノール糖の形成を選択的に阻害することを見出し、生体膜におけるポリプレノールが関与する複合糖質の生合成の解明に新たな知見を加え、またその利用により細胞生理学上の研究に一新分野を開拓したものである。

一、主要な論文目録

- [I] 火落酸(メハロン酸)の発見とポリプレノールの生成
1. On a new growth factor for Hiochi-bacteria. Presented by Sakaguchi, K. at the Annual Meeting of the Brewers Association, June 1956, Annual Report of Brewer's Research, 11, 108 (1956).
  2. Hiochic acid, a new growth factor for *Lactobacillus homohiochii* and *Lactobacillus heterohiochii*. Tamura, G., J. Gen. Appl. Microbiol., 2, 431-434 (1956).
  3. Further studies on the chemical structure of hiochic acid. Tamura, G., Bull. Agric. Chem. Soc. Japan, 21, 202-203 (1957).
  4. Studies on hiochic acid, a new growth factor for Hiochi-bacteria. Part 2. Isolation of hiochic acid. Tamura, G., J. Agric. Chem. Soc. Japan, 32, 707-713 (1958).
  5. Studies on hiochic acid, a new growth factor for Hiochi-bacteria. Part 4. Determination of structure of hiochic acid. Tamura, G., J. Agric. Chem. Soc. Japan, 32, 783-790 (1958).
  6. Identity of mevalonic and hiochic acids. Tamura, G. and Folkers, K., J. Org. Chem., 23, 772(1958).

7. Production of mevalonic acid by fermentation. Tamura, G., Ando, K., Kodama, K. and Arima, K., *Appl. Microbiol.*, **16**, 966-972 (1968).
8. Incorporation of mevalonic acid into a lipid intermediate in cell wall synthesis and nucleic acid fraction by *Lactobacillus heterochitii*. Yoshiyama, Y., Arima, K., Matsubashi, M. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **37**, 1573-1577 (1973).

[H] シロイソノニンノ糖類ノ作用ノ機中糖質ノ存在位置

9. Tunicamycin, a new antibiotic. I. Isolation and characterization of tunicamycin. Takatsuki, A., Arima, K. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **24**, 215-223 (1971).
10. Tunicamycin, a new antibiotic. II. Some biological properties of the antiviral activity of tunicamycin. Takatsuki, A. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **24**, 224-231 (1971).
11. Tunicamycin, a new antibiotic. III. Reversal of the antiviral activity of tunicamycin by amino sugars and their derivatives. Takatsuki, A. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **24**, 232-238 (1971).
12. Effect of tunicamycin on the synthesis of macromolecules in cultures of chick embryo fibroblasts infected with Newcastle disease virus. Takatsuki, A. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **24**, 785-794 (1971).
13. Effect of tunicamycin on microorganisms: Morphological changes and degradation of RNA and DNA induced by tunicamycin. Takatsuki, A., Shimizu, K. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **25**, 75-85 (1972).
14. Preferential incorporation of tunicamycin, an antiviral antibiotic containing glucosamine, into



- the cell membranes. Takatsuki, A. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **25**, 362-364 (1972).
15. Inhibition of biosynthesis of polyisoprenol sugars in chick embryo microsome by tunicamycin. Takatsuki, A., Kohno, K. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **39**, 2089-2091 (1975).
  16. Tunicamycin inhibits the formation of lipid intermediate in cell-free peptidoglycan synthesis of bacteria. Tamura, G., Sasaki, T., Matsubashi, M., Takatsuki, A. and Yamasaki, M., *Agric. Biol. Chem.*, **40**, 447-449 (1976).
  17. Formation of fungal multinuclear giant cells by tunicamycin. Katoh, Y., Kunitake, A., Yoshino, H., Takatsuki, A., Yamasaki, M., and Tamura, G., *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **22**, 247-258 (1976).
  18. Hyperproductivity of extracellular  $\alpha$ -amylase by a tunicamycin resistant mutant of *Bacillus subtilis*. Sasaki, T., Yamasaki, M., Maruo, B., Yoneda, Y., Yamane, K., Takatsuki, A. and Tamura, G., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **70**, 125-131 (1976).
  19. The structure of tunicaminyl uracil, a degradation product of tunicamycin. Ito, T., Kodama, Y., Kawamura, K., Suzuki, K., Takatsuki, A. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 2303-2305 (1977).
  20. The structure of tunicamycin. Takatsuki, A., Kawamura, K., Okina, M., Kodama, Y., Ito, T. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 2307-2309 (1977).
  21. Hypersensitivity of SV40-transformed cells to the action of tunicamycin. Takatsuki, A., Mune-kata, M., Nishimura, M., Kohno, K., Onodera, K. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **41**, 1831-1834 (1977).
  22. Inhibition of heparan sulfate biosynthesis in cultures of chick embryo fibroblasts by tunicamycin and formation of lipid-linked glucuronic acid in chick embryo microsomes. Takatsuki, A., Fukui,

- Y. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **42**, 1621-1623 (1978).
23. Scanning electron microscopy of giant cells of *Penicillium citrinum*. Katoh, Y., Kuninaka, A., Yoshino, H., Takatsuki, A., Yamasaki, M. and Tamura, G., *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **24**, 233-239 (1978).
  24. Tunicamycin-resistant mutants and chromosomal locations of mutational sites in *Bacillus subtilis*. Nomura, S., Yamane, K., Sasaki, T., Yamasaki, M., Tamura, G. and Maruo, B., *J. Bacteriol.*, **136**, 818-821 (1978).
  25. Structure determination of tunicaminyl uracil, a degradation product of tunicamycin. Ito, T., Kodama, Y., Kawamura, K., Suzuki, K., Takatsuki, A. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 1187-1195 (1979).
  26. Effect of tunicamycin on cell growth and morphology of non-transformed and transformed cell lines. Kohno, K., Hiragun, A., Mitsui, H., Takatsuki, A. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 1553-1561 (1979).
  27. Altered molecular structure of HLA-DR antigens synthesized in the presence of tunicamycin. Nishikawa, Y., Yamamoto, Y., Onodera, K., Tamura, G. and Mitsui, H., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **87**, 1235-1242 (1979).
  28. Effect of tunicamycin on molecular heterogeneity of colony stimulating factor in cultured mouse mammary carcinoma FM3A cells. Ayusawa, D., Seno, T., Tomida, M., Yamamoto, Y., Hozumi, M., Takatsuki, A. and Tamura, G., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **90**, 783-787 (1979).
  29. Selective inhibition of the formation of polyisoprenol (pyro)-phosphate N-acetyl-glucosamine by

- tunicamycin. Tamura, G. and Takatsuki, A., Proc. Japan Acad., 56, Ser. B, 251-256 (1980).
30. Isolation and structures of components of tunicamycin. Ito, T., Takatsuki, A., Kawamura, K., Sato, K. and Tamura, G., Agric. Biol. Chem., 44, 695-698 (1980).
31. Accumulation of cell-bound  $\alpha$ -amylase in *Bacillus subtilis* cells in the presence of tunicamycin. Sasaki, T., Yamasaki, M., Takatsuki, A. and Tamura, G., Biochem. Biophys. Res. Comm., 92, 334-341 (1980).
32. Tunicamycin inhibits the differentiation of ST13 fibroblasts to adipocytes with suppression of the insulin binding activity. Kohno, K., Hiragun, A., Takatsuki, A., Tamura, G. and Mitsui, H., Biochem. Biophys. Res. Comm., 93, 842-849 (1980).
33. Induction of differentiation of human and murine myeloid leukemia cells in culture by tunicamycin. Nakayasu, M., Terada, M., Tamura, G. and Sugimura, T., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 77, 409-413 (1980).
34. Mesenchyme cells in starfish development: Effect of tunicamycin on their differentiation, migration and function. Dan-Sohkawa, M., Tamura, G. and Mitsui, H., Develop. Growth and Differ., 22, 495-502 (1980.)
35. Tunicamycin-resistant mutations in mouse FM3A cells. Koyama, H., Ayusawa, D., Okawa, M., Takatsuki, A. and Tamura, G., Mutation Research, 96, 243-258 (1982).
36. Effect of tunicamycin on cell adhesion and biosynthesis of glycoproteins in aggregation-competent cells of *Dicyostellium discoideum*. Yamada, H., Hirano, T., Miyazaki, T., Takatsuki, A. and Tamura, G., J. Biochem., 92, 399-406 (1982).

37. Microbial transformation of sterols. I. Decomposition of cholesterol by microorganisms. Arima, K., Nagasawa, M., Bae, M. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **33**, 1636-1643 (1969).
38. Microbial transformation of sterols. IV.  $C_{19}$ -steroid intermediate in the degradation of cholesterol by *Arthrobacter simplex*. Nagasawa, M., Hashiba, H., Watanabe, A., Bae, M., Tamura, G. and Arima, K., *Agric. Biol. Chem.*, **34**, 801-804 (1970).
39. Ascochlorin, a new antibiotic, found by paper-disc agar-diffusion method I. Isolation, biological and chemical properties of ascochlorin. Tamura, G., Suzuki, S., Takatsuki, A., Ando, K. and Ari-ma, K., *J. Antibiot.*, **21**, 539-544 (1968).
40. The molecular structure of ascochlorin. Nawata, Y., Ando, K., Tamura, G., Arima, K. and Itaka, Y., *J. Antibiot.*, **22**, 511-512 (1969).
41. Alteration of cholesterol metabolism by 4-0-methylascochlorin in rats. Hosokawa, T., Sawada, M., Ando, K. and Tamura, G., *Lipids*, **16**, 433-438 (1981).
42. An ascochlorin derivative, AS-6, potentiates insulin action in streptozotocin diabetic mice and rats. Hosokawa, T., Ando, K. and Tamura, G., *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 2865-2869 (1982).
43. Antitumor protective property of an isoprenoid antibiotic, ascofuranone. Magae, J., Hosokawa, T., Ando, K., Nagai, K. and Tamura, G., *J. Antibiot.*, **35**, 1547-1552 (1982).
44. Mutants of *Escherichia coli* with thermosensitive protein in the process of cellular division. Nagai, K. and Tamura, G., *J. Bacteriol.*, **112**, 959-966 (1972).

45. Characterization of cold sensitive cell division mutant of *Escherichia coli* K-12. Kudo, T., Nagai, K. and Tamura, G., Agric. Biol. Chem., 41, 97-107 (1977).
46. High and selective resistance to meclizine in adenylate cyclase deficient or cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate receptor protein deficient mutants of *Escherichia coli*. Aono, R., Yamasaki, M. and Tamura, G., J. Bacteriol., 137, 839-845 (1979).
47. The nucleotide sequence of the promoter and the amino-terminal region of alkaline phosphatase structural gene (*phoA*) of *Escherichia coli*. Kikuchi, Y., Yoda, K., Yamasaki, A. and Tamura, G., Nucleic Acids Res., 9, 5671-5678 (1981).
48. Nucleotide sequence of the promoter and NH<sub>2</sub>-terminal signal peptide region of *Bacillus subtilis*  $\alpha$ -amylase gene cloned in pUB110. Ohmura, K., Yamazaki, H., Takeichi, Y., Nakayama, A., Otazai, K., Yamane, K., Yamasaki, M. and Tamura, G., Biochem. Biophys. Res. Comm., 112, 678-683 (1983).

その他論文一五六編

著書・総説

1. M・V・A (火落酸) の発見とステロールの生合成 田村学造 津田恭介 化学の領域' 一二、四一二〜四二〇 (一九五八)
2. ステロールおよびテルペン類の生合成 田村学造 科学' 三一、四六二〜四七〇 (一九六一)
3. Tunicamycin. Tamura, G., Ed., Japan Scientific Societies Press (1982).

その他一〇編