

## 農學博士鈴木三郎君の「ポリオキシシンに関する研究」に対する授賞審査要旨

紋枯病は稲の主要病害の一つであり、その防除には十数年前より有機ヒ素剤が使用されているが、このものは屢々稲の生理に著しい障害を与え、稔実を阻害して減収する害害のあることが欠点であった。いっぽう、水俣病の原因が有機水銀剤の毒性によるものと考えられるに至り、水銀やその他の有害重金属をふくむ農薬についての一般の関心が高まり、有機水銀剤は全面的にその使用が禁止された。鈴木君は、有機ヒ素剤もその毒性が将来必ず問題となることをいち早く予測し、毒性や害害の心配のない、今日でいう無公害農薬を抗生物質の分野に見出すことを目的として、一九六二年より研究を開始した。その結果、一九六三年にポリオキシシンの生産菌を発見し、一九六四年にポリオキシシンAを始めて純粋に単離した。ポリオキシシンは一九六七年より紋枯病、りんご及びなしのアルタナリア菌による主要病害、そ菜類の各種病害ならびにタバコの赤星病等の防除に汎用性の殺菌剤として実用化され、我國の農業の発展に大きく寄与している。また化学的、生化学的な基礎研究を通して注目すべき成果がえられた。以下にその要旨を記述する。

## 一、探索研究

農業用殺菌剤の探索に際し、培養液の *Ain vitro* の活性が植物体上での活性とは必ずしも並行しない経験を基礎に本研究に於ては培養液を、予め紋枯病にかゝらせた鉢植の稲に散布して病害の抑制効果と害害を觀察する方法を用

いることによりポリオキシンを生産する放線菌を短期間に見出すことに成功した。ポリオキシンは主として植物病原性のかびの生育を低濃度で阻害し、その他のかび、酵母、細菌等には阻害を示さない。このような抗菌作用は既知の抗かび性抗生物質にも全く例のない特徴的なものであり、毒性についても、マウス、ラット等についての急性ならびに慢性毒性試験において全く異常が認められず、魚類に対しても無害であり、植物に対しても薬害を与えないことを明らかにした。

## 二、化学構造の研究

ポリオキシンの化学構造は加水分解による生成物についての、主として核磁気共鳴吸収などの spectroscopic なデータに基づき決定された。その構造の特徴は、既知のアミノアシルヌクレオシド抗生物質においては未知の、5'-アミノウロン酸をフラノース構造にもつ最初のウラシルヌクレオシドであることである。更にその構造はすべて  $\beta$ -D-アミノ酸のジペプチドもしくはトリペプチドであると同時に、ヌクレオシド構造をとっており、天然物としてはもとより合成的にも未知の種類のものであった。この結果、ヌクレオシドペプチドと呼ばれる新たな生理活性物質の領域が開拓された。またその構造研究の過程においてウラシル五位のカルボキシルが亜硫酸の関与により容易に、かつ高収率で脱炭酸をおこす新しい化学反応が発見された。

## 三、作用機作の研究

ポリオキシンの作用機作については、ポリオキシンの溶液に接触した糸状菌の胞子が Swelling をおこすこと、また化学構造がキチンの合成の中間体である Uracil Diphosphate-N-Acetyl-Glucosamine (UDP-GINAc) の構造

と類似することから、細胞壁の合成阻害によるものであらうと予想された。事実、呼吸系、核酸ならびに蛋白合成系等には全く作用を示さず、糸状菌の細胞壁の特徴的な成分であるキチン合成を抗拮的に阻害することを明らかにした。

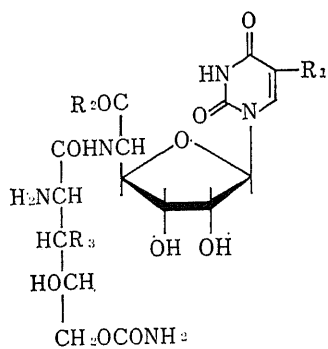
細胞壁合成阻害作用を作用機作とする抗かび性抗生物質は、ポリオキシシンが最初のものであって、細胞壁研究の有用な試薬として国の内外で広く利用されている。いっぽう、このような作用を応用して生化学試薬としての UDP-N-Acetyl-Glucosamine-1<sup>4</sup>C を高収量でかつ容易に調製する方法が開発された。

#### 四、ポリオキシシンの構造と活性の関連

ポリオキシシンの構造と活性との関連をより詳細に検討することを目的として多数のポリオキシシンの類似化合物を合成し、併せてその活性について検討を行った。その結果、ポリオキシシンとキチン合成酵素との結合部位について最も重要なものは、ポリオキシシンの L-シペプチド構造を通しての ionic な結合であり、それはアミノ基ならびにカルボキシル基が共に活性に必須であって、そのいずれか一方を欠いても活性が完全に失われることから明らかにされた。またカルボキシルレートが UDP-GINAc の phosphate の ⊖ charge に相似する位置にあるが、UDP-GINAc に対してポリオキシシンが酵素に約一、〇〇〇倍の強さの親和性を有する要因の一つは、アミノ基の ⊕ charge が酵素の ⊖ charge の部分と ionic な結合をつくるためと考えられる。またカルバモイロオキシ基を通しての水素結合も重要なことが明らかにされた。

#### 五、生合成の研究

ポリオキシシンの生合成の研究から極めて興味ある結果がえられた。即ち、核酸合成においてチミンは、thymidylate



Polyoxin	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A	CH <sub>2</sub> OH		OH
B	CH <sub>2</sub> OH	HO	OH
D	COOH	HO	OH
E	COOH	HO	H
F	COOH		OH
G	CH <sub>2</sub> OH	HO	H
H	CH <sub>3</sub>		OH
J	CH <sub>3</sub>	HO	OH
K	H		OH
L	H	HO	OH
M	H	HO	H

synthetase の関与でウラシルから生成される。またこの合成酵素は5-フルオロウラシルによってその作用が阻害されることが知られている。ところがポリオキシシンに於てはウラシルからチミン生成の過程は thymidylate synthetase に依存しないで、全く新しい酵素の関与によることが明らかにされた。また阻害剤として加えた5-フルオロウラシルは阻害作用を示さず、ポリオキシシンにとり込まれて5-フルオロポリオキシシンが生成される。このように thymidylate synthetase に依存しないウラシルからチミンの生成成はポリオキシシンの生産菌である *Streptomyces cacaoi var. asoenis* によって始めて見出された。

以上述べたように鈴木君は、重金属による土壤汚染をいち早く予測し、稲の紋枯病の防除薬としての有機ヒ素剤に代わる新抗生物質ポリオキシシンを発見し、我国の農業の発展に大きく寄与した。また十数種の成分の化学構造を解明することによりヌクレオシド、ペプタイドと各づけられた新たな生物活性物質の領域を開拓した。その作用機構および生合成の研究を多くめてポリオキシシンに関する研究には国際的な関心が寄せられている。

#### 主要な論文目録

1. K. Isono, S. Suzuki, T. Sawasaki, G. Nakamura, M. Kawasaki, T. Yamashita, K. Anzai, Y. Serizawa and Y. Sekiyama: An Antibiotic produced by *Streptomyces chromogenus* sp. J. Antibiotics, **8A**, 19 (1955)
2. Y. Sumiki, G. Nakamura, M. Kawasaki, S. Yamashita, K. Anzai, K. Isono, Y. Serizawa, Y. Tomiyama and S. Suzuki: A New Antibiotic, Homomycin. J. Antibiotics, **8A**, 170(1955)
3. G. Nakamura, K. Anzai, K. Isono and S. Suzuki: Leucomycin Production by a Newly Isolated *Streptomyces*. J. Antibiotics, **9B**, 213(1956)

4. K. Isono, M. Namiki and S. Suzuki : Studies on Homomycin III. The Presence of Inosamine in the Hydrolysate of Homomycin. *J. Antibiotics*, **9A**, 225 (1956)
5. K. Isono, S. Yamashita, Y. Tomiyama and S. Suzuki : Studies on Homomycin. *J. Antibiotics*, **10A**, 21 (1957)
6. K. Anzai, G. Nakamura and S. Suzuki : A New Antibiotic, Tubercidin. *J. Antibiotics*, **10A**, 201 (1957)
7. M. Namiki, K. Isono, K. Anzai and S. Suzuki : Studies on Homomycin IV. The Structure of Homomycin. *J. Antibiotics*, **10A**, 36 (1957)
8. M. Namiki, K. Isono and S. Suzuki : Studies on Homomycin V. The Degradation and the Structure of Homomycin. *J. Antibiotics*, **10A**, 160 (1957)
9. S. Suzuki, G. Nakamura, K. Ohkuma and Y. Tomiyama : Cellocidin, a New Antibiotic. *J. Antibiotics*, **11A**, 81 (1958)
10. S. Suzuki and K. Ohkuma : The Structure of Cellocidin. *J. Antibiotics*, **11A**, 84 (1958)
11. K. Isono, K. Anzai and S. Suzuki : Tubermycins A and B, New Antibiotics. *J. Antibiotics*, **11A**, 264 (1958)
12. K. Anzai and S. Suzuki : A New Antibiotic, Bovinocidin identified as  $\beta$ -nitropropionic acid. *J. Antibiotics*, **13A**, 133 (1960)
13. K. Anzai, K. Isono, K. Ohkuma and S. Suzuki : The New Antibiotics, Questionmycins A and B. *J. Antibiotics*, **13A**, 125 (1960)
14. K. Isono and S. Suzuki : 9- $\beta$ -D-ribofuranosylpurine from a Streptomycete. *J. Antibiotics*, **13A**, 270 (1960)
15. S. Suzuki and S. Marumo : Chemical Structure of Tubercidin. *J. Antibiotics*, **13A**, 360 (1960)

16. S. Suzuki and S. Marumo : Chemical Structure of Tubercidin. J. Antibiotics, **14A**, 34 (1961)
17. K. Anzai and S. Suzuki : Chemical Structure of Pathocidin. J. Antibiotics, **14A**, 253 (1961)
18. K. Anzai, J. Nagatsu and S. Suzuki : Pathocidin, a New Antifungal Antibiotic. Isolation, Physical and Chemical Properties and Biological Activities. J. Antibiotics, **14A**, 340 (1961)
19. J. Nagatsu, K. Isono and S. Suzuki : Studies on Primocarin I. Taxonomic Studies on the Primocarin-Producing Organism, *Nocardia fukuyae*. J. Antibiotics, **15A**, 75 (1962)
20. K. Isono and S. Suzuki : Studies on Primocarin II. Isolation and Properties of Primocarin. J. Antibiotics, **15A**, 77 (1962)
21. J. Nagatsu, K. Anzai and S. Suzuki : Pathocidin, a New Antifungal Antibiotic II. Taxonomic Studies on the Pathocidin-Producing Organism, *Streptomyces Albus* var. *pathocidicus*. J. Antibiotics, **15A**, 103 (1962)
22. K. Anzai, K. Ohkuma, J. Nagatsu and S. Suzuki : Chemical Structure of Tuberin. J. Antibiotics, **15A**, 110 (1962)
23. K. Ohkuma, K. Anzai and S. Suzuki : Studies on a New Antibiotic, Tuberin I. Isolation and Characterization. J. Antibiotics, **15A**, 115 (1962)
24. K. Ohkuma, J. Nagatsu, C. Itakura, S. Suzuki and Y. Sumiki : A New Antitumor Antibiotic, Cervicarcin. J. Antibiotics, **15A**, 152 (1962)
25. K. Anzai and S. Suzuki : Studies on a New Antibiotic, Tuberin V. Biological Activities of Tuberin Analogues. J. Antibiotics, **15A**, 202 (1962)
26. K. Ohkuma, S. Suzuki, C. Itakura, T. Sega and Y. Sumiki : Studies on an Antitumor Antibiotic, Cervicarcin I. Isolation and Characterization. J. Antibiotics, **15A**, 247 (1962)

27. C. Iakura, T. Sega, K. Isono and S. Suzuki : Studies on Primocarcin IV. Antitumor Activity of Primocarcin on. *J. Antibiotics*, **15A**, 250 (1962)
28. S. Tamura, N. Takahashi, S. Miyamoto, R. Mori, S. Suzuki and J. Nagatsu : Isolation and Physiological Activities of Pericidin A, a Natural Insecticide Produced by *Streptomyces*. *Agr. Biol. Chem.*, **27**, 576 (1963)
29. J. Nagatsu and S. Suzuki : Studies on Antitumor Antibiotic, Cervicarcin III. Taxonomic Studies on the Cervicarcin-Producing Organism, *Streptomyces ogaensis* Nov. sp. *J. Antibiotics*, **16A**, 203 (1963)
30. J. Nagatsu, K. Anzai, K. Ohkuma and S. Suzuki : Studies on a New Antibiotic, Tuberin IV. Taxonomic Studies on the Tuberin-Producing organism, *Streptomyces amakusaensis*. *J. Antibiotics*, **16A**, 207 (1963)
31. C. Iakura, T. Sega, S. Suzuki and Y. Sumiki : Studies on an Antitumor Antibiotic, Cervicarcin II. Antitumor Activity of Cervicarcin and its Derivatives. *J. Antibiotics*, **16A**, 231 (1963)
32. J. Nagatsu, S. Suzuki and A. Seino : Taxonomic Studies on *St. griseochromogenes*. *J. Antibiotics*, **17A**, 75 (1964)
33. S. Marumo, K. Sasaki and S. Suzuki : The Structure of Cervicarcin. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4507 (1964)
34. S. Suzuki, K. Isono, J. Nagatsu, T. Mizutani, Y. Kawashima and T. Mizuno : A New Antibiotic, Polyoxin A. *J. Antibiotics*, **18A**, 131 (1965)
35. S. Aizawa, T. Hidaka, N. Ohtake, H. Yonehara, K. Isono and S. Suzuki : Studies on a New Antibiotic, Laurusin. *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 375 (1965)
36. K. Isono, J. Nagatsu, Y. Kawashima and S. Suzuki : Studies on Polyoxins, Antifungal Antibiotics Part I. Isolation and Characterization of Polyoxins A and B. *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 848 (1965)



37. K. Isono and S. Suzuki : Studies on Polyoxins, Antifungal Antibiotics Part II. Degradative Study of Polyoxin A. *Agr. Biol. Chem.*, **30**, 813 (1966)
38. K. Isono and S. Suzuki : Studies on Polyoxins, Antifungal Antibiotics Part III. The Structure of Polyoximic. *Acid. Agr. Biol. Chem.*, **30**, 815 (1966)
39. S. Suzuki, K. Isono, J. Nagatsu, Y. Kawashima, K. Yamagata, K. Sasaki and K. Hashimoto : Studies on Polyoxins, Antifungal Antibiotics Part IV. Isolation of Polyoxin C, D, E, F and G, New Components of Polyoxin Complex. *Agr. Biol. Chem.*, **30**, 817 (1966)
40. K. Anzai and S. Suzuki : Synthesis of 5-Methylmercaptopuracil. *Agr. Biol. Chem.*, **30**, 597 (1966)
41. K. Asahi, J. Nagatsu and S. Suzuki : Xanthocidin, a New Antibiotic. *J. Antibiotics*, **19A**, 195 (1966)
42. K. Anzai and S. Suzuki : Reaction of 2-Benzimidazolinedione with Dimethylsulfoxide and Acetyl Chloride. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **40**, 2854 (1967)
43. K. Isono, J. Nagatsu, K. Kobinata, K. Sasaki and S. Suzuki : Studies on Polyoxins, Antifungal Antibiotics Part V. Isolation and Characterization of Polyoxin C, D, E, F, G, H and I. *Agr. Biol. Chem.*, **31**, 190 (1967)
44. S. Suzuki, K. Asahi, J. Nagatsu, Y. Kawashima and I. Suzuki : Triculamin, A New Antituberculosis Substance. *J. Antibiotics*, **20A**, 126 (1967)
45. K. Isono and S. Suzuki : The Structure of Polyoxin C. *Tetrahedron Letters*, 203 (1968)
46. K. Isono and Suzuki : The Structure of Polyoxins A and B. *Tetrahedron Letters*, 1133 (1968)
47. S. Marumo, K. Sasaki, K. Ohkuma, K. Anzai and S. Suzuki : The Structure of Cervicarcin. *Agr. Biol. Chem.*, **32**, 209 (1968)
48. K. Isono, K. Kobinata and S. Suzuki : Studies on Polyoxina, Antifungal Antibiotics Part X. Isolation

- and Characterization of Polyoxins J, K and L, New Components of Polyoxin Complex. *Agr. Biol. Chem.*, **32**, 792 (1968)
49. K. Asahi, T. Sakurai, K. Isono and S. Suzuki: The X-ray Analysis of the Structure of N-Brosylpolyoxin C. *Agr. Biol. Chem.*, **32**, 1046(1968)
  50. K. Isono and S. Suzuki: The Structure of Polyoxins D, E, F, G, H, I, J, K and L. *Agr. Biol. Chem.*, **32**, 1193(1968)
  51. 佐々木茂樹、太田農夫也、江口潤、古川靖、赤柴健夫、土山哲夫、鈴木三郎、ポリオキミンに関する研究Ⅱ、イネ紋枯病に対する作用機作、*日植病報*、三四、二七二(一九六八)
  52. 江口潤、佐々木茂樹、太田農夫也、赤柴健夫、土山哲夫、鈴木三郎、ポリオキミンに関する研究、*XI ALTER-NARIA 病に対する作用機作*、*日植病報*、三四、二八〇(一九六八)
  53. K. Isono, K. Asahi and S. Suzuki: Studies on Polyoxins, Antifungal Antibiotics XIII. The Structure of Polyoxins. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7490 (1969)
  54. K. Anzai and S. Suzuki: Amino Acid Sequence of Triculamin. *Agr. Biol. Chem.*, **33**, 1737 (1969)
  55. K. Isono and S. Suzuki: Bisulfite-Catalysed Facile Decarboxylation Reaction of 5-carboxyuracil. *Tetrahedron Letters*, 425 (1970)
  56. K. Asahi and S. Suzuki: Structure of Xanthocidin. *Agr. Biol. Chem.*, **34**, 325 (1970)
  57. K. Isono, T. Azuma and S. Suzuki: Polyoxin Analogs I. Synthesis of Aminoacyl Derivatives of 5'-Amino-5'-deoxyuridine. *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 505 (1971)
  58. S. Marumo, K. Sasaki and S. Suzuki: Stereochemistry of Cervicarin. *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 1931 (1971)
  59. K. Isono, S. Suzuki and T. Azuma: Semisynthetic Polyoxins. Aminoacyl Derivatives of Polyoxin C and

- their *in vitro* Activity. *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 1986 (1971)
60. M. Hori, K. Kakiki, S. Suzuki and T. Misato : Studies on the Mode of Action of Polyoxins Part III. Relation of Polyoxin Structure to Chitin Synthetase Inhibition. *Agr. Biol. Chem.*, **35**, 1280 (1971)
  61. K. Shibuya, M. Tanaka, T. Nanbata, K. Isono and S. Suzuki : Transformation of Polyoxin D, E and F with Sodium Bisulfite. *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1229 (1972)
  62. K. Isono, S. Suzuki, M. Tanaka, T. Nanbata and K. Shibuya : Reaction of 5-Carboxypyrimidine Derivatives with Sodium Bisulfite A Facile Decarboxylation Method. *Agr. Biol. Chem.*, **36**, 1571 (1972)
  63. H. Kusakabe, H. Sugawara, T. Mizuno and S. Suzuki : Serinomycin, A New Antibiotic. *J. Antibiotics*, **XXVA**, 541 (1972)