

創立 60 周年記念講演会講演要旨

抗生物質研究の過去・現在・将来

梅沢 浜夫

東京大学名誉教授
日本学士院会員
(財)微生物化学研究会理事長
微生物化学研究所所長



本日は抗生物質とその拡大した領域の研究の過去、現在、将来について、すなわち、抗生物質研究の始まり、抗菌性および抗癌性抗生物質の研究、そしてこれら抗生物質から拡大した研究領域について述べたいと思います。

微生物の拮抗現象に関する研究は Tindall, Pasteur, Joubert の研究以来、前世紀に沢山行われました。また日本においてはコウジ酸が斎藤博士、藪田博士の研究によって単離され、それが抗菌力を有することが明らかにされました。1929 年にはペニシリンが Fleming により発見されました。しかしながら、近代的な現在の抗生物質の研究は 1941 年の Chain, Florey, Gardner, Heatley 博士らによるペニシリンの化学療法効果の発見によるということができると存じます。この著しい臨床効果のあるペニシリンを大量生産するために行われた研究によって抗生物質生産方法の基礎が確立されました。

1959 年になると 6-アミノペニシラン酸、すなわちペニシリンの母核が発酵あるいはペニシリン G の水解で得られるようになり、また 1962 年にはセファロスポリンの構造が明らかになり、それから半合成の β -ラクタム化合物がいくつも作られるようになりました。その結果グラム陽性菌に有効であった初期のペニシリン G から、グラム陰性菌にも有効であるアンピシリン等のペニシリン、それから諸種のセファロスポリンに発展してまいりまして、現在非常に多くの β -ラクタム化合物が臨床的に使用されております。

1957 年に私たちが発見したカナマイシンは速やかに広く使われるようになりました。1967 年にカナマイシンの耐性菌の問題が生じましたので、その耐性の酵素学的機構を明らかにし、その知見を基にして、耐性菌の不活性化酵素の攻撃を受ける部位を修飾した 3'-デオキシ体、3',4'-ジデオキシ体等のカナマイシン誘導体を合成したところ耐性菌に有効がありました。このようにして

耐性の生化学的メカニズムに基づきまして、耐性菌に有効なアミノグリコシド抗生物質の誘導体を作る研究を開きましたが、この分野は今日なお発展を遂げております。これらの有用な誘導体の調製が可能となったのは全く最近 20 年の有機化学の進歩によるもので、他の抗生物質群についても誘導体の研究が続けられ有望な物質がすでに得られています。

私たちが見つけましたブレオマイシンはホジキンリンホーマ、睾丸腫瘍、頭頸部腫瘍等に対して有効であります。この化合物の複雑な構造を 1978 年に決定いたしました、さらに 1981 年に初めて合成に成功いたしました。この構造決定によりましてブレオマイシンの作用機転“ブレオマイシン-鉄-酸素分子の complex が DNA に結合すると、活性化された酸素が DNA 中の 2-デオキシリボースの 4 位の炭素を攻撃して、DNA の切断を起こす”ということが明らかになってまいりました。現在まで多種のブレオマイシン誘導体を調製いたしましたが、そのうちの一つペプロマイシンは親化合物が作用しなかった前立腺の腫瘍にも有効な作用を示しました。さらに近く発表いたしますリブロマイシンは、ブレオマイシンよりはるかに毒性が弱く副作用の少ない誘導体であります。

制癌抗生物質のもう一つのグループとして、アンスラサイクリンが世界中で研究されていますが、この分野でも多数の誘導体が調製されています。Arcamone 博士により得られた 4'-エピ、あるいは 4'-デオキシアドリアマイシンや、私どもが作りました 4'-THP アドリアマイシンが臨床研究されております。この THP 誘導体はアドリアマイシンの欠点である心毒性がきわめて少なく、脱毛、皮膚の毒性等の副作用が少ない有望な誘導体であります。一方、新しい放線菌のアンスラサイクリンを研究することによって、新しい型のアンスラサイクリンが沢山見出されておりますが、私どもが得たアクラシノマイ

シンは白血病、リンパ腫に対してアドリアマイシンに耐性のものにも有効であり、心毒性も少ないとことから現在広く世界中で使われようとしております。

さて近年 NMR、X線結晶解析、質量分析などの物理的方法が天然物化学に導入され、低分子の天然物の構造は速やかに決定されるようになり、一方、いろいろな病気の生化学的理理解が著しく進歩してまいりました。そこで“新しい微生物生産物の領域を開く、抗生物質を拡大した領域を開く”ということを目的といたしまして、微生物が作る低分子の酵素阻害物質の研究に着手しました。この研究ですでに 50 以上の新しい微生物生産物を得ておりますが、それらはいろいろな薬理作用を有しております。たとえばアドレナリン合成系酵素を阻害するウデノン、イソフラボン物質、ドバストチン、フザリシン酸は高血圧ラットに対して血圧降下作用を示します。

種々のプロテアーゼに対する阻害物質を探した結果、ロイペプチド、アンチパイン、キモスタチン、エラスタチナール、ホスホラミドンあるいはペプチダーゼ等を見つめました。これら阻害物質は種々のプロテアーゼの働きを調べる生化学的、生物学的試薬として広く使われておりますし、とくにロイペプチドについては筋肉ジストロフィーにおいて働いている蛋白分解酵素を止めるということから、この病気に対する治療効果が研究されております。

さて、細胞の表面や細胞の膜に存在する酵素の阻害物質が得られれば、それは細胞の表面、細胞の膜に結合するはずであり、いろいろな薬理作用を呈すると考えられます。かくして、この酵素阻害物質の研究を拡大して免疫修飾物質の研究に入りました。

私どもがさるのこしかけ中の制癌抗生物質として発見しておきましたコリオリンが、マウスの脾臓中の抗体産生細胞の数を著しく増加させることを 1972 年に発見いたしました。また細胞の膜にある Na-K-ATPase も阻害することがわかりました。このことは免疫に関係する細胞の膜にコリオリンが結合し、抗体産生細胞数の増加をもたらすということを示唆しております。そこで細胞あるいは細胞膜に結合する物質、すなわち細胞の表面、膜中にあるアミノペプチダーゼ、アルカリニンフォスファターゼ、エステラーゼ等の酵素の阻害剤をとりますと、そのなかに免疫修飾物質、immunomodifier があるはずだということを仮定いたしまして、その研究に入りました。その結果、ペスタチン、アマスタチン、ホルフェニン、エステラチド、エペラクトン等を、またごく最近には、新しいアミノペプチダーゼ B の特異的な阻害剤であるアルファメニンを単離し、その構造を決定いたしま

した。これら細胞表面の酵素を阻害する物質は、調べた限りにおきましては、マウスの免疫系に対してエステラチドを除いてすべて免疫反応を増強いたしましたし、エステラチドは抑制いたしました。これら低分子の immunomodifier は特定マウス腫瘍に対して *in vivo* で制癌作用を示しました。なかでもペスタチンについては最も詳しく研究が行われ、白血病、胃癌、皮膚癌、メラノーマ等に対しましてすでに 5 年間の臨床研究が行われています。また、ペスタチンは細菌感染に対する増強作用を示します。とくに細菌感染に対する増強作用においては、藤沢薬工が研究中の FK-156 もきわめて興味深い物質と思われ、この低分子免疫増強物質は今後ますます発展すると考えられます。

さて癌の治療において、免疫を抑制するところの suppressor cell の生成を阻害したり、あるいはその作用を阻害する物質は、重要であると考えられます。現在この suppressor cell をできるだけ選択的に阻害する物質が探されており、制癌抗生物質中サイクロフォスファミド、6-メルカブトプリン、アクラシノマイシンあるいはブレオマイシン等がそのような作用を示すことが見出されています。

Suppressor cell の阻害物質は、先ほど述べました immunomodifier の中にもあるはずです。実際、羊溶血清にある遲延性過敏症を阻害する suppressor cell に対する作用を調べて、ペスタチン、ホルフェニンシノール、アルファメニン等の酵素阻害剤が suppressor cell の生成、あるいはその作用を阻害することを確認いたしました。この酵素反応の阻害物質を探すことにより suppressor cell の作用あるいは生成を阻害する物質を得るという方法は、1 種のスクリーニング法として使われ始めています。

最後に結論といたしまして今後について考えてみたいと思います。すでに医学面におきましては、抗腫瘍性抗生物質、抗癌性抗生物質、免疫抑制物質等は広く使われておりますが、この領域には未だ新しい物質がでてくるはずでありますし、またいろいろな生理活性物質を作る酵素阻害剤の研究と、さらに内在性の酵素のインヒビターのインヒビターを探すことにより酵素の促進物質をとるという研究も始まっています。

化学合成による発展といたしまして、各種の抗生物質の特質を助長し欠点を補うことを目的としてさまざまな変換が行われ、より良い化合物の調製に役立ってまいりました。この領域は今後もますます発展するであります。

この 10 年間の生物学の進歩は組み換え DNA の方法

とその応用に関する進歩であり、あるいはまた細胞融合による方法論の進歩がありますが、これらの方法を応用了した新物質の生産が今後の発展として考えられます。

現在も未だ種々さまざまな物質が単離され続けていることから考えますと、自然界においては微生物の遺伝子の変化が常に生じており、さまざまな物質を作るのに必要な遺伝子が作られ、その結果自分のためには有用でない物質までも作られるようになり、そこに本日述べました免疫増強物質とか酵素阻害物質が発見されてくる原因があるように思われます。そして微生物の能力を広く利

用することによって、今後ますます有用な物質が微生物の代謝の研究によって得られると存じます。したがいまして、有用な物質の開発生産のための最も重要な分野として抗生物質の領域の研究はますます発展すると確信しております。

(本講演は梅沢浜夫氏が御病気のため、微生物化学研究所副所長前田謙二氏によって代読されました。文責—東京大学応用微生物研究所瀬戸治男)

〈付記〉 梅沢浜夫先生は本会創立 60 周年記念講演を間近にされたころ、御不快になられ、御療養に専念されおられましたが、昭和 61 年 12 月 25 日逝去されました。謹んで哀悼の意を表します（農芸化学史編纂委員会）。
