

## &lt;資料&gt;

## カナマイシンの発見とその耐性機構、そして耐性菌に有効な誘導体

近藤信一

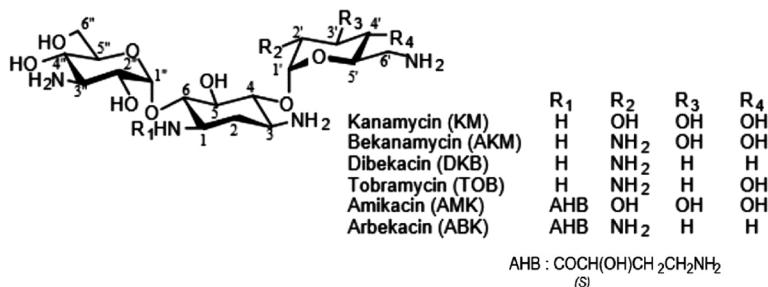
バイオサイエンス アソシエイツ

(2017年5月2日受付)

## 1. はじめに

本年は抗生物質カナマイシン(KM)の発見<sup>1,2)</sup>から60年、アミノグリコシド抗生物質の耐性機構を発表<sup>3-5)</sup>してから50年になる。この機会に、梅澤濱夫先生の下で進められたKMからジベカシン(DKB)<sup>6)</sup>、アルベカシン(ABK)<sup>7)</sup>に至るアミノグリコシド抗生物質の研究と開発の経緯を顧みる<sup>8-10)</sup>。

1980年代以降、セフェム系抗生物質およびキノロン系合成抗菌薬の繁用によってアミノグリコシド抗生物質の臨床使用が減少しているが、その抗菌力の強さから今でも重篤な感染症に欠くことのできない化学療法剤である。特に、ABKはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症の治療薬として1990年以来現在も臨床使用されている。KMの発見とその耐性機構の解明、そしてDKB、アミカシン(AMK)<sup>11)</sup>(Fig. 1)の合成などアミノグリコシド抗生物質の領域における我が国の一連の研究成果は、世界をリードした業績である<sup>12-15)</sup>。

Fig.1. Clinically useful aminoglycoside antibiotics<sup>8)</sup>

## 2. カナマイシンの発見と開発

1950年の末から約4か月間渡米した国立予防衛生研究所(予研)抗生物質部長の梅澤濱夫博士は、戦後の米国の新しい知識のほかに抗酸性菌、*Mycobacterium smegmatis* 607株を持ち帰り、かねてから進めていた抗結核抗生物質のスクリーニングの試験菌に加えた。当時、水に溶けて塩基性の抗生物質は抽出精製が困難で、且つ腎毒性が強いものが多いと思われていたが、梅澤博士は水溶性塩基性抗生物質の中に *in vivo* で結核菌に効く物質があるに違いないと確信して精力的に探索研究を行い、低毒性でグラム陽性および陰性菌に広く有効な新抗生物質を発見した<sup>1,16)</sup>(1957年)。この抗生物質の生産菌は信州大の田崎忠勝教授の協力によって長野県の土壤から分離された菌株で、カ2j(英文報告ではK2J)の番号が付された。菌叢の色が淡い金色となる珍しい放線菌で、その生産物の抗菌スペクトルも

特徴的であったので、この菌株の培養と抽出研究が初めに植田政裕博士に委ねられた。続いて前田謙二博士と筆者らは、この抗生物質が新規物質であることを化学的、生物学的に証明した。抗腫瘍抗生物質研究のため、1955年より明治製菓から梅澤研究室に派遣されていた筆者はこのKM発見の偉業に初めから参画することができた。岡見吉郎博士はカジ株を放線菌の新種に分類し、その菌叢の色調に由来して金色(カナ色)を菌名に取り入れ *Streptomyces kanamyceticus* n. sp. Okami et Umezawa と命名し、梅澤博士はこの抗生物質を“Kanamycin”と名付けた。そして竹内富雄博士、新田和男博士らは、種々の実験動物に対して低毒性で、肺炎球菌と腸チフス菌によるマウスの感染防御実験で有効であることを証明した。また、予研結核部長であった柳沢謙博士らは動物の実験結核症に有効であることを確かめた。さらに竹内博士は、ストレプトマイシン(SM)で見られる運動失調や聴器毒性がKMではごく弱いことをイヌ、ネコ、白ネズミを用いて詳しく調べた。

そこで、当時60トンの大型培養槽を備えていた明治製菓川崎工場に試験生産が依頼された。KMの精製工程を検討する過程で、前田博士、村瀬正夫博士および筆者はその monosulfate monohydrate の結晶を得ることに成功した。培養液中のKMはカチオン交換樹脂アンバーライトIRC-50に吸着し、アンモニア水で收率よく溶離された<sup>17)</sup>。また、活性炭に吸着し酸性水で溶出されるので、稀硫酸で注意深く溶出するカラムクロマトグラフィーを行うと濃厚溶出液の分画中に結晶が析出した。そこで含水メタノール中硫酸でpH8付近に調整して結晶化する方法を確立し、高純度のKMを得ることができた<sup>18)</sup>。これによって構造研究が急速に進捗したばかりでなく、微量の副生産物であるKM B(ベカナマイシン、AKM)やKM Cも分離することができた<sup>16)</sup>。



写真 カナマイシン硫酸塩の結晶  
顕微鏡写真(左)、偏光顕微鏡写真より図案化(右)

連日150mg/kg筋注投与によるイヌの反復毒性試験(3か月)を終了後、東大泌尿器科の市川篤二教授によって初めてヒトに投与され、その臨床効果が確かめられた。続いて黄色ブドウ球菌、グラム陰性菌による感染症のみならず、肺結核の臨床研究も行われ、それらの成果は、発売記念を兼ねた日本医師会主催の学術講演会(東京、1958年5月)とニューヨーク学士院のシンポジウム(New York, 1958年7月)で報告され、KMは多くの国々で使用されるようになった<sup>19)</sup>。

KMの構造研究は、現代の質量分析や核磁気共鳴スペクトルなどを用いない古典的な化学分解や誘導の方法で行われたが、比較的短時間で達成された(1958年)。それは梅澤博士の指導の下に、予研の前田、村瀬博士、慶應大応用化学の梅澤純夫教授、伊藤幸雄博士、米国プリストル社のI.R.Hooper博士、カナダ・アルバータ大のR.U.Lemieux教授、明治製菓の小川洋、伊藤定一郎、井上重治博士および筆者らの研究協力によって行われた成果である<sup>20)</sup>。そして、この構造は1968年に東大薬学部の飯高洋一教授と小山軍治博士によるX線結晶解析で立体的にも正しいことが証明された<sup>21)</sup>。KMは

2-デオキシストレプタミンを中心にして、その左右対称の位置に 6-アミノグルコースと 3-アミノグルコースを配した美しい化学構造であった(Fig. 1)。KM の全合成は、1968 年慶應大の梅澤純夫教授、竜田邦明、厚東伸信博士と京大農学部の中島稔教授らの二つのグループにより相前後して達成された<sup>22,23)</sup>。

1958 年梅澤濱夫博士は、当時の橋本龍伍厚生大臣の認可を得て、KM の特許実施料を基に財団法人微生物化学研究会を設立し、その理事長に就任した。さらに 1962 年附属の微生物化学研究所(微化研)を建設しその所長となった。1966 年、KM は輸出医薬品のトップを占めた。

KM 生産菌の副生産物として見出された AKM(Fig.1)は、KM より結核菌には弱いが、ブドウ球菌などに強い抗菌活性を示した<sup>16)</sup>。そこで、明治製菓の川地莊兵衛、小疋吉久、村瀬博士らはその生産性を上げ、1969 年この AKM を化学療法剤として開発することに成功した。KM の生産菌が、*S. kanamyceticus* に限られており、他にほとんど見出されていないことはきわめて興味あることである。トブライマイシン(TOB)<sup>24)</sup>(Fig. 1)の生産菌は AKM を副生するが、KM を生産しない。

### 3. カナマイシンの耐性機構の研究

KM は米国で初めは耐性ブドウ球菌感染症の治療薬として脚光を浴び、多くの重篤患者を救うことができた。そして、耐性ブドウ球菌のみならず、耐性赤痢菌、耐性結核菌などを含む当時の全ての耐性菌に効果を發揮した。この時期における KM の出現は、日米のみならず全世界で耐性菌に悩まされ始めた時であり、まさに時宜を得たものであった。しかし、1966 年ニューヨーク学士院主催の KM 臨床使用 8 年を記念して開かれたシンポジウム<sup>25)</sup>で、僅かながら KM 耐性菌が現われたことが報告された。梅澤博士は帰国後直ちにその耐性機構を解明する生化学的研究を、予研抗生物質部の岡西昌則、浜名康栄博士と微化研の筆者に指示した。筆者は KM の分離精製と構造決定を行った経験から、耐性菌によって修飾された KM を単離して構造決定する方法に挑んだ。初めに、臨床分離の耐性赤痢菌由来の耐性遺伝子(R プラスミド)を導入した大腸菌について調べた。この菌はクロラムフェニコールをアセチル化する酵素をつくることが予研化学部の岡本季彦、鈴木義昭両博士によって報告されており、KM にも耐性であった<sup>3)</sup>。この大腸菌の菌体を破碎して調製した粗酵素液とアセチル CoA の反応で得られた不活性化 KM を分離精製し、その構造が 6'-N-アセチル KM であることを証明した。これがアミノグリコシド抗生物質の修飾酵素による耐性機構を解明した最初の研究として、第 5 回国際化学療法学会(1967 年 6 月、Vienna, Austria)で梅澤博士の特別講演としてとり上げられ大きな反響を呼んだ<sup>26)</sup>。続いて、群馬大微生物の三橋進教授が分離した KM に高度耐性の R プラスミドをもつ大腸菌がつくる不活性化酵素について調べた。そして、この酵素と ATP の反応によって KM の 3'-OH 基がリン酸化され、3'-ホスフェートとなることを見出し、“phosphorylative inactivation”と名付けて米国の Science 誌に発表した<sup>5)</sup>。

また、東大応用微生物研究所の田中信男教授、土井脩博士ら、群馬大の三橋教授、川辺晴英博士らとの共同研究で緑膿菌やブドウ球菌などの耐性機構を調べた。さらに、微化研の八木澤守正、山本治夫、松橋祐二、長繩博、梅澤洋二、澤力博士らと、種々のアミノグリコシド修飾酵素の分離、性状、不活性化物の構造などを調べることができた。1970 年頃より不活性化物の構造決定は核磁気共鳴や質量分析などの機器分析によって迅速に行えるようになり、筆者が始めた不活性化物を分離して構造決定する方法が耐性機構の解明に広く用いられ、種々のアミノグリコシド修飾酵素が報告された<sup>12-15)</sup>。今までに、SM や KM などのアミノグリコシド抗生物質の特定の NH<sub>2</sub> 基をアセチル化するアセチルトランスフェラーゼ(AAC)、特定の OH 基を修飾するホスホトランスフェラーゼ(APH)、およびアデニリルトランスフェラーゼ

(AAD)が見出されている。その中で、KMを不活性化する酵素としては、3位または6'位のNH<sub>2</sub>基をアセチル化するAAC(3)とAAC(6')、3'位または2"位のOH基をリン酸化するAPH(3')とAPH(2")、4'位または2"位のOH基をアデニリル化するAAD(4')とAAD(2")がある(Fig. 2)。なお、APH(2")とAAC(6')が同一酵素である場合もある。さらに、AKMの2'-NH<sub>2</sub>基をアセチル化するAAC(2')が知られている。これらの酵素のうち、APH(3')による耐性菌が最も広く存在し、一般的な耐性機構である。このようなKMの耐性機構の解明によって、理論的に導かれた耐性菌に有効な化合物を合成して新しい治療薬を得る道筋を開くことができた<sup>12)</sup>。

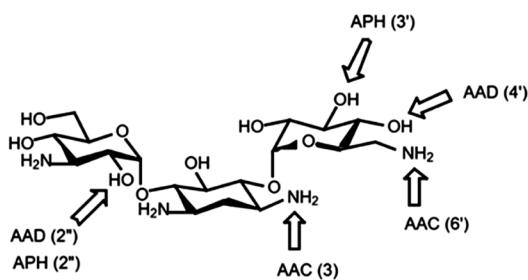


Fig. 2. Enzymatic inactivation of kanamycin<sup>8)</sup>

#### 4. ジベカシンの合成と開発

筆者はAAC(6')によるKMの耐性機構を解明した直後に6',8"-ジ-N-メチルカナマイシンを合成し、感受性菌に対する抗菌力は減弱したが、AAC(6')による耐性大腸菌の発育を阻止することを見出した。これによって、酵素で修飾されるKMなどのアミノグリコシド抗生物質の特定の活性基を化学変換して、耐性菌に有効な誘導体が得られる可能性を示した<sup>12)</sup>。

次いでアミノグリコシド抗生物質の耐性菌に最も広く分布しているAPH(3')で修飾される3'-OH基の改変が計画され、梅澤濱夫、純夫両教授は、米国留学から帰国した土屋務博士にこの研究を指示した。初めに合成された3'-O-メチル誘導体はほとんど活性を示さなかつたが、続いて西村吉雄博士らを加えて合成した3'-デオキシカナマイシンは感受性菌のみならず、APH(3')をつくる耐性菌の発育を阻止した。しかし、当時の糖化学のレベルではこの化合物を工業的に合成するのは極めて困難であった。そこで既に工業化されていたAKMから出発して、その3'と4'位のOH基を除去し3',4'-ジデオキシカナマイシンB(ジベカシン、DKB)(Fig. 1)が合成された<sup>6)</sup>(1971年)。この合成も初期には10%に満たない収率であったが、工業化の過程で、明治製薬の深津俊三博士らの協力により60%に及ぶ収率になった。

DKBの抗菌活性は微化研の浜田雅博士、群馬大三橋進教授らによって詳しく調べられ、予想されたごとくAPH(3')をつくる耐性菌をはじめ緑膿菌にも優れた活性を示した。さらに竹内富雄博士は緑膿菌の動物感染実験でその優れた有効性を証明した。

1972年化学療法学会主催の新薬シンポジウムが国立東京第一病院の市川篤二院長の司会で行われた。東北大抗酸菌病研究所の岡捨己教授によって内科領域、帝京大の藤井良知教授によって小児科領域、名古屋市大の柴田清人教授によって外科領域のそれぞれ優れたDKBの臨床成績がまとめて報告された。DKBは1975年に発売され、化学療法剤として広く使用された。これが、抗生物質の耐性機構の研究から導かれる耐性菌に有効な化合物を合成し、臨床使用された最初の成功例である。

#### 5. アルベカシンの合成と開発

DKBの成功に刺激されて、種々のアミノグリコシド抗生物質のデオキシ化の研究が行われるようになり、数多くの誘導体が合成された。また、プリストル萬有研究所の川口洋所長らは1-NH<sub>2</sub>基がL-4-アミノ-2-

ヒドロキシ酪酸(ABH)でアシリ化されている抗生物質ブチロシンの優れた抗菌力に着目し、KM のそれぞれの NH<sub>2</sub> 基を ABH でアシリ化した。そして 1-NH<sub>2</sub> 基をアシリ化した誘導体が種々の耐性菌の発育を阻止することが解り(1972 年)<sup>11)</sup>、アミカシン(AMK) (Fig. 1)と命名した。AMK は 1977 年より主に耐性菌感染症の治療に臨床使用されている。

筆者は 1973 年、山本治夫、池田洋子、飯沼勝春博士の協力で、KM などの種々の N-アシリルおよび N-アルキル誘導体を合成した。中でも DKB の 1-NH<sub>2</sub> 基を ABH でアシリ化した ABK (Fig. 1) は緑膿菌を含むグラム陰性菌および陽性菌に広く優れた抗菌活性を示し、不活性化酵素によるほとんど全ての耐性菌を阻止した<sup>7)</sup>。ABK は AMK を修飾する AAD(4') と AAC(6') でほとんど不活性化されず (Fig. 3)、ブドウ球菌に対する活性も AMK より数段優れていた。

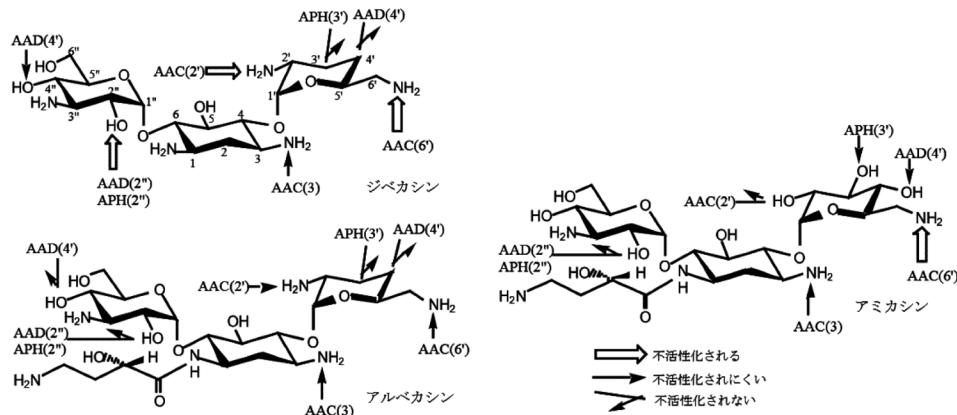


Fig.3. Inactivation by aminoglycoside-modifying enzymes<sup>9)</sup>

注: AAD(4')は 4"-OH もアデニリル化する。

さらに三橋教授らによって、ABK はアミノグリコシド修飾酵素のうち、全ての APH(3')、APH(2")、AAD(4')、AAD(2")と、ほとんどの AAC(3)と AAC(6')による耐性菌の発育を広く強く阻止することが確かめられた。すなわち、リン酸化やアデニリル化を受ける 3'位と 4'位の OH 基がなく、1-NH<sub>2</sub> 基の ABH によるアシリ化によって生じる立体障害により 2"-OH 基を修飾する酵素反応を阻害し、他の AAC の反応も受けない (Fig. 3)。このように優れた抗菌活性にもかかわらず、ABK の開発は当初工業的合成収率が低いことを理由に著しく遅延した。その後、出発原料となる DKB の合成収率が向上したことより、1980 年に至ってはじめて臨床試験が開始された。東大泌尿器科の新島端夫教授を世話人として実施された第二相試験の結果、各科領域で優れた有効率が得られた。そこで比較試験は ABK 1 日 200 mg (筋注および静注) に対し、対照薬として AMK 400 mg 投与で設定された。その結果、呼吸器感染症、尿路感染症とも ABK は統計学的に AMK と有意差はないもののやや低い有効率であった。

ABK は、DKB、ゲンタマイシン(GM)、AMK などのアミノグリコシド抗生物質の耐性菌を阻止することが特長であるが、さらにブドウ球菌に対する抗菌活性が強いことが特筆される。1984 年、帝京大臨床病理の紺野昌俊教授と生方公子博士らは、ABK が臨床分離由来の黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌から得られたアミノグリコシド修飾酵素 [APH(3')、AAD(4')および二機能酵素である APH(2")/AAC(6')]] の反応を阻害し、それらの全ての耐性菌の発育を阻止することを見出した<sup>27)</sup>。

1987年、新潟大第二内科の荒川正昭教授、和田光一博士らは ABK が MRSA 感染症に優れた臨床効果を示すことを報告した<sup>28)</sup>。そこで MRSA 感染症を中心に臨床試験が行われ、高い有効性が証明されたので、適応範囲が MRSA による敗血症と肺炎に限られたが、高度耐性の MRSA 感染症に対する適切な治療薬として承認された<sup>29)</sup>。ABK は狭い適応範囲にもかかわらず、各種耐性菌、緑膿菌を含む広範囲に強い抗菌活性を示した。

## 6. アルベカシンの耐性と優れた活性を示す誘導体

ABK の発売当初懸念された MRSA の ABK 耐性株の増加と高度耐性化は、使用 25 年以上を経過して未だほとんど問題となっていない。しかし、中等度耐性株 (MIC: 6.25-12.5 μg/ml) が僅かに見出されており、それらは前述の二機能酵素である APH(2")/AAC(6') 産生株であった<sup>27)</sup>。1993 年、エピゾーム研究所の三橋進教授と共同して田村淳、池田大四郎、臼井孝之、池田洋子、工藤利秋、五味修一、柴原聖至博士らとこの ABK 中等度耐性株の酵素による耐性機構を調べ、さらに優れた活性を示す誘導体を合成した<sup>30,31)</sup>。臨床分離の MRSA を 4 株選び、それぞれの粗酵素液を使用して ABK、TOB、GM、ネチルマイシン (NTL) の不活性化試験を行った結果、各抗生物質の不活性化の割合は、それぞれの MIC 値とよく相關した (Table 1)。この ABK の不活性化率が最も高かった MS16526 株の粗酵素液を過剰に用いて ABK の不活性化反応を行い、A-P のほかにそれぞれ少量の A-A と A-PA を得た (Fig. 4)。A-PA は単一酵素 APH(2")/AAC(6') による二重修飾体である (Fig. 4)。

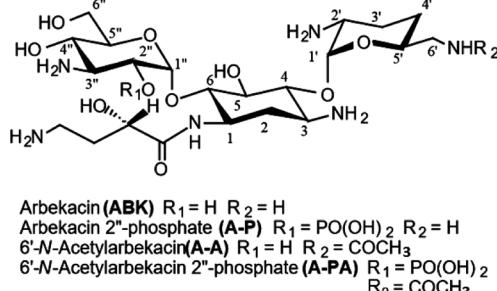


Fig.4. Structures of arbekacin and its inactivated products<sup>33)</sup>

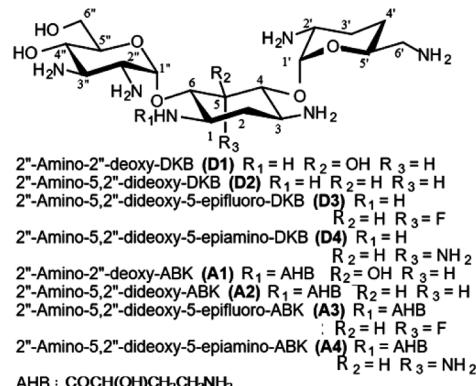


Fig.5. 2"-Amino derivatives of dibekacin and arbekacin<sup>33)</sup>

Table 1. MICs of aminoglycoside antibiotics against clinically isolated *S. aureus*

<i>S. aureus</i>	MIC (μg/ml)					
	Methicillin	KM	TOB	GM	NTL	ABK
MS16459	>400	>100	>100	>100	25	6.25
MS16486	3.13	>100	>100	>100	6.25	1.56
MS16502	3.13	>100	>100	>100	25	6.25
MS16526	>400	>100	>100	>100	100	12.5

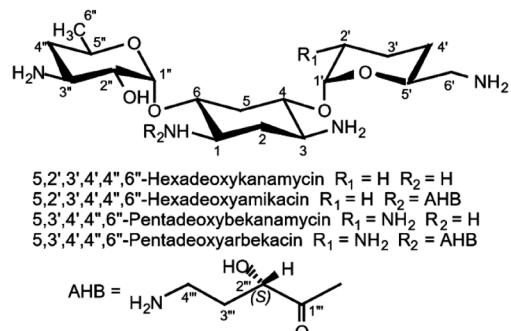
Strains were from the collection of the Episome Institute.

この ABK 中等度耐性の MRSA によって 2"-OH が修飾される知見に基づいて、2"-OH を 2"-NH<sub>2</sub> に置換し、さらに 5-OH を種々変換した DKB および ABK 誘導体の合成研究を行い、D1、D2、A1 および A2 (Fig.5)を得た<sup>31)</sup>。それらは、期待したように抗 MRSA 活性が向上しただけでなく、グラム陽性および陰性菌に広く強い抗菌活性を示した (Table 2)。A2 は A1 より優れた活性を示したが、マウスの急性毒性において A1 の方が弱かった。次に、A2 の毒性低減を指向して 5 位にアキシアルの F および NH<sub>2</sub> 基を導入した誘導体 D3、D4、A3 および A4 を合成した<sup>32,33)</sup> (Fig. 5)。これらの 4 種の誘導体 (D3、D4、A3、A4) の中、ABK の誘導体 (A3、A4) はいずれも優れた抗菌活性を示し (Table 2、Fig. 5)、A2 より低毒性であった。特に、A4 は ABK より弱い腎毒性であったことから、注目すべき化合物である。

Table 2. MICs of 2"-amino derivatives of ABK<sup>33)</sup>

Test organism	AG-modifying enzyme	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
		A1	A2	A3	A4	ABK
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P		0.39	$\leq 0.20$	0.78	$\leq 0.20$	0.20
<i>S. aureus</i> Smith		$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Bacillus subtilis</i> PCI219		0.20	$\leq 0.20$	0.39	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Escherichia coli</i> NIHJ		0.78	0.39	0.78	0.78	0.39
<i>E. coli</i> K-12 ML1629	APH(3')-I	3.13	1.56	3.13	1.56	0.78
<i>E. coli</i> JR66/W677	APH(3')-II, AAD(2")	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> JSI1910		3.13	1.56	3.13	3.13	1.56
<i>Salmonella typhi</i> T-63		0.78	0.78	0.78	0.78	0.39
<i>Providencia</i> sp. Pv16	AAC(2')	3.13	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Serratia marcescens</i>		3.13	6.25	1.56	3.13	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> TI-13	APH(3')-I	3.13	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> GN315	AAC(6')-4	12.5	50	50	50	6.25
<i>P. aeruginosa</i> 99	AAC(3')-I	12.5	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>P. aeruginosa</i> 21-75	APH(3')-III	25	25	6.25	12.5	12.5
<i>P. aeruginosa</i> PST1	AAC(3')-III	12.5	6.25	12.5	6.25	6.25

また ABK の開発以前に (1983 年)、池田大四郎、岩沢博行博士らと ABK より優れた活性を示す 5-デオキシアルベカシンとその 6'-N-メチル誘導体を合成した。さらに、2" 位にただ 1 個の OH 基を残した 5,2',3',4',4",6"-ヘキサデオキシカナマイシンおよび 5,3',4',4",6"-ペンタデオキシカナマイシン B が緑膿菌を除くグラム陽・陰性菌にお強い抗菌活性を有しているのに、OH 基を全く持たないヘプタデオキシカナマイシンはごく弱い活性しか示さないことを明らかにした。そして、ヘキサデオキシカナマイシンとペンタデオキシカナマイシン B の 1-N-AHB 誘導体はそれぞれの抗菌活性を増強した<sup>34)</sup> (Fig. 6)。これらは、アミノグリコシド抗生物質の構造・活性相関における興味ある知見である。

Fig.6. Polydeoxykanamycins<sup>9)</sup>

1996 年、国立感染症研究所の堀田国元、石川淳、砂田亜津子博士らは、放線菌がつくるアセチル化酵素によって 2'-N-アセチルアルベカシンが生成されるが、これは ABK の抗菌作用をほとんど保持していることを見出した<sup>35,36)</sup>。

## 7. おわりに

カナマイシンなどのアミノグリコシド抗生物質や  $\beta$ -ラクタマーゼに強いセフェム系抗生物質の臨床使用によって、細菌感染症の脅威は一時遠のいたように見えた。しかし、1980 年代になって多剤耐性の黄色ブドウ球菌が院内感染菌として再び注目されるようになった。さらに、21 世紀に入って各種の耐性菌による感染症の脅威が増大している。

梅澤濱夫先生の下で、1973 年に合成したアルベカシンはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に起因する肺炎や敗血症の治療に著効を示す薬剤として 1990 年 9 月に製造承認され、現在も臨床使用されている。梅澤先生は、アルベカシンの開発を待たず 1986 年に 72 歳の生涯を閉じられたが、人類が新しく開発した薬剤と、細菌が自己防衛上獲得する薬剤耐性との闘いは依然として終結を予測できない。抗生物質の耐性機構の研究と耐性菌に有効な新規薬剤の研究は、残された研究者によってたゆまず続けられなければならない。

2014 年秋には梅澤濱夫先生の生誕百年記念会が元予研抗生物質部に在籍された方々によって開かれ、梅澤先生の偉業を偲んだ。最後に、本文中に引用させて頂いた諸先輩および共同研究者の方々に深く感謝の意を表すると共に、既に鬼籍に入られた多くの方々のご冥福をお祈り申し上げる。

利益相反自己申告： 申告すべきものなし

## 参考文献

- 1) Umezawa H, Ueda M, Maeda K, et al: Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. J Antibiot. 1957; Ser. A 10: 181-8.
- 2) 梅沢浜夫：抗生物質を求めて。文藝春秋、東京, 1987.
- 3) Okanishi M, Kondo S, Suzuki Y, Okamoto S, Umezawa H: Studies on inactivation of kanamycin and resistances of *E. coli*. J Antibiot. 1967; Ser. A 20: 132-5.
- 4) Umezawa H, Okanishi M, Utahara R, Maeda K, Kondo S: Isolation and structure of kanamycin inactivated by a cell free system of kanamycin-resistant *E. coli*. J Antibiot. 1967; Ser. A 20: 136-41.
- 5) Umezawa H, Okanishi M, Kondo S, et al: Phosphorylative inactivation of aminoglycosidic antibiotics by *Escherichia coli* carrying R factor. Science 1967; 157: 1559-61.
- 6) Umezawa H, Umezawa S, Tsuchiya T, et al: 3',4'-Dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J Antibiot. 1971; 24: 485-7.
- 7) Kondo S, Iinuma K, Yamamoto H, et al: Synthesis of 1-N-[(S)-4-amino-2-hydroxybutyryl]-kanamycin B and -3',4'-dideoxykanamycin B active against kanamycin-resistant bacteria. J Antibiot. 1973; 26: 412-5.
- 8) 近藤信一：カナマイシンとベカナマイシン。 化学療法の領域 1991; 7: 1540-3.

- 9) 近藤信一:ジベカシンとアルベカシン。 化学療法の領域 1991;7: 1746-9.
- 10) 近藤信一:心に残る先輩医師 梅澤濱夫。 日本医師会雑誌 1996;115(6)付録(医の心—先輩医師に学ぶ 第2集)p. 206-7.
- 11) Kawaguchi H, Naito T, Nakagawa S, Fujisawa K: BB-K8, a new semi-synthetic aminoglycoside antibiotic. *J Antibiot.* 1972; 25: 695-708.
- 12) Umezawa H, Kondo S: Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics. "Handbook of Experimental Pharmacology. Vol. 62. Aminoglycoside Antibiotics," ed. Umezawa H, Hooper IR, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982; p.267-92.
- 13) Umezawa H, Kondo S: Aminoglycosides. "Clinical Chemotherapy. Vol. 2. Antimicrobial Chemotherapy," ed. Kuemmerle HP, Thieme-Stratton, New York, 1983; p. 120-46.
- 14) 近藤信一:アミノ配糖体の耐性機構 「薬剤耐性機構の生化学」。三橋進編, 学会出版センター, 東京, 1981; p. 27-58.
- 15) 近藤信一:アミノ配糖体抗生物質 「抗生物質研究の最先端」。大野雅二, 大村智編, 東京化学同人, 東京, 1987; p. 234-51.
- 16) Maeda K, Ueda M, Yagishita K, et al: Studies on kanamycin. *J Antibiot.* 1957; Ser. A 10: 228-31.
- 17) Umezawa H, Kondo S: Ion-exchange chromatography of aminoglycoside antibiotics. "Method in Enzymology. Vol. 43. Antibiotics," ed. Hash JH, Academic Press, New York, 1975; p. 263-78.
- 18) 近藤信一:アミノ配糖体抗生物質 「天然有機化合物実験法—生理活性物質の抽出と分離」。名取信策, 池川信夫, 鈴木真言編, 講談社, 東京, 1977; p. 1-17.
- 19) Umezawa H: Kanamycin: its discovery. *Ann N Y Acad Sci.* 1958; 76: 20-6.
- 20) Umezawa S, Kondo S, Ito Y: Aminoglycoside antibiotics. "Biotechnology, Vol. 4" ed. Rehm H-J, Reed G, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1986; p.309-57.
- 21) Koyama G, Iitaka Y, Maeda K, Umezawa H: The crystal structure of kanamycin. *Tetrahedron Lett.* 1968; 1875-9.
- 22) Umezawa S, Tsuchiya T: Total synthesis and chemical modification of the aminoglycoside antibiotics. "Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 62. Aminoglycoside Antibiotics" ed. Umezawa H, Hooper IR, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1982; p. 37-110.
- 23) 竜田邦明:Kanamycin A, B and C。「天然物の全合成 華麗な戦略と方法」。朝倉書店, 東京, 2006; p. 126.
- 24) Koch KF, Roardes JA: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother.* 1971;1970: 309-13.
- 25) Weyer EM, et al. (ed.): Kanamycin: Appraisal after eight years of clinical application. *Ann N Y Acad Sci.* 1966; 132: 771-1090.
- 26) Umezawa H, Okanishi M, Kondo S: Inactivation of kanamycin by *E. coli* carrying R factor and structures of the inactivated forms. Abstracts of 5th International Congress of Chemotherapy, Vienna, Austria, 1967; p. 57-9.
- 27) Ubukata K, Yamashita N, Goto A, Konno M: Purification and characterization of aminoglycoside-modifying enzymes from *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 25: 754-9.

- 28) 和田光一, 武田元, 荒川正昭, 尾崎京子, 高野操: 多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の検討。 *Chemotherapy* 1987;35: 213-8.
- 29) 新島端夫: 最近の抗菌薬 XL Arbekacin。 *Jpn J Antibiot.* 1991; 44: 705-19.
- 30) Kondo S, Tamura A, Gomi S, et al.: Structures of enzymatically modified products of arbekacin by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot.* 1993; 46: 310-5.
- 31) Kondo S, Shibahara S, Usui T, et al.: New 2"-amino derivatives of arbekacin, potent aminoglycoside antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot.* 1993; 46: 531-4.
- 32) Kondo S: Enzymatic modification of arbekacin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and potent activity of the 2"-amino derivatives. "Recent Advances in Chemotherapy," ed. Einhorn J, Nord CE, Norrby SR, American Society for Microbiology, Washington, DC, 1994; p. 210-1.
- 33) 近藤信一: アルベカシンの開発とメチシリソ耐性黄色ブドウ球菌による酵素的修飾をうけない新規誘導体の合成。 *Jpn J Antibiot.* 1994; 47: 561-74.
- 34) Umezawa H, Iwasawa H, Ikeda D, Kondo S: A predominant role of amino groups in the antibacterial action of aminoglycosides: Synthesis of hexa- and heptadeoxykanamycin derivatives. *J Antibiot.* 1983; 36: 1087-91.
- 35) Hotta K, Zhu C-B, Ogata T, et al.: Enzymatic 2'-N-acetylation of arbekacin and antibiotic activity of its product. *J Antibiot.* 1996; 49: 458-64.
- 36) Kondo S, Hotta K: Semisynthetic aminoglycoside antibiotics: Development and enzymatic modifications. *J Infect Chemother.* 1999; 5:1-9.