

<資料>

カナマイシンに関する思い出

岡見吉郎

元微生物化学研究所副所長

(2017年7月14日受付)

今年(平成29年)は、カナマイシン(Kanamycin; KM)の発見(1957年)から60年(還暦)に当たることを知らされました。梅澤濱夫先生とともにKM生産放線菌(*Streptomyces kanamyceticus*)の新種命名者として名を連ねた幸運者である私にとってたいへん深い感慨が湧いています。高齢(1924年生、93歳)のゆえ記憶にいささか心許ないところがありますが、当時のことを思い出すままに書き綴ってみたいと思います。

1. 梅澤先生の下へ

私は昭和22年(1947年)に北海道大学農学部を卒業しました。終戦直後の混沌とした世相のため実験施設や器具も不備な状況の中での最終学年でしたが、応用菌学講座教授の佐々木西二先生のご指導により微生物に関する卒業実験と卒論を終えることができ、同時に微生物学を志すようになりました。行く末が定かでないまま帰京してみると、画期的な治療薬として評価されていたペニシリン(Penicillin; PC)の生産が微生物工業として成り立ちはじめたところでした。その生産に関わっていた武田薬品に勤めていた叔父(岡見清二;後に武田薬品副社長)に入社を相談したところ、「微生物の研究をするなら病原微生物も勉強しなければならない」と言われ、東大伝染病研究所(伝研;写真1)教授の長谷川秀治先生(後に第8代所長)を紹介されました。そして、長谷川先生のお蔭で、新進気鋭の助教授として秀才の名の高かった梅澤濱夫先生の研究室に入れていただきました。伝研では、結核などに対する免疫学研究の他、セファランチンやPCなどによる化学療法研究が行われていましたが、その一方でワクチンやPCを製造し、それらを自ら検定して世に出していました。このことを問題視した連合軍総司令部(GHQ)のサムス軍医准将によって、生物によってつくられる生物製剤の研究と国家検定業務(許認可は厚生省)は新たな組織として昭和22(1947)年に創設された厚生省傘下の予防衛生研究所¹⁾(予研;昭和24年に国立予研、写真2、さらに国立感染症研究所)に移管されることになりました。その機に、梅澤先生は予研の抗菌性物質部(昭和26年に抗生物質部と改称)の部長として就任され、私は嘱託研究員として採用されました。



写真1. 伝染病研究所
(現 東大医科学研究所)



写真2. 国立予防衛生研究所
(旧 海軍大学校)

抗菌性物質部は、陣頭指揮を執る梅澤先生が 32 歳、他のメンバーはほとんどが 20 代という若さ溢れる陣容(20 数名)で、発足後の数年間に PC とストレプトマイシン (Streptomycin; SM) の二大国家プロジェクトを担い、抗生物質研究の成果を着々と挙げつつありました。サムス准将によってもたらされた SM は、日本の国民病と言われた結核の治療に画期的な貢献をしていましたが、日本における生産量は低く、生産向上が緊急課題でした。そうした中で私の課題は SM 生産菌の研究、とくに分類学的研究でした²⁾。SM はカビとも細菌とも異なる放線菌という微生物が作り出しますが、当時の日本における放線菌研究者は恩師の佐々木先生などごく少数しかおらず、SM 生産菌については発見者のワックスマン (S.A. Waksman) 博士の論文に頼るしかありませんでした。しかし、その論文を入手するのも困難な時代でした。昭和 25 年 (1950 年)、梅澤先生は初めて訪米し、ワックスマン博士の研究所など各所を訪問して人脈を築くとともに抗生物質研究の最新情報とアッセイに用いる抗酸菌株を入手して帰国しました。帰国後は、SM 以外の水溶性塩基性で結核菌に効果を示す抗生物質を放線菌から探索することが本格的に始まり、私の守備範囲も各種放線菌に広がりました。

やがて梅澤先生は、SM の発見によりノーベル生理学医学賞を受賞した(1952 年)ワックスマン博士(写真 3)のところを私を留学させることを考えてくださったのですが、その際には学位をもって行くように配慮され、私を佐々木先生の下に派遣(1951~52 年)してくださいました。佐々木先生は、放線菌は細菌より形態的に分化しており、形態を重んじるべきことを教示され、私は放線菌の形態をできるだけ精細に観察することを学びました。その結果、SM 生産菌を見つけたり、その重複を避けたりするためには、SM 生産菌 *S. griseus* の顔つきなどの形態を知っておくことが非常に役立つことが分かりました。そして、首尾よく放線菌の分類に関する論文³⁾をまとめて農学博士の学位をいただくことができました。

ワックスマン博士のところ(米国ニュージャージー州立 Rutgers 大学 Waksman 微生物学研究所; 写真 4)へは、フルブライト留学生として行きました(1955~56 年)。ワックスマン博士は、「日本でやらなかったことをしたらどうか。放線菌を原点から見直すことをしてはどうか」ということで、ワックスマン研究所におられた免疫化学の権威のハイデルベルガー (M. Heidelberger) 博士の指導で放線菌の抗原性に基づく分類研究に取り組みました。その研究結果をワックスマン先生は評価され、第 1 回ヨーロッパ抗生物質シンポジウム(ミラノ)に私を同行され、発表⁴⁾の機会を与えてくれました。その後、欧州諸国の抗生物質関係の研究室や工場を視察して帰国しました(1956 年 10 月)。因みに、梅澤先生は免疫の物理化学的研究に興味を持たれており、私に最初に読むように命じられたのはマラックの「免疫格子説」の英語論文でした。

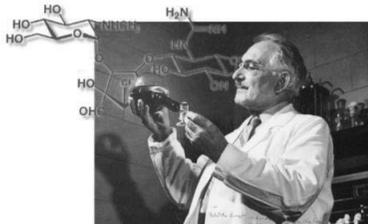


写真 3. SM 生産菌を眺める Waksman 博士



写真 4. Waksman 微生物学研究所

2. KM 生産菌の発見

梅澤先生は、SM 以外の抗生物質、とくに SM 耐性となった結核菌に有効な抗生物質を探求することを始められ、全国各地から集めた土壌から分離した放線菌の抗生物質生産性スクリーニングが精力的に行

われました。放線菌を分離・培養し、培養液の抗菌活性を調べることを担当していた私は、抗菌スペクトル、とくに結核菌と同属(*Mycobacterium*)の抗酸菌(*M. phlei*と梅澤先生が米国から持ち帰った *Mycobacterium* 607)に抗菌活性を示した放線菌の菌叢を梅澤先生と一緒に眺め(写真 5)、その中から菌株を選抜していきました。その中にカ 2j 株(=K2j 株)という菌株が含まれていました。この菌株は、かつて抗菌性物質部の一員であった信州大学医学部の田崎忠勝教授が長野県的美ヶ原の土壌から分離し、抗生物質部に送ってきた放線菌スラントの中のひとつでした。米国留学から帰国後、私はこの菌株の純粋性をチェックしてから培養してみたところ、K2j 株は寒天培地上で生育したとき黄金色を示し、そのコロニーがドーナツ様になることが形態的特徴(写真 6 参照)で、SM 生産菌の *S. griseus*とは明らかに異なっていました。そして、この菌株がつくる抗生物質は、SM と同様に水溶性塩基性でしたが、SM 耐性菌にも有効なことから SM とは違いました。さらに、化学室(室長 前田謙二博士)においてイオン交換クロマトグラフィーで精製し化学分析したところ、その抗生物質は既知の水溶性塩基性抗生物質とは異なる構成成分を含んでいることから新物質と判断され、K2j 株が黄金(カナ)色であることから KM と命名されました。構造決定される前に新物質名が決まることは今では考えられないことです。KM の発表⁵⁾は昭和 32 年(1957 年)の秋に行われました。また、K2j 株は分類学的解析の結果、新種と判断され、*S. kanamyceticus* n.sp. Okami et Umezawa と命名されました^{5,6)}。



写真 5. KM 菌を眺める
梅澤先生(左)と筆者(右)

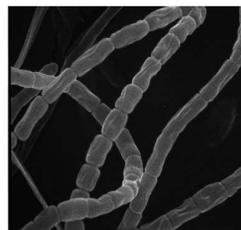
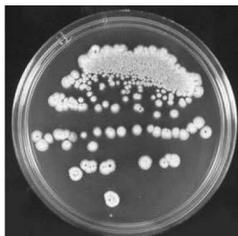


写真 6. KM 生産菌の寒天培養(左)と電顕写真(右)

3. KM のインパクト: 微生物化学研究所の設立

KM は、種々の動物実験で SM などより毒性が低いことや肺炎球菌や腸チフスの感染マウスに有効なこと(竹内富雄博士、新田和男博士ら)、結核菌感染動物に有効なこと(予研結核部の柳澤謙博士)が明らかになりました⁷⁾。KM の評判は瞬く間に国内外に伝わり、1958 年の 5 月には日本医師会、7 月には米国のニューヨーク学士院が主催する KM シンポジウム⁸⁾が開かれ、梅澤先生が講演されました。そして、1958 年には KM 注射薬が医薬品として認可されました。

一方、KM の特許は梅澤先生を筆頭発明人として国内(発明人として竹内、前田、岡見を含む)および海外に申請され、その特許料を基に梅澤先生は 1958 年に時の橋本龍伍厚生大臣の認可を得て抗生物質研究を通じて社会還元するために財団法人微生物化学研究会を設立しました。そして、売りに出されていた神社の跡地が、予研や医科研から近く、これらとの連携のため便利な位置関係にあることから購入することになり、1962 年に微生物化学研究所(微化研; 写真 7)が開設された次第です。なお、同年、梅澤先生は日本学士院賞と文化勲章の荣誉に輝きました。



写真 7. 微生物化学研究所

4. おわりに

KM は、生産菌の発見に始まり、物質の精製および構造解析、SM 耐性の結核菌を含めた幅広い抗菌スペクトルの解明、SM やネオマイシン(Neomycin; NM)より高い安全性の解明、動物の実験結核症やヒトの尿路感染症などの治療実験を経て、SM 耐性の結核菌にも有効な医薬品として世の中にデビューしました。この間、わずか2年ほどの出来事であり、梅澤先生のリーダーシップと関係者を含めた努力がいかにかに素晴らしかったかを物語っています。戦時中の和製ペニシリンの開発研究をベースに、32歳で予研の初代抗生物質部長として陣頭指揮を始めてから10年の間に、PCとSMの二大国家プロジェクトに関する所期の目標を成し遂げた後、KMを発見し医薬品にされました。正にホップ・ステップ・ジャンプのように抗生物質研究を実験室レベルから実用レベルへ飛躍させた見事な軌跡です。実際、数知れない多くの結核患者などの感染症患者がKMによって救われました。さらに、KMは国際的に高く評価された最初の日本発抗生物質というステータスも獲得しました。私は、こうした一連の展開を梅澤先生の下で経験するという幸運に恵まれたわけですが、当時のことは今も私の胸にはっきりと刻まれています。

KMを始めとする数々の業績を国内外で高く評価された梅澤先生は、日本では学士院会員、学士院賞、文化勲章などの荣誉、欧米諸国でも勲章や名誉博士号などの荣誉を授与されました。しかし真に残念であったのは、ワックスマン博士はじめノーベル賞受賞者などによる推薦にもかかわらず、ノーベル賞受賞を果たさずに1986年12月に72歳で他界されたことでした。永久の別れから30年経過しましたが、今も梅澤先生に対する感謝の念は色褪せることはありません。最後に、「ネガティブ(消極的)になるな、常にポジティブに」という先生からいただいた励ましの言葉を記しておわりにします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

参考文献

- 1) 昭和22年度予防衛生研究所年報:1948.
- 2) 岡見吉郎:ストレプトマイシン生産菌株の分類学的研究。昭和23年度予防衛生研究所年報1949; p.46.
- 3) 岡見吉郎:*Streptomycetaceae*に属する本邦産抗菌性放線状菌の分類。北海道大学博士論文1952.
- 4) Okami Y: A study for classification of *Streptomyces*. On the *S. lavendulae* group, with reference to its immunological properties. *Gionale di Microbiologica* 1956; 2: 63-75.
- 5) Umezawa H, Ueda M, Maeda K, Yagishita K, Kondo S, Okami Y, Utahara R, Osato Y, Nitta K, Takeuchi T: Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. *J Antibiot.* 1957; A-10: 181-8.
- 6) Okami Y, Tazaki T, Katsunuma S, Honda K, Suzuki M, Umezawa H: Studies on *Streptomyces kanamyceticus*, producer of kanamycin. *J Antibiot.* 1959; A-12: 252-6.
- 7) 近藤信一: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。 *Jpn J Antibiot.* 2017; 70:169-78.
- 8) Umezawa H: Kanamycin: its discovery. *Ann NY Acad Sci.* 1958; 76 (The basic and clinical research of the new antibiotic, kanamycin): p.20-6.