

<資料>

梅澤方式抗生物質探索研究—カナマイシン発見 60 周年に寄せて

新井 守

元 三共株式会社

(2017 年 7 月 14 日受付)

2014 年 12 月号の「化学と生物」巻頭言¹⁾に近畿大内海龍太郎教授が「ワックスマンと「農芸化学」」の題で、梅澤濱夫先生の岩波新書「抗生物質の話」²⁾を引用し、Waksman 博士と梅澤濱夫先生の抗生物質を超える微生物がつくる無数の有機化合物存在への期待が農芸化学への思いと重なることを述べた。ストレプトマイシン(Streptomycin; SM)発見者の Waksman 博士は日本で言えば農芸化学者で、梅澤先生は基礎医学研究者だ。Waksman 博士の抗菌性抗生物質の範疇を、カナマイシン(Kanamycin; KM)発見と発展に象徴される対耐性菌研究からブレオマイシン(Bleomycin; BM)など抗がん性抗生物質、さらに酵素阻害物質研究に広げたのは梅澤先生最大の功績だ。「抗生物質の話」は 1962 年に第 1 刷が発行され、筆者の手元にあるのは 1975 年第 15 刷だ。残念ながら岩波書店には本書が第何刷まで発行されたかの記録がないとのことだが、少なくとも 15 刷まで 13 年間にわたって抗生物質研究者あるいは抗生物質に興味を抱いた読者がいかに多かったかが分かる。本書は抗生物質研究の歴史を詳細に述べたばかりでなく、随所にその歴史を育んだ“抗生物質研究の哲学”を示し、今でも微生物の作る有用物質研究を志す研究者必読の書であり、教育者としての先生の偉大さの表れた。

梅澤先生が抗生物質研究を始めたのは 1944 年東京帝国大学(現東京大学; 東大)伝染病研究所第七研究部助教授として稲垣克彦軍医少佐が組織した「ペニシリン委員会」に所属し国産ペニシリン(碧素)の開発研究に携わった時であろうか。戦後(1946 年)新設の予防衛生研究所抗生物質部(予研)部長として本格的に新しい抗生物質の探索研究を始めた。1950 年末からの 4 か月にわたる米国出張で身につけた組織的探索研究方法で、効率の良い新規抗生物質発見を創始した。この方式は、1953 年設立の東大応用微生物研究所(応微研、現分子細胞生物研究所; 分生研)抗生物質研究室(6 研)、さらに KM 特許料を財源として 1962 年に自ら設立の微生物化学研究所(微化研)へと受け継がれた。

東大農学部農芸化学科醗酵学研究室坂口謹一郎教授を兼任所長とした応微研は、大学研究所としては非常にユニークで、農学、薬学、理学、工学そして医学の広範囲領域を専門とする最高の研究者達が一同に集まり、それぞれの分野が融合して、微生物を対象とする研究に協力し合うことになった。1954 年発足した応微研 6 研はさらにその趣旨が顕著で、農芸化学農産物利用学住木論介教授と予研梅澤部長二人を兼任教授とした抗生物質研究室で、農芸化学農産物利用学教室米原弘助手を実質的指導者の専任助教授、農芸化学の坂上良男、薬学の中村昭四郎両助手を配した。まさに多分野研究者の合体だった。筆者は、1954 年坂口教授の醗酵学研究室で、酒井平一研究員(藤沢薬品から出向、後に大阪府立大学教授)指導下、「グリセイン(Grisein)の高力価生産株取得」を卒論として抗生物質研究をスタートし、農芸化学修士課程大学院生として 6 研への配属を希望し許可された。

6 研における抗生物質探索研究方式は梅澤先生主導のシステムで、微生物分離、培養、検定、生産

菌同定の菌学グループと抗生物質の培養、抽出精製(物取り)、構造決定グループ、抗がん性・毒性試験などの動物実験グループに分かれ、ベルトコンベア式スクリーニングが行われた。1956年には田中信男医学博士が米国ハーバード大から帰国して助教授として加わりその層を広げた。梅澤先生は予研部長との兼任ではあったが、応微研での研究にも極めて熱心で毎週一回は必ず来室し研究状況の把握をしっかりと行った。

当時の農芸化学的抗生物質探索は、一研究者がこれらすべての探索研究を単独で実施する方式で、広範囲な知識と技術を必要とし、非能率的だった。これは、大学の研究者が1人1テーマで研究せざるを得なかったこと、グループ別にした場合、特に初期においては、物取りや構造決定研究者が直接的成果を得やすい不平等性があったからだ。新規抗生物質が生まれ、その生産菌の分類学的そして遺伝学的研究などオリジナリティのある研究が可能になるまで、菌学グループは日の目を見ない。それは6研においてもしかりで、筆者は幸運にも、物取りグループで新規抗生物質 Mikamycin (MKM) 発見に携わり修士課程2年を修了出来たが、6研全研究者の支えが大きかった。農芸化学修士課程大学院の講座は住木教授の「農産物利用学」だったが、実際には梅澤先生による「抗生物質学」だった。先生が東大教授として初めて連続講義を担当し、筆者らが先生の初めての大学院学生だった。筆者にとっては、それまで2年間の農芸化学の講義とは一変した。当時、ペニシリン(Penicillin)、SMそして三共株式会社(三共)が米国 Parke-Davis 社から導入したクロラムフェニコール(Chloramphenicol)などの抗生物質によって世界的に医療が近代化し、「微生物の作る」医薬への関心が高まった時代で、筆者が東大教養学部理科二類から、薬学よりも農芸化学を志向した最大の理由でもあった。しかし、当時農芸化学科では講義よりも「実験」を重視する傾向が強かった。したがって、当時は最先端だった抗生物質研究を、最先端を走る梅澤先生と農芸化学の米原先生から教えを受けたのは、筆者にとってそれからの人生の目標設定に、これほど幸いなことはなかった。梅澤先生は、淡々とした流ちょうな話し方で、まさに自分が身をもって蓄えた知識、そして今後のあるべき姿を講じた。一つだけ挙げるとすれば、予研で発見された抗脳脊髓炎ウイルス活性のアビコピロマイシン(Abikoviromycin)については、ウイルスに対する活性測定の方法の説明から説き起こし、同じ頃発見された抗腫瘍性抗生物質ザルコマイシン(Sarkomycin; SKM)についても同様であり、それまでの抗菌活性主体の抗生物質探索から、幅広い対象への拡大を熱心に話され、先生の教育者としての素晴らしい資質を垣間見る思いだった。後に、筆者は米国留学で知ったが、大学院での講義は、間近に報告された知見をどんどん講義に取り入れる凄まじさで、梅澤流が彷彿された。

さて、MKMは、6研菌学グループによる初期スクリーニングで、三鷹市で採集した土壌から分離された一新種放線菌(後に *Streptomyces mitakaensis* と命名)の培養液中にその *Sarcina lutea* (現 *Micrococcus luteus*) に対する抗菌力が認められ、筆者が大量培養液の抽出・精製で新規物質と同定した³⁾。MKMは探索研究で使用された被検菌 *S. lutea* に強く有効(MIC 0.2 μ g/ml)で、同じグラム陽性菌 *Bacillus subtilis* (MIC 1.8 μ g/ml)には弱い抗菌力しか示さなかった。*S. lutea*を探索研究の被検菌に入れたアイデアは、抗腫瘍性抗生物質との関連性で、既に、アクチノマイシン(Actinomycin)やSKMの発見者だった予研、即ち梅澤先生の考えだった。当時MKMは、残念ながら、ヒトへの適用が出来なかったが、飼料添加用抗生物質として実用化された。しかし、フランス Rhône-Poulenc (現 Sanofi) 社が発見した同じストレプトグラミン(Streptogramin)系(MKM系)プリスチナマイシン(Pristinamycin) IA および IIA それぞれの半合成キヌプリスチン(Quinupristin)およびダルフォプリスチン(Dalfopristin) 30:70の合剤 Synercid (商品名)がバンコマイシン(Vancomycin)耐性 *Enterococcus faecalis* (VREF) に有効な抗菌剤として

Sanofi 社と米国 Pfizer 社が 1999 年から世界的に(日本では 2013 年から)販売した。梅澤先生の MKM に対する関心は、抗生物質間で初めて発見された、MKM A および B の強力な相乗作用でもあった。このような相乗作用物質が他の抗生物質間にも存在すれば、薬物投与量の減少、副作用軽減に導くことを先生は予測した。先生の「抗生物質の話」記事を引用すると、「二つ物質の間のあいまいな相乗作用が研究され、発表されたときはこの相乗作用という言葉を使うことさえきられようとし、またこの言葉を使った論文はけいべつされようとしたが、相乗作用がミカマイシン A、B の場合のようにはっきりすると、この現象は今度は本当に注目されはじめた」と述べた。MKM 実用化はその強力な溶連菌 (*Streptococcus hemolyticus*) に対する抗菌力 (MIC 0.1 μ g/ml) 測定やマウスでの感染防御実験を成功裡に実施した予研竹内富雄博士(後の微化研所長)の支援があったからで、応微研の設立意義が一研究所を越えて如実に示され、この梅澤イズムが後に微化研における多くの抗生物質研究企業研究員を通しての繋がりに発展した。当初 MKM の製造は東大パイロット・プラントにあった 200L タンクで、筆者が、米原先生や他研究員の協力を得ての徹夜培養でやっと数グラムしか得られなかったサンプルが、梅澤先生を通じて明治製菓に依頼したところ数十グラムのサンプルが届いたのに感激した。これも梅澤イズムのお陰だった。さらに MKM 余話として、筆者が拙い英語での *The Journal of Antibiotics* 投稿論文を先ず農芸化学科大学院学生として住木先生に考察をお願いした時、先生は「この抗生物質は特徴がないから、名前は、三鷹で採集した土壌から分離した放線菌が作るのだから Mitakamycin にしなさい」とのことで、論文自体の考察は僅かであった。次いで、梅澤先生にお願いし、次の日曜日にご自宅にお伺いした。なんと、先生は一介の大学院学生の論文なのに、極めて懇切丁寧に考察し、肝心の名前については、「Mitakamycin なんて英語で上手く発音して貰えないから、Mikamycin にしなさい」と言われた。結局、生産菌は *Streptomyces mitakaensis*、抗生物質の名前は、Mikamycin に落ち着いた。先生は、筆者に博士課程に進んでこの仕事を続けるよう強く薦めて下さったが、当時の個人的、経済的事情を考えて三共への入社を選んだ。

三共では、研究所微生物部門で、抗生物質探索研究を続けたが、最初は一人で農芸化学方式をやるしかなかった。後に、醗酵研究所(醗酵研)発足にあたって、応微研方式、いや梅澤方式で研究を進めることが出来た。1957 年 4 月三共に入って驚いたのは、実験台の空きがなく、事務機一つ与えられ、秋まで勉強して居なさいと言われた。三共入社 2 年で米国 Ivy リーグ名門校の一つペンシルバニア大学生物学部微生物学科大学院学生として留学する機会を与えられた時に、妻同伴には彼女の経済的保証人が必要で、梅澤先生は気持ちよく KM の米国での開発・販売で親しくされていた Bristol-Myers 社 Menotti 博士に名目的保証人を依頼して下さった。家内共々忘れられない身に余るご厚意だった。Menotti 博士からは保証人を引き受けるとの返事があったが、別途保証人問題が解決し、結果的には辞退した。しかし、渡米前に挨拶に伺った妻に、これから海外へ出発するのにお寿司では万一中っては大変だと鰻を振る舞って下さった先生と奥様の細やかなお心遣いに感謝一杯だった。

1969 年三共醗酵研究所が新設され、100 名余の微生物分野の研究員が一組織として‘微生物の作る医薬品’を目指すことになった。東大薬学部出身で醗酵については素人ながら所長になったのは有馬洪博士だった。兄上が坂口先生の後を継いで東大農芸化学醗酵学教室教授だった有馬啓先生だ。筆者は、当時まだ副主任研究員だったが、抗生物質探索研究のリーダーを命じられ、最初の研究所主任研究員会議で抗生物質探索研究組織への梅澤方式を提案し、受け入れられた。筆者にとっては 1990 年に米国三共 USA に転任するまで 20 年間に三共醗酵研究所が多くの新規抗生物質を発見する基礎組織となった。また、酵素阻害剤を対象とした遠藤章室長のグループも菌学グループ提供の微生物を探索して

メバスタチン (Mevastatin) を発見し、彼が東京農工大助教授として転出後は、筆者が所次長兼室長として放線菌によるプラバスタチン (Pravastatin)⁴⁾ への変換で 2 段階醗酵の成功に導き、今なおコレステロール低下剤として世界的に多くの患者に使用されている。抗生物質のように短期的使用ではなく生涯使用の必要があり、三共の業績にも大きく貢献できた。

梅澤先生は微化研において、精力的に BM などの抗がん性抗生物質、農薬抗生物質カスガマイシン (Kasugamycin)、ロイペプチン (Leupeptin) やベスタチン (Bestatin) などの酵素阻害剤発見と開発を展開した。梅澤方式が製薬関係企業を包含して大きく発展した時代だ。微化研には所属研究員以外に、十数社からの派遣研究員が皇后と称された浜田雅博士、御三家と言われた、竹内富雄、前田謙二、岡見吉郎の 3 部長、そして会社派遣ながら微化研主任研究員として長年梅澤先生を助けて来た、明治製菓近藤信一、日本化薬滝田智久らの博士が、事あれば会社に生産・販売に成果を結びつける形で、梅澤日本抗生物質研究会の組織を形成した。三共も、派遣した研究員が微化研所員として働き、運が良ければ発見された医薬品の開発、生産、販売にあずかる思いのあった会社の一つだった。当時の社長、有馬醗酵研所長と梅澤先生の親しい関係に基づき、筆者も醗酵研究室長、所長として長らく先生とのお付き合いをさせて頂いた。一つ、成功すれば三共も販売する可能性が大きかった抗生物質がある。ネガマイシン (Negamycin; NGM) の名のごとく、耐性菌を含む、緑膿菌などグラム陰性細菌に特異的に有効な抗生物質だった。まずはその開発研究のための試料作りで、製薬数社への依頼があり、三共は、当時、田無工場にあった小さなパイロット・プラントの 6 トンタンクで試製することになり、異例処置として抗生物質研究室長だった筆者がリーダーとなって突貫工事を行った。幸い連続添加培養を考案して劇的に生産力価を上げることになり、精製法も改良して何十グラムのピカピカな試料を梅澤先生に届け、他社より一番優れていたと大いに評価された。筆者も、学生時代から受けた先生のご恩に幾ばくかお返しできたと嬉しく思った。しかし残念ながら、NGM は *in vivo* 不安定性により実用化されなかった。

先生とは、国際化学療法学会など海外で一緒する機会があったが、旅慣れない筆者を気遣って、ホテルに帰るバス降り場で声を掛けて頂いたことも忘れられない。先生は、脳梗塞で倒られた時も、入院中に左手でペンを持って書く練習をして、退院直後に微化研でお会いした時にスラスラ文字を書きながら、「新井君、美味しい物を沢山食べ過ぎちゃったよ」と言われたのが頭に残っている。またある時、微化研玄関で見届けたのは、廊下を一生懸命歩いてリハビリに努めておられるお姿を見て、その極めて強い精神力に驚かされた。北里病院での最後の時は、この偉大な先生のあまりにも早いご他界のないことを、廊下でただただ祈るばかりだった。先生のお墓は、偶然筆者の墓と同じ所沢霊園にあり、お墓参りの時は何時も、亡くなる前に入信されたキリスト教仕様の墓石に刻まれている墓碑銘「カナマイシン、プレオマイシンなど多くの有用な抗生物質を発見した」をしっかりと心でなぞり頭を下げることにしている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

参考文献

- 1) 内海龍太郎: ワックスマンと「農芸化学」。化学と生物 (巻頭言) 2014; 52:781.
- 2) 梅沢浜夫: 抗生物質の話。岩波新書 472. 1962.
- 3) Arai M, Nakamura S, Sakagami Y, *et al.*: A new antibiotic, mikamycin. J Antibiot. 1956; Ser. A 9: 193.

- 4) Arai M, Serizawa N, Terahara A, *et al.*: Pravastatin sodium(CS-514), a novel cholesterol-lowering agent which inhibits HMG-CoA reductase. Sankyo Kenkyusho Nempo 1988; 40: 1-38.

表1. カナマイシン発見の頃までに梅澤濱夫先生が直接関与された抗生物質研究組織

研究組織	指導者	スタッフ	異動先
東大伝染病研究所 (現 医科研)	細谷省吾(東大医)	添田百枝(東京女医大)	→ 防衛庁研
		野村達次(慶大医)	→ 実験動物研
		浜田 雅(東北大医)	→ 微化研
	梅澤濱夫(東大医)	竹内富雄(東獣畜)	→ 予研→ 微化研
予研抗生物質部 (現 感染研)	梅澤濱夫	竹内富雄	
		岡見吉郎(北大農)	→ 北大農化→ 微化研
		前田謙二(慶大工)	→ 微化研
		新田和男(東大医・伝研)	→ がんセンター
東大応微研 (現 分生研) 6研	坂口謹一郎(初代所長、東大農化兼任)		
	梅澤濱夫(予研兼任)・ 住木諭介(東大農化兼任)	米原 弘(東大農化)	→ 6研教授
		坂上良男(東大農化)	→ 東工大工→ 青森大
		中村昭四郎(東大医薬)	→ 広島大医薬
		田中信男(東大医)	→ 12 研教授