

<資料>

カナマイシンと The Journal of Antibiotics (JA 誌)

八木澤守正

慶應義塾大学薬学部

(2017年10月2日受付)

我が国で発見された抗生物質の中で最も早く世界で繁用されたカナマイシン (Kanamycin; KM) は、1957年に国立予防衛生研究所 (予研) 抗生物質部長の梅澤濱夫博士の研究グループにより The Journal of Antibiotics (JA 誌) に報告された。今年、KM 発見の最初の報告が JA 誌に掲載されてから 60 周年を迎えた記念の年であるので、本資料では「カナマイシンと JA 誌」と題して梅澤博士の JA 誌に対する貢献を紹介する。

1. 梅澤博士は生涯を通じて JA 誌に 800 編の論文を寄稿した

梅澤博士は JA 誌の前身であった「ペニシリン (Journal of Penicillin)」の創刊時より編集委員として刊行に携わると共に、1947年3月31日に発行された同誌の第1巻1号の6~13ページに「青黴の生産する抗菌性物質 Patulin に関する研究」(共著者: 水原裕、上兼堅治、萩原正士) および 14~18 ページに「ペニシリンの試験管内抗菌作用と感染防御力との関係」(共著者: 竹内富雄) の 2 編の原著を寄稿した。当時は、まだ予研が設置されておらず、予研の前身であった伝染病研究所 (東京帝国大学附置) の第 7 研究部における研究成果として発表された。その後、梅澤博士は 1986年12月25日に死去するまでの 40 年余りの間にわたって JA 誌の編集委員を務めると共に、多数の有意義な論文を寄稿することにより同誌の学術水準を高め、同誌が天然物研究領域で世界の主導的な立場を維持する上で多大な貢献を果たした。〔写真1〕

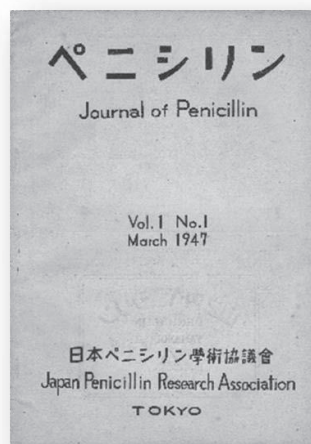


写真1. 「The Journal of Antibiotics」の前身誌「ペニシリン」第1巻1号の表紙

梅澤博士は 1946~1987 年の間に英文・和文の原著と総説を合わせて 1,408 編の論文¹⁾を遺しているが、そのうちの 57% に相当する 802 編が JA 誌 (前身誌を含む) に掲載されている。約 40 年間の研究生活を通じて、年に平均 20 編の報文を寄稿し続けたこととなり、梅澤博士は JA 誌を生涯の研究発表のホームグラウンドとして大事にしていたことが如実に示されている。JA 誌に掲載された梅澤博士の著作の経緯を約 10 年毎に区切ってみると、1946-1956 年は全著作 184 編の中の 91 編 (49%)、1957-1966 年は 197 編中の 132 編 (67%)、1967-1976 年は 460 編中の 270 編 (59%)、1977-1987 年は 567 編中の 309 編 (54%) となっている。

梅澤博士の JA 誌以外の主な投稿先は共著者の所属学会の機関誌であり、化学系の研究成果は日本化学会の英文誌 Bulletin of the Chemical Society of Japan 及び日本薬学会の英文誌 Chemical

and Pharmaceutical Bulletin などや Tetrahedron Letters、Journal of the American Chemical Society など、生物系の研究成果は日本生化学会の英文誌 The Journal of Biochemistry 及び日本農芸化学会の英文誌 Agricultural and Biological Chemistry などや Biochemical and Biophysical Research Communications、Biochimica et Biophysica Acta、Experientia など、がん関連の研究成果は日本癌学会の英文誌 Gann や Cancer Research などであった。

2. 梅澤博士が確立した“JA形式の論文”

梅澤博士による新規の天然抗生物質の発見に関する JA 誌に掲載の英文による論文は、1950 年代後半には記述形式が定型化され、国内外の研究者たちがその形式を見習ったので、一般には“JA形式の論文”と呼ばれる独特の形式による記述²⁾が普遍的になった。すなわち、序文の十数行の中には新規抗生物質探索の目的と方法及び結果の概略が記述され、それに続けて(1)生産菌の由来・同定・性状、(2)目的物質の生産工程、(3)単離と精製、(4)物理化学的性状及び構造研究、(5)生物学的性状・生物活性等の章立ての下に、材料・方法・結果を区分せずに詳細な記述がなされ、各々の章の中に必要な図表(生産菌の電子顕微鏡写真、目的物質の単離・精製のフローチャートや抗菌力比較表など)が提示され、論文の最終部分には既存の抗生物質との比較や将来的な臨床応用の可能性などについて討論が加えられているような記述形式である。全く新しい化学構造や生物活性を有する物質については、発見に関する“JA形式”による初報とは別に化学構造研究や生物活性の解明についての続報が出されている。

このような“JA形式の論文”は、The Council of Science Editors (CSE)が提唱する“Scientific Style and Format”に例示されている形式に則してはいないが、JA誌は1960年にCSEの前身であったThe Council of Biology Editors (CBE;1957年設立)の呼び掛けに応じて国際会議に参加し、説明を行ったことにより、同会議において“JA形式”による論文は“Style Manual for Biological Journals 1960”の例外とされる独自の論文形式として国際的に受け入れられ、現在もその独自の形式は継続されている。なお、CBEにはbiology以外のphysics, chemistry, genetics, astronomyなどの領域が順次加わり、2000年にCSEに改称している。ただし、“JA形式の論文”は新規抗生物質の発見に関する原著論文に限られており、続報として出される化学的研究や生物学的研究及び誘導体に関する論文は、CSEが提唱する形式に従うことが求められている。

3. 梅澤博士は200種余りの新規抗生物質を発見した

梅澤博士は1947年5月より予防衛生研究所抗菌性物質部[研究所は1949年6月に国立予防衛生研究所(予研)に改称され、研究部は1952年4月より抗生物質部に改称された]において新規抗生物質の探索研究を始め、15年後の1962年5月からはKMの特許料を基金として新設された微生物化学研究所(微化研)においても探索研究を開始した。梅澤博士が統率した探索グループが発見した新規の天然抗生物質は全てJA誌に発表されており、それらの物質を10年毎に区切ってみると1947~1956年に27物質、1957~1966年に27物質、1967~1976年に71物質、1977~1986年に71物質であり、逝去された翌年の1987年に発表された10物質を合わせると合計で206物質に達している。そして、これらの天然抗生物質の多くは構造が類似する複数の副成分を伴っているので、成分毎に数えるならば250物質を超える新規の天然抗生物質が発見されている。

梅澤博士の抗生物質研究体制には、新規の天然抗生物質の探索グループに加えて、得られた抗生物

質を生物学的に研究するグループと化学的に研究するグループがあり、さらに抗腫瘍性抗生物質を研究するグループが設けられていた。生物学的な研究としては、*in vitro*での抗菌力や作用機序の検討、*in vivo*での感染防御試験、生合成研究や生産菌の遺伝学的研究などが行われていた。化学的な研究としては、単離・精製法の確立や化学構造の解明に加えて誘導体の創製や構造—活性相関研究などが行われていた。上述したように約40年間に200～250物質が発見されているが、平均で1年に5～6物質となり、それら新規物質の生物学的研究と化学的研究を遂行するには多大なマンパワーと時間が費やされたのである。毎年のJA誌には新規抗生物質の発見に関する“JA形式”の論文に加えて、それらの物質に関する生物学的研究成果と化学的研究成果が“CSE形式”の論文として掲載されており、オリジナリティの高い参考文献として引用される頻度が高かったのである。

4. 梅澤博士により発見または創製され実用化された抗生物質

梅澤博士が発見した抗生物質または創製した抗生物質誘導体のうちで医薬、動物用医薬または農薬として実用化された物質は17品目あり、その第1号は世界初の抗真菌抗生物質オーレオスリン(aureothricin; AT, 1949年のJA誌第2巻に発表)³⁾であった。世界で最初に発見された抗真菌抗生物質はグリセオフルビン(*griseofulvin*)であるというのが通説ではあるが、同物質自体は1939年に英国ロンドン大学で発見されているが、その抗真菌活性の発見は1958年であるので、世界初の抗真菌抗生物質は梅澤博士が発見し実用化したATであるとするのが正しい。[写真2]

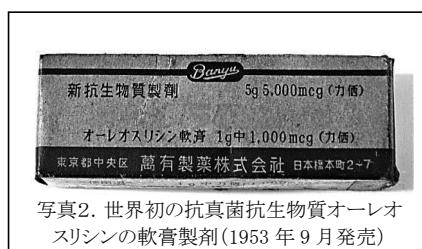


写真2. 世界初の抗真菌抗生物質オーレオスリンの軟膏製剤(1953年9月発売)

それに続く第2号は、国内で分離された放線菌 *Streptomyces fradiae* の4株が産生する Streptothricin B (STR-B; 1949年)である。STRは、1943年に Waksman 博士が放線菌 *Actinomyces lavendulae*(後に属名は *Streptomyces* に変更)の培養液中に発見した抗生物質であり、枯草菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌と大腸菌や赤痢菌などのグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示したが、マウスに静注すると遷延毒性によりマウスが死亡するため医薬品としての開発は断念された。梅澤博士も1947年に *S. lavendulae* や *S. ruber* などの放線菌17株がSTRを産生することを発見したが、STRの類似物質の中に遷延毒性を示さない新規物質を発見し、従来のSTRをSTR-A、新規物質をSTR-Bと呼んだ。STR-Bは、後にBI成分とBII成分の混合物であることが解明され、その一般名は生産菌 *S. fradiae* に因んでフラジオマイシン(Fradiomycin; FRM)と命名された。FRMは、Waksman 博士が発見した Neomycin (NM) と同一物質であることが判明したが、梅澤博士による国内発表が2か月早かったことによりNMの日本での特許は成立しておらず、我が国ではNMとは呼ばずFRMと呼ばれている。極めて興味深いことに、Waksman 博士も *S. fradiae* が遷延毒性を示さないSTR類似物質を生産することを発見してNMと命名したのであるが、放線菌 *S. fradiae* は Waksman 博士が1915年に分離・同定した菌種であり、その“*fradiae*”の菌名は Waksman 博士の母親の名前(Fradia)に由来していたので、Waksman 博士がSTR-BをNMではなく“fradiomycin”と命名していても良かったはずである。

梅澤博士は、さらに、世界初の抗腫瘍性抗生物質ザルコマイシン(Sarkomycin; SRK, 1953年)を発見⁴⁾して、ガン化学療法を選択肢を拡大した。SRKの臨床試験は、関東通信病院(現在のNTT東日本関東病院)外科部長の石山俊次博士(後に日本大学医学部第三外科教授)が中心となって実施され、石山博士

自身が治療を行った 100 症例の 32% で何らかの化学療法効果が認められ、客観的所見から有効であったと考えられる 7 例と臨床症状が改善された 2 例について詳細な報告がなされている⁵⁾。初期の SRK は油状の製剤であり、副作用が少なく、かなりの有効例が報告されたが、不安定であったために凍結乾燥品に改められた。しかしながら、同製剤は注射時の疼痛が激しいために油状製剤ほど大量の投与が困難となり、臨床効果が著しく劣るため、短期間のうちに製造中止となった。初期の SRK の優れた抗腫瘍効果を知る臨床医からは、同薬の製造中止を惜しむ声が多かった。

梅澤博士は、ペニシリン (Penicillin; PC) 耐性の黄色ブドウ球菌、ストレプトマイシン (Streptomycin; SM) 耐性の結核菌、クロラムフェニコール (Chloramphenicol; CP) 耐性の赤痢菌など臨床上の問題が深刻化していた耐性菌に有効な KM を発見⁶⁾したことにより、世界の抗生物質研究の主導者としての名声が揺るがないものになったが、KM は実験室内で新規性が確認されてから 2 年という短期間のうちに日本で、3 年後には米国で臨床使用され始めたという、後述するように他に類をみない奇跡的な抗生物質医薬品であった⁷⁾。

その後の JA 誌には、梅澤博士の研究グループから相乗作用を示す 2 成分から成るミカマイシン (Mikamycin; MKM, 1958 年)、KM の副成分であるベカナマイシン (Bekanamycin = カナマイシン B; 1961 年)、稲の疫病であるイモチ病に有効なカスガマイシン (Kasugamycin; KSM, 1965 年)、皮膚がんに着効を示すブレオマイシン (Bleomycin; BLM, 1966 年)、消化器系副作用が軽減されたマクロライド系のジョサマイシン (Josamycin; JM, 1967 年) などの実用化された抗生物質の発見が報告された。その一方で、抗生物質の生物学的・化学的な基礎研究が旺盛に行われて、耐性菌の耐性機序研究に基づいて創製されたジベカシン (Dibekacin; DKB, 1971 年)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に有効なアルベカシン (Arbekacin; ABK, 1973 年)、心臓毒性が軽減されたアントラサイクリン系抗腫瘍性物質アクラルビシン [Aclarubicin = アクラシノマイシン (Aclacinomycin); 1975 年]、酵素阻害剤研究から生まれたウベニメクス [Ubenimex = ベスタチン (Bestatin); 1976 年]、BLM の改良型のペプロマイシン (Peplomycin; 1979 年)、合理的な創薬研究に基づくアントラサイクリン系ピラルビシン (Pirarubicin; 1979 年)、動物の病原菌を標的とするマクロライド系チルバロシン [Tylvalosin = 酢酸イソ吉草酸タイロシン (Acetylisovaleryltylosin); 1979 年]、免疫抑制作用を有するグスペリムス [Gusperimus = デオキシスパーガリン (Deoxyspergualin); 1982 年] などの実用化された抗生物質の発見または創製が報告された。また、医薬品等として実用化はされなかったが、生化学研究の試薬として利用されているロイペプチン (leupeptin; 1969 年) やペプスタチン (pepstatin; 1970 年) など約 20 品目の特異酵素阻害剤の発見などの報告も JA 誌に掲載された。

梅澤博士により発見・創製されて実用化された抗生物質及び試薬として利用された酵素阻害剤に関する最初の報文は全て JA 誌に掲載されており、それらの抗生物質等の生物学的・化学的研究に関する続報においては必ず初報が引用されているので、JA 誌が長期間にわたって引用される論文を数多く掲載している特徴ある学術雑誌として評価されることに多大な貢献をしているのである。

5. カナマイシンの発見と臨床開発の経緯

予研抗生物質部における研究内容が著しく変化した契機は 1955 年春に入手した放線菌 K2J 号株が遷延性毒性を示さない水溶性塩基性の抗菌性物質を生産することが認められ、1956 年夏頃までに 20g ほどの粗粉末から純粋な試料を得て、化学的な検討により新規物質であることを確認して KM と命名⁸⁾したこ

とであった。

KM は日本で発見・創製された抗生物質の中で最初に世界で繁用された物質であるが、その研究開発の経緯を辿ると1957年1月に研究に協力した明治製菓の工場において約500gの試験製造品が得られており、2月には予研の結核部において結核に対する予備試験が開始されている。実験動物における急性・慢性毒性試験で安全性が確認されて、同年の8月には内科・外科領域の臨床試験に着手され、9月には日本抗生物質学術協議会の研究会において基礎的な検討の成果が報告されるなど、想像を超えるほどの極めて急速な展開があった。

KM の発見が報告された翌年の1958年の5月には日本医師会主催で「カナマイシンシンポジウム」が開催され、基礎的な検討成果と内科領域及び外科領域感染症並びに赤痢や淋疾に対する臨床試験成績が総括報告された。日本国内においては、耐性菌感染症に有効な新規抗生物質医薬品を切望する臨床需要に対応して、KM 硫酸塩の注射用製剤は1958年4月に製造許可を受け同年5月に発売された。

一方、米国においては日本国内における試験製造とほぼ同時期に Bristol Laboratories 社 (Bristol 社) が特許使用権を得て試験製造を行っており、その試験製造品を用いて全米規模の基礎的・臨床的研究開発が行われ、それらの成績は1958年7月に New York Academy of Science が主催した「The Basic and Clinical Research of the New Antibiotic, Kanamycin」のシンポジウムにおいて個別の報告が行われた。同シンポジウムの総括は米国の化学療法之父と称される Harvard Medical School の Maxwell Finland 博士により行われ、「KM はある種の厄介な細菌感染症の治療に有効であることが示された」と結論付けられた⁹⁾。米国においては1959年に Bristol 社から発売され、その後フランス、イタリア、スペインなど欧州諸国でも市販されて広範に臨床使用された。

JA 誌には、1957年～1959年の3年間に KM の発見と初期の生物学的評価¹⁰⁾、化学構造¹¹⁾及び生産菌¹²⁾など9編の論文が掲載されており、さらに、毒性の軽減を目的としてアミノ基にメタンスルホン酸を導入した誘導体の評価に関する論文5編も掲載されている。梅澤博士は、KM の発見により1962年に日本学士院賞受賞と文化勲章受章の榮譽に浴し、KM の特許料を抗生物質研究に再投資するために財団法人微生物化学研究会を設立し、同財団附属の微化研において広範な研究活動を行ったが、その詳細な経緯については著者らの前報⁷⁾、¹³⁾に著述した。

6. カナマイシン耐性菌の顕在化と耐性機序の解明

KM は、PC 耐性の黄色ブドウ球菌、SM 耐性の結核菌および CP 耐性の赤痢菌などの耐性菌による感染症に有効な抗生物質医薬品として評価され、国内外で臨床使用されていた。New York Academy of Sciences では、1965年12月に「KM: 臨床応用の8年後の評価」と題するシンポジウムを開催したが、同シンポジウムの総括も Finland 博士により行われ、「KM は、8年間の臨床使用を通じて、緑膿菌を除くグラム陰性菌による大部分の重症感染症に対する治療において最も重要で活性が高い抗生物質であることが確かめられた」との結論¹⁴⁾が述べられた。さらに、「KM は、耐性結核および耐性菌による外科領域の症例の再治療においても重要な薬剤である」とことが付け加えられた。しかしながら、同シンポジウムにおいて、KM の使用頻度が高い領域においてカナマイシンに耐性を示す黄色ブドウ球菌や数種のグラム陰性菌が顕在化していることが報告され、感受性の推移を監視する必要性が指摘された。梅澤博士も著書の中で、

「1965年頃から、KMの耐性菌も頻度は低かったが感染菌の中にあらわれるようになった」と記述¹⁵⁾している。

予研抗生物質部では病原細菌のKM耐性の機序の研究に取り組み、1967年にKMに中程度の耐性を示す赤痢菌の薬剤耐性因子(R因子)を導入した大腸菌が、KMの6-アミノグルコースの6位のアミノ基をアセチル化して不活化する酵素を産生することと、高度の耐性を示す臨床分離の大腸菌のR因子を導入した大腸菌が、同じ6-アミノグルコースの3位の水酸基をリン酸化して不活化する酵素を産生することを解明⁸⁾した。KM耐性機序に関する研究は梅澤博士が教授を兼任する東京大学応用微生物研究所第12研究部でも行われ、黄色ブドウ球菌や緑膿菌もKMをリン酸化により不活化する酵素を産生することが解明された。

予研抗生物質部においては、SMの耐性機序として*N*-メチル-L-グルコサミンの3位の水酸基をアデニル化する酵素の産生も解明されたが、同部においてKMなどの耐性機序の解明の中心的な役割を担っていた岡西昌則博士が海外留学した後は、同研究課題は微化研において筆者が担当することとなった。一方、ほぼ同じ時期に米国ウイスクンシン大学でもSMのアデニル化やリン酸化による耐性機序が解明されており、さらには、NMやゲンタマイシン(Gentamicin; GM)などのアミノグリコシド系抗生物質に関する耐性機序の研究が国内外の大学等で広範に行われるようになり、新しい耐性機序の解明に向けての競争が激しくなった。多数の研究機関で類似の研究が行われるようになると、同じ酵素による不活化反応を別個の表現とすることにより、あたかも新規な機序であると思わせるような混乱が生じることとなり、当時のJA誌の八木澤行正編集主幹から梅澤博士に対して国内外の研究成果を整理する必要があることが伝えられた。例えば、KMとNMのリン酸化は同一の酵素による不活化反応であることが解明されていたが、本来は同酵素によって効率良くリン酸化されるリボスタマイシン(Ribostamycin)が、あたかも同酵素に対して安定であるような誤解に基づく解説が散見されるような混乱であった。

梅澤博士の指示を受けた筆者は、基質となる個別の抗生物質の名称を含まない普遍的な酵素名を提案することを目指してInternational Union of Biochemistry(IUB)が提唱する“Recommendations on Enzyme Nomenclature (1964)”に準拠する酵素名を考案し、素案を当時のIUB理事長であった京都大学医学部の早石修博士に提示して命名の妥当性について諮問した。その結果、例えばKMの6-アミノグルコースとNMの2,6-ジアミノグルコースの3'位の水酸基を、ATPを基質としてリン酸化する酵素はアミノグリコシド3'-リン酸転移酵素 [ATP: aminoglycoside 3'-phosphotransferase、略号はAPH(3')]、6位のアミノ基をアセチル化する酵素はアミノグリコシド6'-アセチル転移酵素 [acetyl-CoA: aminoglycoside 6'-acetyltransferase、略号はAAC(6')]、KMの3-アミノグルコースとGMのガロサミンの2"位の水酸基をヌクレオチジル化する酵素はアミノグリコシド2"-ヌクレオチド転移酵素 [nucleoside triphosphate: aminoglycoside 2"-nucleotidyltransferase、略号はANT(2")]と命名することとした。なお、ヌクレオチド転移酵素には基質とするヌクレオシド三リン酸としてATPのみを利用できる酵素があるので、そのような酵素はアデニル転移酵素と呼ぶことにした。例えばSMの*N*-メチル-L-グルコサミンの3位の水酸基をアデニル化する酵素はアミノグリコシド3"-アデニル転移酵素 [ATP: aminoglycoside 3"-adenyltransferase、略号はAAD(3")]と命名した。

同命名法については、筆者が、1974年9月にSan Franciscoにおいて日米合同で開催された第14回抗微生物薬・化学療法学際会議(Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: ICAAC)の“Aminoglycosides”の口頭発表セッションにおいて提唱し、同セッションに

参加していた世界各国の耐性菌研究者の合意を得た。筆者から不活化酵素の命名に関する情報を得た微化研の支所であるエピソード研究所の所長の三橋進博士(群馬大学医学部微生物学教授)は、1975年に上梓した著書¹⁶⁾に同名法と類似の酵素命名を提案したが、酵素名に“antibiotic”という余計な語を加えていたので、一般的に採用されなかった。

アミノグリコシド抗生物質耐性に関与する不活化酵素に関して、梅澤博士の意向を受けて筆者が考案した上記の命名法は、JA 誌においては 1974 年より採用され、米国微生物学会が刊行する Journal of Bacteriology や Antimicrobial Agents and Chemotherapy などでは 1976 年頃より採用されたが、その後に新たに解明された不活化酵素も同様なルールに基づいて命名されてきており、同一の酵素反応でありながらも基質特異性が相違するアイソザイムには I、II、III や a、b、c のような副次的な識別名が付されてきている。

7. 耐性菌に有効なカナマイシン誘導体の開発

梅澤博士は、慶應義塾大学工学部応用化学教室教授であった実兄の梅澤純夫博士との共同研究で、KM 発見の 2 年後には毒性を軽減するための化学誘導体の合成研究を始めており、上述したように *N*-メタンシルホン酸誘導体などを報告している。その一連の研究において、1968 年に創製した *N*-フェニルアルキル誘導体が本来は KM が無効である緑膿菌に有効性を示すと共に、6 位のアミノ基をアセチル化して不活化する耐性菌にも有効であることを見出し、耐性菌に有効な KM 誘導体の開発に着手した。KM に対して高度耐性を示す 3 位の水酸基のリン酸化酵素を産生する耐性菌に対応するためには、リン酸化の標的となる水酸基を除去したデオキシ体やメチル化した誘導体が創製され、さらには、天然物質として得られる Butirosin の部分構造である *N*-4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸側鎖の付与が有効であることなどが解明された。耐性菌に有効な KM 誘導体として実用化された DKB やアミカシン (Amikacin) 及び ABK の開発の経緯については、近藤信一博士による前報等^{8), 17)}に詳述されている。

JA 誌に掲載された耐性菌に有効な KM 及び類縁のアミノグリコシド抗生物質の誘導体の報文を概観すると、1) *N*-アルキル誘導体、2) デオキシ誘導体、3) デオキシ及びアミノ誘導体、4) デオキシ及びフッ化誘導体、5) *O*-アルキル誘導体、6) *N*-アルキル及びデオキシ誘導体、7) *N*-アシル誘導体、8) *N*-アシル及びデオキシ誘導体、9) その他の誘導体など 50 報以上に達しており、 β -ラクタム系抗生物質やマクロライド系抗生物質の誘導体研究と並んで、JA 誌における抗生物質の構造-活性相関研究という主要な研究領域を形成してきていることが分かり、梅澤博士の JA 誌に対する貢献の大きさを改めて知らされるのである。

8. JA 誌の変遷に係る梅澤博士の関与

梅澤博士は、JA 誌の前身誌「ペニシリン」の創刊時より編集委員として関与していたが、我が国における天然抗生物質の探索研究の成果を国外に積極的に広報するため、同誌を英文で刊行することを提案した。同誌の刊行母体である財団法人日本抗生物質学術協議会(学協;1951年1月に財団法人日本ペニシリン学術協議会から名称を変更)の理事会では梅澤博士の提案を受けて、同誌を天然抗生物質の探索研究報告を主とする英文の「Series A 誌」と臨床研究報告を主とする和文の「Series B 誌」の二誌に分割して、1953年1月刊行の第6巻第1号より、それぞれを隔月号として刊行した。

JA 誌「Series A」は独自性が高く、月例で開催される学協の研究会において報告される新規天然抗生物質の、発見・生物学的性状・物理化学的性状・構造決定などの一連の研究成果が英文で著述され寄稿されていた。同誌に初報が掲載された天然化合物のうち、後に医薬品又は農薬として実用化されたものを挙げると、キタサマイシン[kitasamycin=ロイコマイシン(leucomycin);1953年]、SRK(1953年)、カルチノフィリン(carzinophilin;1954年)、KM(1957年)、マイトマイシンC(mitomycin C;1958年)、MKM(1958年)、ペンタマイシン(pentamycin;1958年)、ブラストサイジンS(blasticidin S;1958年)、バリオチン(variotin;1959年)、アザロマイシンF(azalomycin F;1960年)、シッカニン(siccanin;1962年)、KSM(1965年)、ピロールニトリン(pyrrolnitrin;1965年)、BLM(1966年)、JM(1967年)、エンラマイシン[enramycin=エンデュラサイジン(enduracidin);1967年]などがあり、実用化には至らずとも広範な研究が行われた多数の化合物の発見に関する報告も掲載された。そのような有用情報に富んだ JA 誌「Series A」は国際的に注目され、米国と欧州及び共産圏の諸国からの論文投稿が年を追って増加しており、国際誌へと発展する素地は十分に蓄えられていた。

一方、KM は米国において 1959 年に Bristol 社から上市されており、フランス、イギリス、イタリア、スペインなどの欧州諸国にも同社を通じて導出されていた。同社の発酵部門の責任者である Joseph Lein 博士は KM の発酵生産に携わっており、頻繁に来日して日米の技術と情報の交換に努めていたが、JA 誌を国際誌化することが必要であると考えて、米国内の大学・公立研究所及び製薬企業の抗生物質研究者と種々の検討を進めていた。Lein 博士は、1967 年 4 月の来日の折に梅澤博士を訪れ、米国の抗生物質研究者の合意に基づいて JA 誌の国際化を提案し、同誌の八木澤主幹を交えて検討を行った。また、Lein 博士の来訪の 2 週間後には、米国微生物学会が毎年 1 回刊行していた“Antimicrobial Agents and Chemotherapy (AAC)”の編集長である Gladys Hobby 博士が梅澤博士と八木澤主幹を訪れ、1972 年より AAC を月刊誌として刊行する予定であることを告げて、国際化された後の JA 誌との競合を避けるために両誌の掲載論文の主要な研究領域を区分することを相談した。

JA 誌の刊行母体である学協では 1967 年 5 月の理事会及び評議員会において、梅澤・八木澤の二名の理事からの提案を受けて JA 誌「Series A」の国際化を審議の上で了承し、国際化に向けての全ての事項を両名に一任した。翌月にウイーンで開催された第 5 回国際化学療法学会 (ICC) において梅澤博士は次回の ICC の会長に選出され、第 6 回 ICC を 1969 年に東京で開催することを決定したが、同会議に参加していた各国の抗生物質研究者が梅澤博士の呼び掛けに応じて一堂に会し、JA 誌の国際化に関して検討が行われた。同会議の終了後に、八木澤主幹は欧州各国及び米国の製薬企業 18 社を歴訪して、国際化後の JA 誌の刊行に対して“Friend of the journal”として資金的な援助を受けることを懇請し了承を得た。

JA 誌の国際化に向けての最終的な会議は、1967 年 10 月に Chicago で開催された第 7 回 ICAAC の会期中に行われた。出席者は米国の Perlman 博士 (Wisconsin 大学)、Rinehart 博士 (Illinois 大学)、Schaffner 博士 (Rutgers 大学)、Gorman 博士 (Eli Lilly 社)、Lein 博士及び Hooper 博士 (Bristol 社)、オランダの Hoogerheide 博士 (Delft 社)、フランスの Chabbert 博士 (Pasteur 研究所)、スウェーデンの Tunevall 博士 (Stockholm 中央細菌研究所)、梅澤博士及び八木澤主幹であり、それまでの検討内容が梅澤博士及び Lein 博士から報告された後に、編集委員の選任、投稿規程の制定、購読料や財政上の諸事項が審議され、JA 誌は 1968 年 1 月の第 21 巻第 1 号より International Journal として新たに刊行することが決定された。

国際化された JA 誌の編集は、19 か国 40 名の編集委員により行われることとなったが、その内訳は日本 9 名 (うち 1 名は Managing Editor)、米国 7 名、英国 3 名、ベルギーほか 4 か国各 2 名、オーストラリアほか 10 か国各 1 名となっており、そのうち 5 名は共産圏の国々 (ソビエト連邦、チェコスロバキア、ポーランド、ハンガリー) の研究者であり、東西冷戦時代においては特異的な英断であると評価された。

第 1 回国際編集委員会は、1968 年 10 月の第 8 回 ICAAC の会期中に New York において 12 名の編集委員が出席して Lein 博士の司会の下に開催されたが、その後、ICAAC の会期に合わせて年次編集委員会が継続して行われてきた。JA 誌への投稿論文数が増加し、研究内容が広範な科学領域に及ぶに伴って編集委員数も増加し、例えば 1995 年 9 月に開催した第 32 回編集委員会には 17 か国 134 名の編集委員のうちの 8 か国 37 名が出席して 2 時間半にわたって編集方針を論議するなど、同誌は真の国際誌として編集・刊行が続けられてきたが、その基本路線を敷いた梅澤博士の多大な貢献に対して、国内外の抗生物質研究者の多くが深く感謝してきたのである。

おわりに

筆者は 1981 年から 2006 年までの 25 年間にわたって JA 誌の編集に携わったが、1983 年 1 月に同誌の国際編集委員会から指名を受けて編集主幹 (Managing Editor) に就任した。その折に、梅澤博士の指導の下に同誌の編集を進めることを希望して、梅澤博士に同誌の編集長 (Editor-in-Chief) への就任を懇請したが、梅澤博士は “JA 誌は自らのプレイグラウンドであり、審判は第三者に求めたい” との意志を述べて就任を固辞されたことを鮮明に記憶している。なお、筆者は 2005 年に編集主幹を辞して翌年に学協を離れたが、北里研究所理事・所長 (当時) の大村智博士が編集長に就任され、梅澤博士が遺した理念を継続すべく体制を立て直されたことに深甚の謝意を表する次第である。

利益相反自己申告：特に申告すべきことなし。

参考文献

- 1) Microbial Chemistry Research Foundation. Institute of Microbial Chemistry 1962-1987. Tokyo (Japan): The Foundation: 1987. 200p.
- 2) *The Journal of Antibiotics* Author Instructions. [Internet] Available from: http://mts-ja.nature.com/cgi-bin/main.plex?form_type=display_auth_instruction
- 3) Umezawa H, Tasaki T, Maeda K, Kosaka H, Fukuyama S: Isolation of a new antibiotic substance, aureothricin from a strain of *Streptomyces*. (in Japanese). J Antibiot. 1949; 2 (Suppl-A): 105-11.
- 4) Umezawa H, Takeuchi T, Nitta K, Okami Y, Yamamoto T, Yamaoka S: Studies on anti-tumor substances produced by microorganisms. III. On sarkomycin produced by a strain resembling to *Streptomyces erythrochromogenes*. J Antibiot. 1953; A-6: 147-52.
- 5) 梅澤濱夫、石山俊次: ザルコマイシン。医学書院、東京、1955
- 6) Umezawa H, Ueda M, Maeda K, *et al.*: Production and isolation of a new antibiotic, kanamycin. J Antibiot. 1957; A-10: 181-8.

- 7) 堀田国元、八木澤守正、山本治夫、近藤信一: 梅澤濱夫先生のカナマイシン発見から日本学士院賞・文化勲章まで。Jpn J Antibiot. 2017; 70:201-10.
- 8) 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.
- 9) Finland M: Summary of the monograph on the basic and clinical research of the new antibiotic, kanamycin. Ann New York Acad Sci. 1958; 76: 391-408.
- 10) Takeuchi T, Hikiji T, Nitta K, *et al.*: Biological studies on kanamycin. J Antibiot. 1957; A-10: 107-14.
- 11) Maeda K, Murase M, Mawatari, Umezawa H: Structure studies on kanamycin. J Antibiot. 1958; A-11: 163-5.
- 12) Okami Y, Tazaki T, Katsumata S, Honda K, Suzuki M, Umezawa H: Studies on *Streptomyces kanamyceticus*, producer of kanamycin. J Antibiot. 1959; A-12: 252-6.
- 13) 堀田国元: カナマイシン発見への道程とポストカナマイシン研究の展開。Jpn J Antibiot. 2017; 70:179-84.
- 14) Finland M: Summary of the Conference on Kanamycin: Appraisal after eight years of clinical application. Ann New York Acad Sci. 1966; 132: 1045-90.
- 15) 梅沢浜夫: 抗生物質を求めて。文芸春秋、東京、1987
- 16) Mitsuhashi S: Proposal for a rational nomenclature for phenotype, genotype, and aminoglycoside-aminocyclitol modifying enzymes. In: Mitsuhashi S, editor. Drug action and drug resistance in bacteria. 2. Aminoglycoside antibiotics. Tokyo: University of Tokyo Press; 1975. p. 269-75.
- 17) Kondo S, Hotta K: Semisynthetic aminoglycoside antibiotics: Development and enzymatic modifications. J Infect Chemother. 1999; 5: 1-9.