

「学士会会報」第九二二号(二〇一七一I)抜刷

謹呈

長尾和宏先生

大村智

  
2021-8-20

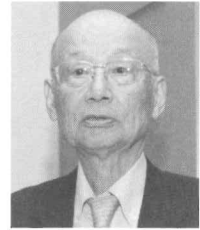
微生物創薬と国際貢献

大

村

智

## 微生物創薬と国際貢献


 おおむら  
大村 智

## 要旨

微生物の作り出す天然有機化合物から画期的な薬を作り、熱帯地方の感染症の撲滅に多大な貢献をした成果や、国際社会から地域社会にまで及ぶ社会貢献への思いを語る。

## 微生物の代謝産物を探索

私の仕事は、地球上のあらゆる環境から微生物を分離することから始まります。一カ所の土壌や植物の根には数多くの微生物が生息しているので、それらを分離し、シャーレ上で培養します。すると、複数のコロニーができるので、良さそうなものを数株拾います。

どれを捨てるかは真剣勝負です。本当に良いもの、新しいものを見つけようと思ったら、色や形などの特徴をしっかりと捉えなければなりません。私たちの研究室では一年間に約二千株拾っています。数をこなさなければ良いものに当たりませんが、数さえこなせば見つかるといってもありません。ただ、経験的に言え

ることは、なるべく多くの場所から微生物を採取した方が良く、ということでした。分離した微生物は純粋培養の後、寒天培地に移し、菌株として二十度に管理した保存庫で保存します。現在、私たちは約二万株を保存しています。一つの研究室でこれだけの菌株を保存するのは大変なことです。これらの菌株は、研究に際して様々な液体に移して増殖させます。各菌は様々な化合物を作り出すので、それらを分離・同定し、その中から役立つ物質を発見します。この最後の過程が一番重要です。

研究は、微生物を分離するチーム、有用な活性を有する化合物を探索するチーム、化合物を単離・精製し構造を決定するチーム、合成したり、誘導体を作るチームというように分業体制で進めています。面白い化合物を発見した場合は研究室だけでは対応できないので、企業との共同開発研究になります。私の研究チームからは、これまで百二十人近くが博士号を取り、そのうち三十人が教授になっています。私立大学でこれだけ人材を育てた研究室は少なく、ささやかな社会貢献だと自負しています。

## 微生物を用いて見つけた天然有機化合物の数々

一九六五年に私が北里研究所に就職してから、二〇

一五年までの間に、四百八十八個の新規化合物を見つけました。そのうち二十六個が医薬・動物薬・農薬・研究用試薬として実用化されました。これらを探索する過程で微生物の新しい科を一つ、新しい属を十四、種を六十八種見つけました。更に私たちの見つけた化合物のうち、百以上のものが有機合成化学のターゲットになりました。こうしたことも私たちの社会貢献だと思っています。

二〇一五年、私たちがこれまで発見してきた化合物をカタログ様の本にまとめました。どういう微生物が作ったのか、どういう性質を持つのか、どんな構造か等をまとめたもので、タイトルは、「Splendid Gifts from Microorganisms」(微生物からの素晴らしい贈り物)です。通称「イエローブック」(図1)と呼ばれています。五百二十ページ余の厚い本ですが、希望する世界中の研究者に無償供与しています。私たちの自慢は、発見した化合物の頭文字がAからZまで、全て揃っていることです。その意味で、イエローブックはまさに化合物の辞書です。自分たちの発見だけで辞書を編纂したのは、私たちの研究室だけでしょう。偶然ですが、私が発見してきた化合物の多くは、「マクロライド系抗生物質」に分類されます。その代表的なものを紹介합니다。

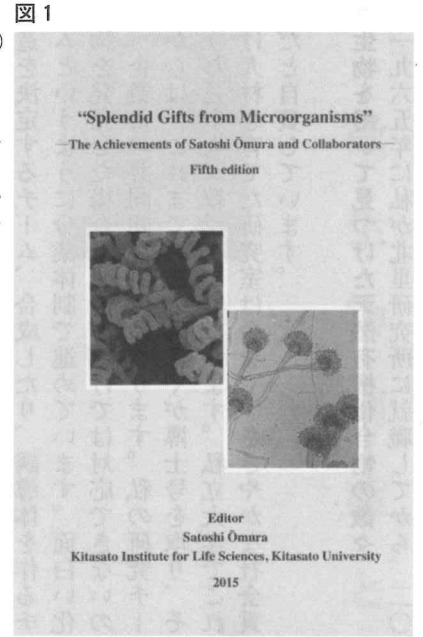


図 1

①ロイコマイシン

抗菌剤として使用されている「ロイコマイシン」は、私の恩師である秦藤樹先生が発見したものです。この化合物は構造が分かる前から薬として売られていたのですから、今から思えば良い時代でした。結局、構造を突き止めたのは私でした。この時、さらに改良を加えて「ロキタマイシン」という抗生物質を合成しました。これは現在、「リカマイシン錠」という医薬品として使用されています。

②タイロシン

「タイロシン」という抗生物質も、製薬会社イーライ・リリーが開発し、構造が分かる前から動物用医薬

品として使われていました。私は会社と話し合って研究費をもらい、構造を明らかにしました。この時も改良を加え、「チルミコシン」という抗生物質を合成しました。現在、豚や牛の肺炎に有効な医薬品「ミコチル」として使用されています。これは、後述する「イベルメクチン」に次ぐ程の動物用医薬品になりました。このように、私たちは微生物の作る天然有機化合物を発見するだけでなく、化学の力でそれを改良してきました。

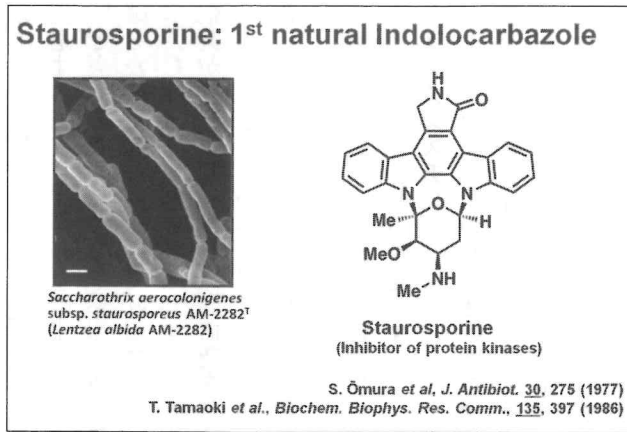
③ナナオマイシン

「ナナオマイシン」という医薬品は、石川県七尾市の土壌から分離した微生物が作る化合物です。この薬は家畜や牛が罹る白癬症(カビによる皮膚病)に有効で、今も使用されています。この病気は人にも感染するので早めの治療が必要ですが、動物の患部に一回塗るだけで綺麗に治ります。

④スタウロスポリン

「スタウロスポリン」(図2)という抗生物質は、現在世界中で最も使用されている研究用試薬の一つです。この化合物は、私が「逆転の発想」で見つけた代表例です。当時、多くの研究者は、「病原菌の働きを抑える」「酵素の機能を阻害する」といった活性をまず考え、そうした活性を持つ物質を探すという順序で

図 2



研究を進めていました。しかし、私は順序をひっくり返し、最初に化合物を見つけ、後からゆっくり性質や活性を調べることにしたのです。後から他の研究者が同じ活性を持つ化合物を見つけても、先に私たちが化学構造を明らかにし、特許を取っていれば、優先権を持つことができます。

この方法で見つけた二十個以上の新化合物のうちの一つが、「スタウロスポリン」でした。その後、この新化合物がプロテインキナーゼ阻害剤であることが分かりました。これをもとに欧米の製薬会社が開発を進め、慢性骨髄性白血病の治療薬「グリベック」(イマティニブ)が生まれました。

慢性骨髄性白血病は、染色体の九番と二十二番が入れ替わる染色体異常により、チロシンキナーゼ(プロテインキナーゼの一種)という酵素が異常に作られ発病します。この酵素にATPが結合し、がん細胞を増殖させるのです。そこで、この酵素の働きを阻害するために、ATPの代わりにイマティニブを結合させることでがん細胞の増殖を抑えました。この薬は効果が高く、副作用が起きにくい分子標的薬として有名になりました。

⑤ピリピロペン

現在、病院でコレステロールが高いと診断されると、「スタチン」という薬を処方されます。この薬はコレステロールの生成を初期の段階で阻害します。しかし、コレステロールはホルモンを作る材料でもあるのです。むしろ悪いのはコレステロール・エステルで、これが粥状の塊を作って動脈を詰まらせるのです。コレステロール・エステルはコレステロールの水酸基の

部分にアシル基が結合した化合物なので、「この結合を促進するACATという酵素の働きを阻害すればよい」と考えました。探索の結果、神宮外苑の土壌から分離した微生物が作る「ピリピロペン」という化合物が、ACAT阻害剤と判明しました。現在、ベンチャー企業が医薬品に向けて開発研究をしています。

その後、Meiji Seikaファルマ(株)の研究グループが、「ピリピロペンには昆虫活性がある」ことを発見し、改良を重ね、「アフィドピロペン」という化合物を開発しました。これも、害虫駆除剤「インスカリス」として発売される予定です。

⑥ ラクタシスチン

がん化したマウスの神経芽細胞を用いて神経突起の成長を促す物質を探し、「ラクタシスチン」という生理活性物質を発見した時のことです。ハーバード大学のコーリー教授から、「合成したいので、ラクタシスチンのサンプルをくれないか」と依頼されました。早速、送付すると、彼の同僚のシュライバー教授が関心を持ち、「ラクタシスチンは、不要タンパク質の分解を促すプロテアソームという酵素の働きを阻害する」ことを発見しました。そうした経緯があったので、その後ラクタシスチンの合成に成功したコーリー教授は、阻害活性を持つ本体に「オームライド」と名付

くれないかと依頼しました。すると全員からOKの返事が来ましたが、条件に違いがありました。年俸一万六千ドルから七千ドルまで、様々でした。妻は「お給料が一番いい所にしましょう」と言いましたが、私は給料が一番低くとも、電報で真っ先に返事をくれ、ポストドクではなく、「客員研究教授として迎える」と言ってくれた先生に惹かれました。その先生こそ、米コネチカット州にあるウエスレーヤン大学のマックス・ティッシュラー教授です。今振り返ると、この時の選択が研究人生の分かれ道でした。

一九七一年十月、私はアメリカに出発しました。ティッシュラー先生は「米製薬大手メルクの中興の祖」とも言われる人物で、七〇年にウエスレーヤン大学に移籍したばかりのところ、私を招いてくれたのです。翌

けてくれました。人の名前がつく元素はいくつかありますが(例・キュリウム)、人の名前が付く化合物は珍しいので、大変光栄に思っています。この後、多くの化学者からラクタシスチンのサンプルを請求されました。二〇〇四年、その中から三人のノーベル化学賞受賞者が誕生しました。彼らはラクタシスチンを用いて、不要タンパク質の分解機構を明らかにしました。

彼らの業績はがん治療に応用されました。人体では絶えずがん細胞が生まれていますが、一方でそのがん細胞を自然に消滅させるタンパク質も働いています。ところが、折角のこのタンパク質をプロテアソームが分解してしまうのです。そこで、「プロテアソームの働きを阻害すれば、がんは防げる」と考えて開発されたのが、抗がん剤「ボルテゾミブ」でした。

⑦ エバーメクチン(イベルメクチン。後述)

アメリカ留学

しばらくすると、私は北里研究所での研究に限界を感じようになり、米留学を考え始めました。一九七一年三月、カナダで開かれた抗生物質の国際会議に出た後、留学先の下見も兼ねて、約一カ月かけてアメリカの大学や製薬会社を見て回りました。帰国後、五人の大学教授の元へ手紙を出し、研究者として雇って

七二年、先生は米国化学会の会長に就任しました。会員十六万人を擁する世界最大の学会の会長ですから、先生はとても忙しくなり、私が研究室のポストドクや大学院生の研究指導を任せられるようになりました。と言っても、研究テーマは先生から与えられた訳ではなく、北里研究所から持ってきたテーマを、引き続き研究していました。

その一つを紹介します。当時、「脂肪酸の生合成を阻害する物質は発見されていない」と言われていましたが、私は北里研究所で同僚の野村節三氏との共同研究で、私が単離し構造を決めていたセルレニンがその性質を持つことを明らかにしていました。渡米して一カ月後の七一年十一月、米製薬大手ファイザー社に勤めるセルマー博士から電話がありました。「ハーバー

時代をこえてなお新しい——

本定 漱石全集

全28巻 別巻1

没後百年・生誕百五十年、漱石文学の決定版

人びとの愛と孤独と狂気をもつて、物語をつむぐことよつて魂の尊厳に光をあてた漱石。その著作は今もわれわれのこころを捉えて離さない。自筆原稿に基づいた本文に、詳細な注と校異表を付し、新発見資料の数を盛り込んだ決定版全集。【内容案内直見】

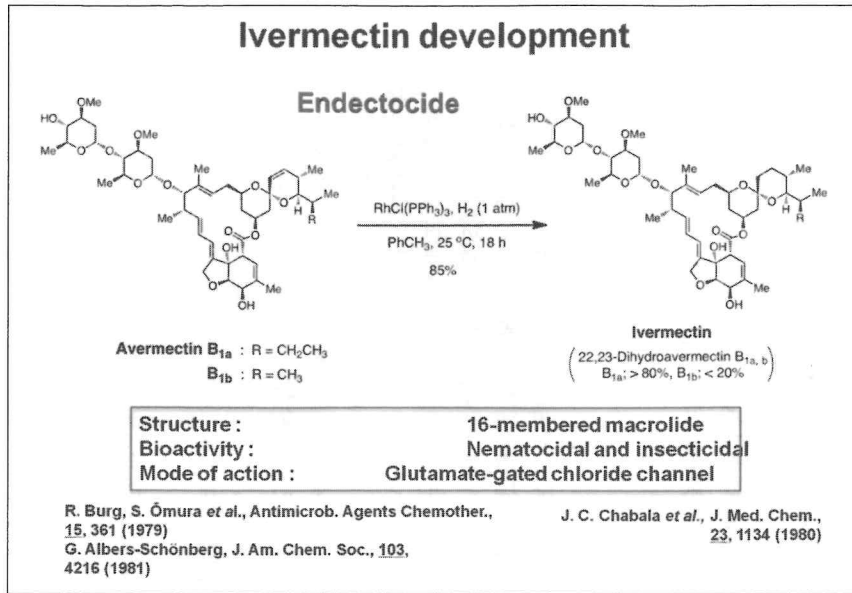
第1回・第一巻 吾輩は猫である

四六判・上製函入 本体4600円 (12月9日発売)



岩波書店 東京・千代田・一ツ橋 (定価は表示価格+税) http://www.iwanami.co.jp/

図 4



動物薬エバーメクチン（イベルメクチン）の開発  
 メルクと契約した際、念頭にあったのが動物専用の医薬品の開発でした。現在ではヒト用の薬と動物用の薬は厳密に区別されていますが、当時はヒト用の薬を動物に使うことが多く、動物専用の薬はほとんどありませんでした。共同研究をしたのは、当時メルクの研究員で、二〇一五年、私と一緒にノーベル生理学・医学賞を受賞したウィリアム・キャンベル博士です（図3）。

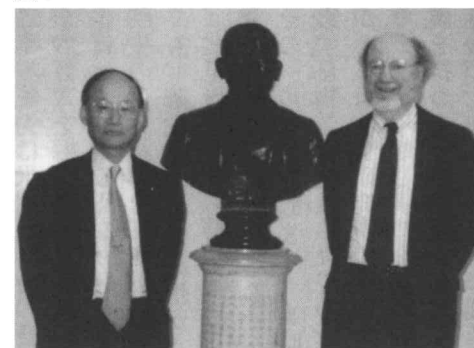
共同研究は次のように進めました。まず、私たちが自然環境のあらゆる所から放線菌を採取し、様々な方法で分離し、性質を調べ、有望な菌株を約五十種、メルクに送ります。メルクではキャンベル博士がその菌株を培養して増やし、培養液ごと餌に混ぜ、あらかじめ線虫（ヘリグモソイデス・バケリイ）を経口感染させておいたマウスに六日間食べさせます。その後八日間、普通の餌を与え、二週間たったところでマウスを解剖し、小腸にいる線虫の卵と成虫を一つひとつ数えるという大変な作業でした。翌七五年、「送られた菌株の一つから、線虫を殺す物質が出た」と報告を受けました。伊東市川奈の土壌から分離した菌株でした。放線菌が作るこの物質こそ、ノーベル賞受賞に繋がった「エバーメクチン」（図4左）でした。当初は問題

ド大学のコンラッド・ブロック教授が私の研究所に来る。紹介するから、セルレニンの話をしたらどうだ」と言うのです。ブロック教授は一九六四年、脂肪酸の生合成でノーベル生理学・医学賞を受賞した世界的権威です。早速、車を三時間くらい飛ばして駆けつけ、教授にセルレニンについて説明しました。すると、「本当なら凄いことだ。作用点を明らかにする共同研究をしよう」と誘われ、その後、想定した結果が出たので共著論文を書き上げました。結局、セルレニンは医療用の薬にはならなかったのですが、今でも脂肪酸の生合成を阻害する唯一の研究用試薬として世界中で使われています。

**研究費を調達して帰国**

アメリカでの客員研究教授の任期は三年でしたが、その後もアメリカに残りたいと考え始めていた一九七二年秋、北里研究所の水之江公英所長から、「秦藤樹教授が定年退職するので、研究室を継いで欲しい。留学を二年に短縮して欲しい」という連絡が来ました。やむなく帰国を決めました。貧乏な日本の研究所ではアメリカでの研究レベルを維持できないと思ったので、企業にもプラスになる産学共同研究を提案して、できるだけ多くの研究費を貰って帰国しようと考え、

図 3



製薬会社を五、六社回りました。嬉しいことに、申し込んだ全ての企業が研究費の提供を申し出てくれました。中でもメルクは年間二千万円と、他社より一桁近く大きい額（普通の教授の研究費の約十倍）を提示してくれました。ティシュラー先生からも、ご自身が研究所長をしたメルクと組むよう勧められたので、メルクと契約を結びました。メルクとの契約は三年間の予定でしたが、結局、二十年続きました。その間にエバーメクチンやイベルメクチンを開発したのですから、ティシュラー先生の所に行っても本当に良かったと思っています。私の郷里出身の小林一三の「金がないから何もできないという人間は、金があっても何もしない人間である」という言葉が最近知って感慨深く思いました。

図 5

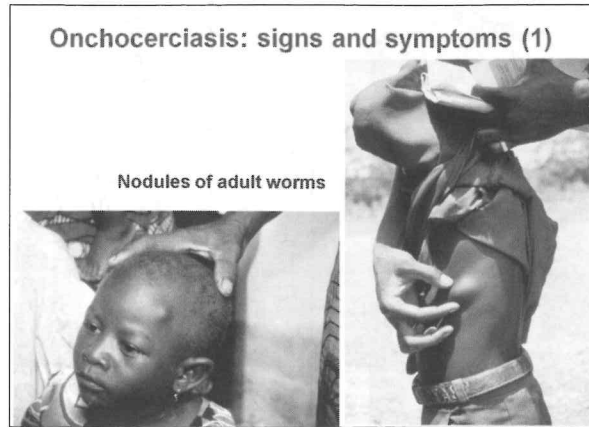
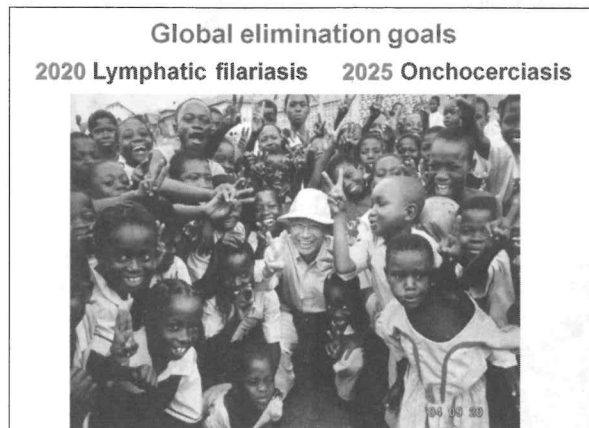


図 6



もありました。この菌株が生産する物質は線虫だけでなく、マウスに対する毒性もあるようだったからです。しかし改めて調べると、マウスに対する毒性はエバームキチンと同時に生産される別の化合物が原因と分かりました。

メルクの化学者たちはエバームキチンの化学構造に手を加え、寄生虫を殺す効果を高めた「イベルメクチン」(図4右)を作りました。この物質は注射しても、飲ませても、皮膚に塗っても効き目があります。しかも、かなり広範囲の寄生虫を駆除します。こうした性質を持つ物質は今までなかったため、「エンデクトサイド」という呼称が付きました。一九八一年、メルクがイベルメクチンの抗寄生虫薬を発売すると、八四年から二十年以上にわたり、世界の動物薬市場で売上一位となり、メルクの全製品の中でも売上二位となりました。

### イベルメクチンの劇的な効果

線虫が寄生した牛二十四頭のうち、半数の十二頭に、体重1kgあたり二百 $\mu$ gのイベルメクチンを一回、皮下注射しました。一カ月後、何もしなかった牛には数万もの寄生虫がいましたが、注射した牛の寄生虫の数は〇〜数百に激減していました。一九七九年に国際

虫は、一日に千匹もの幼虫を生み、それが体内に広がり、皮下にコブを作って激しいかゆみを起こします。目に入った幼虫が死滅すると、失明に繋がります。また皮膚に移った幼虫が死滅して激しいかゆみを引き起こします(図5)。感染危険地域は西アフリカや中南米で、一億二千万人の人が住んでいます。一九八七年の感染者は一千八百万人、失明患者は七十七万人、感染地域

会議でこの成果を報告すると、「通常、抗生物質は何回か投与することが必要だが、たった一回でそこまで効くのか」と、とても驚かれました。カナダの牧場では、グニで皮膚がガサガサになった牛にイベルメクチンを皮下注射しました。すると一カ月後、皮膚はすっかり綺麗になりました。体内の寄生虫もいなくなっていました。このように、イベルメクチンは畜産業や皮革産業に大きく貢献しています。

また、心臓にフィラリアが寄生した犬にイベルメクチンを投与したところ、寿命を二倍に伸ばすことができたと言われている。フィラリアは蚊が媒介するので、犬を飼っている人は、蚊が発生する季節は月に一回この薬を投与する必要があります。今は類似の薬も出ています。

### イベルメクチンをヒト用の薬に応用

「メクチザン」でオンコセルカ症を撲滅へ  
一九八一年、イベルメクチンを動物薬として発売すると、メルク社は「これをヒトに応用し、熱帯の寄生虫病であるオンコセルカ症の治療薬の開発に着手しました。一九八七年、ヒト用の薬「メクチザン」が認可されました。オンコセルカ症は河川盲目症ともいいます。ブヨが媒介する線虫によって感染します。寄生した成

を持つ国は三十六カ国でした。

一九七三年、ロバート・マクナマラ世界銀行総裁が、「西アフリカの人々の健康と経済的な見地から、最も重篤な病気はオンコセルカ症である」と宣言すると、世界保健機関(WHO)がオンコセルカ症撲滅運動を始めました。当初は川辺にいるブヨの幼虫を殺虫剤で殺す作戦でしたが、広大な西アフリカ全土に殺虫

剤を撒ききれず、成功しませんでした。そこに登場したのが、前述の「メクチザン」です。一九八七年、メルクはこの薬の無償供与を発表しました。この薬は安定で、副作用も少なく、医師の手を借りる必要はなく、年一回投与すれば一カ月後には目や皮膚の線虫が消えます。

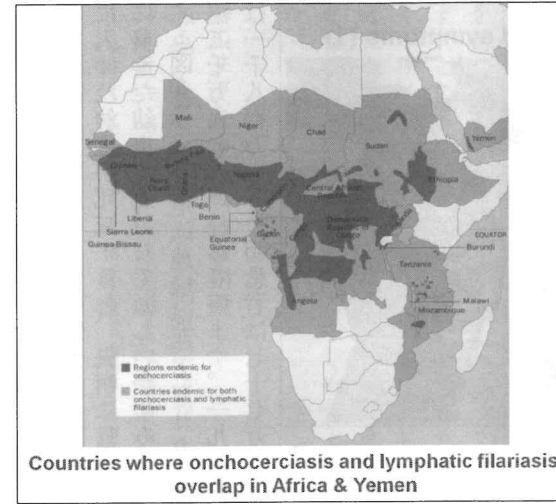
二〇〇四年、無償供与先の一つ、ガーナを訪れた時、「メクチザンのおかげでかゆみがなくった」と喜ぶ声をあちこちで聞きました。一番感動的だったのは、一人の盲

図 9



です。  
 図7をご覧下さい。色が濃い所がオンコセルカ症の蔓延地域、色の薄い所がリンパ系フィラリア症の蔓延地域です。二〇〇〇年、メルクは両方が蔓延する地域に、「メクチザン」を無償供与することを決定しました。効果は顕著に表れ、「リンパ系フィラリア症は二〇二〇年までに、オンコセルカ症は二〇二五年までに撲滅される」と予測されています。現在、WHOの正面玄関に向かう通路わきと、二つの感染症の撲滅運動

図 7



「メクチザン」でリンパ系フィラリア症も撲滅へ  
 その後、「イベルメクチン」はリンパ系フィラリア症にも効く」と判明しました。リンパ系フィラリア症  
 目の男性が子供に手を引かれて私の所に来て、「私の目はもう見えないけれど、子供に病気をうつさずに住む。そのことが非常に嬉しい」と言ってくれたことです（図6）。

特許料でも地域貢献  
 私たちは、エバメクチンやイベルメクチンだけでなく、私たちの見つけた放線菌を使って作る全てのものについても特許を取得していました。前述の通り、これらを用いた薬は世界中で大変売れたので、メルクから総額二百億円超の特許料収入がありました。そこで、そのお金を使ってさらなる研究を進めると共に、

の拠点があるブルキナファソの州都ワガドゥグーに、記念碑が建っています（図8）。  
 イベルメクチンは日本でも貢献  
 糞線虫症は、土壌中にいる幼虫が皮膚から体内に侵入し、肺や腸を行き来し、肺炎や吸収障害などを引き起こします。感染者は世界に三千五百万人以上、国内にも沖縄や奄美を中心に数万人います。疥癬はダニが寄生して起きる皮膚病で、老人ホームなどで蔓延しやすい病気です。日本ではどちらの病に対しても、イベルメクチンを用いた駆虫剤「ストロメクトール」が認可されています。最近、「マラリア、結核、リーシュマニア症などを媒介する昆虫も駆除する」という論文が発表されました。イベルメクチンの可能性はさらに広がります。

図 8  
 いう薬によって撲滅されました。ただし、この薬は何回も飲む必要があり、アフリカでは撲滅できませんでした。「メクチザン」を「アルベンダゾール」という合成抗寄生虫薬と共に年一回投与すればいいので簡単



は、種々の蚊が媒介する線虫によって引き起こされます。感染するとリンパ系がダメージを受け、象皮病、男性性器障害などを発症します。感染危険地域は、アフリカ、中南米、アジアなど広範囲にわたり、十三億人以上の人が住んでいます。二〇〇〇年の感染者は一億二千万人に達し、感染地域を持つ国は八十三カ国に及びます。日本でも平安時代から発症例が確認されていますが、一九七八年に「ジエチルカルバマジン」と

地域社会に貢献しました。埼玉県北本市に九万坪の国有地を購入し、四百四十床の病院、看護学校、寄宿舎、ワクチン研究施設等を建設するのに使われました。一九八七年に着工し、八九年に開院した「北里研究所メデイカルセンター病院」(現・北里大学メデイカルセンター)です。

私は医師ではありませんが、自分の理想や考えを取り入れた病院にしたいと思いました。具体的に言うと、二十世紀は科学技術が非常に進歩したが、心の問題が取り残されていると感じていましたので、病院内に心を癒す絵を飾れるように設計してもらったのです(図9)。現在、この病院では千八百点近い絵を所蔵し、そのうち約二百五十点を廊下や研究室などに飾っています。看護師学校のエントランスや講堂にも、美術館のように絵を飾っています。日頃から良い作品に触れ、心優しい看護師に育って欲しいと願っています。

- (注)
- 1) 秦藤樹(一九〇八〜二〇〇四)。元北里大学学長。一九五三年に抗生物質ロイコマイシンを、一九五六年に抗生物質マイトマイシンを発見し、がん医療に多大な功績を遺した。
  - 2) スタウロスポリンは、タンパク質のリン酸化(細胞内の極め

て重要な反応)に不可欠な酵素プロテインキナーゼの働きを妨げる。

- 3) 一九九〇年のノーベル化学賞受賞者。
- 4) 「ユビキチンを介したタンパク質分解の発見」。アーウィン・ローズ博士(米カリフォルニア大)、アブラム・ハーシユコ博士、アーロン・チカノーバー博士(イスラエル工科大)。
- 5) 小林一三(山梨県出身。阪急電鉄・宝塚歌劇団等を創設、東宝・東京電燈等を経営、商工相を務めた)。
- 6) アフリカで無償供与する薬にのみ、「メクチザン」と名付けた。他の地域に転売されることを防ぐためである。
- 7) 二〇一三年には、一年間で二億二千七百万人もの人が、「メクチザン」を無償供与された。

(北里大学特別栄誉教授・東大・薬博・東京理科大・理博・山梨大・学芸・昭33)

(本稿は平成28年9月9日夕食会における講演の要旨であります)