

## 微生物に魅せられて —発見する喜び—

庄村 喬 (管理栄養学科・教授)

### はじめに

私は、大学で初めて微生物と出会い、その後、明治製菓(株)に入社し、中央研究所での研究を通じて微生物に魅せられてきました。本報では、前半に微生物という生き物の魅力と働きについて、後半に新種の微生物や新物質の発見について、述べたいと思います。

### 1. 微生物の魅力と働き

#### 1. 微生物は地球に最初に誕生し、今も生き続けている

宇宙に地球が誕生したのは45億年前、その地球の海に最初に誕生した生命は、38億年前の微生物であることは、化石で確認されている。最初に登場した微生物は、単細胞の原核生物であるバクテリア(細菌)であり、その後、約30億年はバクテリアの時代だった。その間、バクテリアの一種であるシアノバクテリアが光合成によって、酸素を作り始め、地球に少しずつ酸素が増えていった。その酸素が反応してオゾン層が形成され、太陽からの多量の紫外線を大幅に遮断できるようになって、ようやく陸にも生物が棲めるようになったのである。こうして約10億年前に、多細胞の真核生物が次々に誕生していったのである。真核微生物(カビ、酵母、キノコ)、シダ植物、裸子植物、被子植物、魚類、は虫類、昆虫類、哺乳類、そして大型は虫類である恐竜、鳥類などであるが、これらの生物は、幾多の試練にさらされてきた。例えば、地球の全球凍結(24-22億年前、8-6億年前)、隕石の衝突、大陸の大移動などで、そのたびに気候は大変動し、生物は何度も絶滅の危機に遭遇した。特に大きな生物の大量絶滅が5回あり、累計すると地球に誕生した生物の99.9%が絶滅したと推定されている。この生物の死の連続が、生物の進化をもたらし、多様性を生み出したと言われている。

恐竜が誕生したのが、約2億年前、巨大隕石の衝突で恐竜が絶滅したのが約6,500万年前である。それでも恐竜は1億数千万年も生存していた。恐竜の絶滅後に霊長類が誕生し、その後、チンパンジーと分かれて私たち人間(ホモ・サピエンス、新人)が誕生したのは数十万年前にすぎないのである。「この地球に生命が誕生したのは必然だが、人類が誕生したのは偶然である」と言われている。

なお、前述のシアノバクテリアの仲間がその後、植物に寄生して共生し、光合成を担当する葉緑体となったという説が有力である。シアノバクテリアは、今も生き続け、植物とともにこの地球に酸素と糖を作り続けており、そのおかげで私たち動物は生きていけるのである。さらに、動植物の細胞内にあって、エネルギーを生み出しているミトコンドリアも呼吸系を持ったバクテリアが共生して、そのまま細胞内にとどまったものであると言われている。

このように地球に最初に誕生し、今も生き続けているのは微生物であり、その生命力の強さが微生物の魅力の一つと言えよう。この微生物に対して、人間は地球の新参者にすぎない。地球が誕生した45億年前を元日、現在を大晦日とする1年間を「生物進化のカレンダー」という。

このカレンダーでは、1日が1,260万年、1秒が146年に相当する。表1はこのカレンダーのごく一部を抜粋して示したものである。私たち人間は、大晦日の深夜に誕生したことになり、この新参者の人間が、産業革命後のわずか2秒間に地球の環境を悪化させ多くの生物を窮地に追いやっているのである。前述の生物の絶滅は、自然の変化によるものだが、現在進行している絶滅は、偶然誕生した人間が原因であり、例えば、2004年に絶滅した生物は約16,000種と言われている。

表1. 生物進化のカレンダー

生命（バクテリア）の誕生（38億年前）	： 1月下旬～2月
多細胞生物の誕生（10億年前）	： 8月中旬
恐竜の誕生（2億年前）	： 12月13日
恐竜の絶滅（6500万年前）	： 12月26日
霊長類の誕生（5000万年前）	： 12月27日
人間（新人）の誕生	： 12月31日23時37分
産業革命	： 12月31日23時59分58秒

## 2. もし、微生物がいなくなったら

地球に最初に誕生し、今も生き続けている微生物は、地球のあらゆる所に生息している。もし、この地球から微生物がいなくなったらどうなるだろうか。

土壌は微生物の宝庫と言われ、様々なバクテリア、カビ、その他の微生物が多数生息している。土壌微生物は、動植物の死骸や排泄物を植物が再利用できるような物質に分解してくれている。また、光合成細菌や空中窒素固定菌もいて、空気中の炭酸ガスや窒素を植物が利用できる物質に変えてくれている。そのおかげで土壌は肥沃になり、植物が生育できるのである。最近の研究で、約90%の植物の根には、菌根菌というカビの仲間がいて、植物の生育を助けていること、特に、ラン科の植物は、この菌根菌がいないと生存できないこともわかってきた。もし、土壌の微生物がいなくなったら、土は土でなくなり、多くの植物が絶滅し、そうすると植物に依存している動物も生きてはいけない。

海、川、湖などの水系にも多数の微生物が生息している。微生物であるプランクトンがいなくなったら、魚は絶滅し、魚をエサにしている動物も絶滅である。また、水を浄化してくれている微生物がいなくなったら、川や海の汚染進行に打つ手はない。

ウシ、ウマ、シカ、ウサギなどの草食動物は、消化管に生息する微生物が草を消化して栄養分に変えてくれるお陰で生きていける。これらの微生物がいなくなったら、草食動物は絶滅、草食動物を食べている肉食動物も絶滅である。最近、昆虫の多くも体内の共生微生物が生存に必須であることが次々と報告されている。

人間も地球に誕生した時から、微生物と共生してきたのである。皮膚や口腔には多数の常在菌がいて病原菌から守ってくれている。特に、腸内には1000種類ものバクテリアが100兆個も暮らしている。人間の体を構成する60兆個の細胞よりはるかに多いのである。これらの腸内細菌がいなくなったら、どうなるのか、おそらく免疫力が低下し、癌などの生活習慣病が多発するであろう。

人間にとってありがたい微生物の働きを発酵という。表2に、発酵によって工業的に生産されているものをまとめた。発酵食品の多くは、毎日の食事に欠かせないものばかりであり、健康食品としても重要である。もし微生物がいなくなったら、毎日の食事は味気ないものになるであろう。病気の治療に有効な薬、日本の独壇場であるアミノ酸、その他の発酵製品も日常生活に欠かせないものが少なくない。これらの中には、化学合成技術の進歩によって、化学反応で製造できる物もあるが、コスト的に高価になることは避けられない。微生物がいなくなると、発酵工業はなくなり、産業界への影響も少なくない。

キノコ類は食物繊維などで健康食品として注目され、栽培種も年々増加している。美味しい料理の素材としてもその絶滅は考えたくもない。

私たちは、空気と同じように日頃、意識していないが、この地球の生物は微生物がいないと存在できないのである。私たち人間を含めてすべての動植物は微生物に支えられて生きているのである。これが微生物の素晴らしさであり、魅力であると言えよう。

勿論、微生物がいなくなると良いこともある。腐敗がなくなり、食中毒や病原菌による感染症も無くなる。これらは大きなメリットであるが、微生物がいなくなることのデメリットとは比べようがない。

表2. 発酵製品

発酵食品：	アルコール類（日本酒、ワイン、ビール、焼酎、ウイスキー、他）
	乳製品（ヨーグルト、チーズ、他）
	大豆発酵食品（納豆、味噌、醤油、他）
	水産発酵食品（かつお節、塩辛、くさや、他）
	その他（パン、酢、漬物、他）
薬	：抗生物質、抗癌剤、免疫賦活薬、免疫抑制薬、生活習慣病薬、農薬、動物薬、他
アミノ酸：	グルタミン酸、リジン、トリプトファン、スレオニン、バリン、 フェニルアラニン、他
有機酸	：クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、グルコン酸、乳酸、他
糖類	：デキストラン、サイクロデキストリン、トレハロース、他
その他	：酵素類、脂肪酸、旨味成分、ビタミン

### 3. 小さな微生物が大きな働きをする理由

微生物は、通常、1 mm以下の顕微鏡でないと見ることができない小さな生き物である。この小さな微生物が発酵製品を作るなど大きな働きをしてくれる理由は、図1に示すように、その驚異的な増殖力による。図1は、一例として納豆菌の分裂の様子を模式的に示したものである。納豆菌はバクテリアの一種で、直径が1  $\mu\text{m}$ 、長さ2  $\mu\text{m}$ の棒状の桿菌で、分裂という方法で増殖する。栄養分があり、温度等も適した環境下では、1個の納豆菌の菌体内で2個分の成分（遺伝子などすべての構成成分）が作られ、30分後に体が二分され、2個の納豆菌になる。この30分という時間を世代時間といい、バクテリアの種類によって異なっている。2個の納豆菌は、それぞれ次の30分後に分裂して各2個、計4個となる。次の30分で計8個と分裂を続けていき、一晩（16時間半）経過すると、約60億個になる。現在地球の人口は65億人となったが、ここまで増えるのに数十万年かかったのに対し、納豆菌は一晩しかかかっていない。さらに分裂が続

き、1日でその数は、281兆4749億7671万0656個となる。もしこのまま増え続けたら、栄養や環境面からありえないことだが、計算上では3日後に、その全体積は地球を越えることになる。実際に、納豆は1日で製造される。1個の納豆菌の働きは微々たるものであるが、1日にこれだけの数に増えるからこそ1日で美味しい納豆を作ることが可能なのである。

ごくごく小さな微生物が、この驚異的な増殖力で増えて大きな働きをしてくれること、これも微生物の魅力である。但し、食中毒や感染症においては、この増殖力こそが脅威となることも忘れてはならない。

このバクテリアの分裂という増殖は、無性生殖であり、増えた個々のバクテリアは同じ遺伝子を持った同じ納豆菌であり、これをクローンという。勿論、実際には、突然変異で少し異なる個体も誕生していることは否定できないが。

バクテリアは、適当な環境下では、適度に分裂していくので、年をとらないし、死ぬこともないのである。だから、地球に誕生した最初の生命、バクテリアは今も生き続けていると言えるのである。人間がどんなに健康的な環境下で、健康食のみを食べていても必ず歳をとり、いずれは死に至ることと比較すると、微生物は不思議な、そしてますます魅力的な生き物に思えてくる。

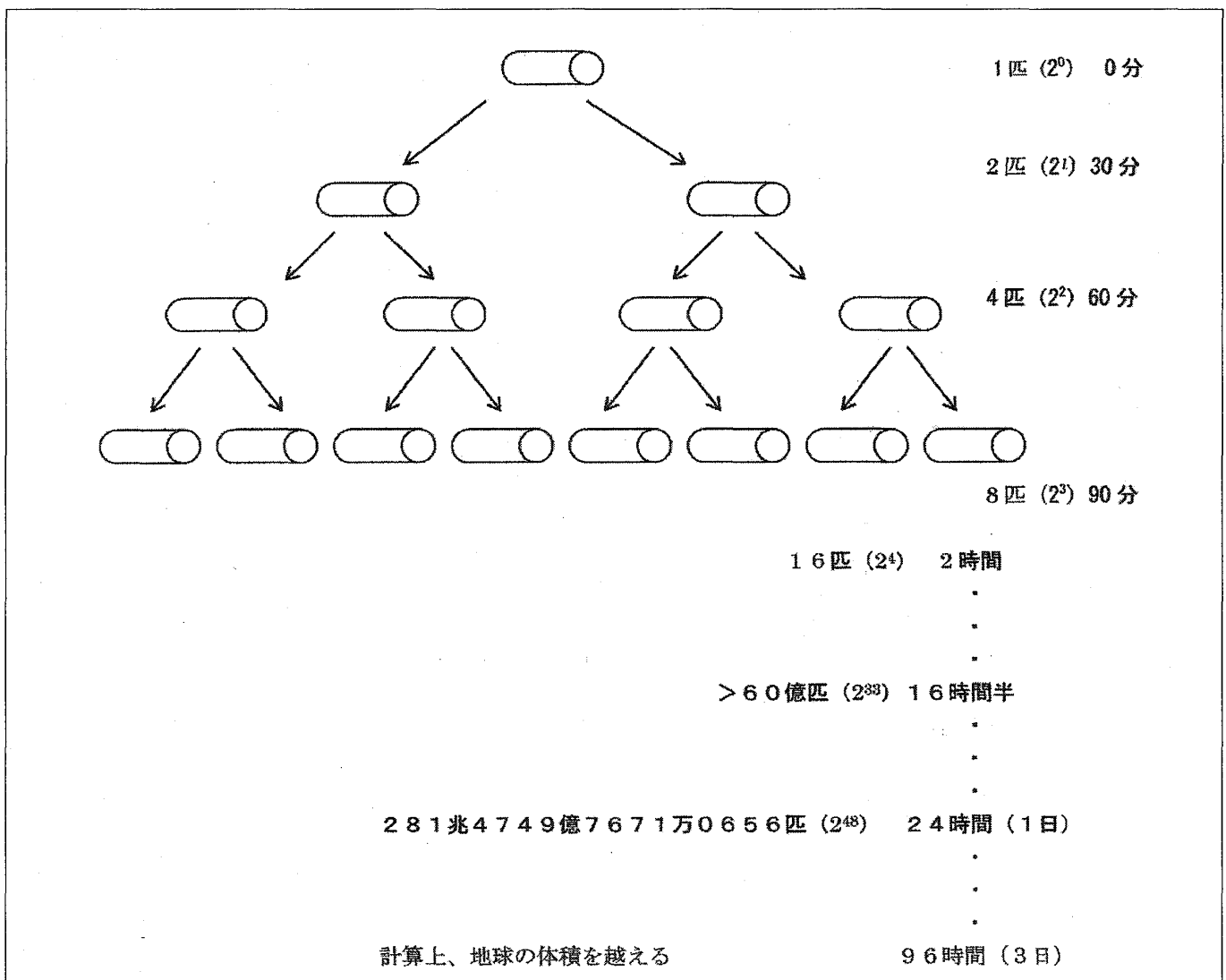


図1. 納豆菌の分裂

## Ⅱ. 発見する喜び

### 1. 製薬企業における新薬の研究開発

私は、大学を卒業して、明治製菓（株）に入社し、薬品部門の中央研究所に配属され、微生物が作る新抗生物質の探索研究を担当することになった。具体的な研究内容に入る前に、まず背景として、新薬開発の流れ、製薬企業の現状、および抗生物質の概略について以下に述べる。

#### (1) 新薬開発の流れ

最初に、製薬企業において新薬がどのようにして誕生するかについて、その概略を述べる。ヒトの病気を治療する新医薬品の研究開発の流れを表3に示した。

表3. 新医薬品の研究開発の流れ

- ① 創薬研究：候補化合物の探索（1～3年）  
[動植物・微生物からの発見、あるいは化学合成による発明、および両者の組合せ]
- ② 開発研究：創薬研究で見出された候補物質について、開発の可能性を研究する（3～5年）  
[実験動物による有効性・安全性研究、工業化研究、製剤研究]
- ③ 臨床試験：ヒトでの試験、治験薬（5～7年）  
[臨床第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験]
- ④ 製造承認申請・審査（1～3年）
- ⑤ 承認、薬価・名称決定 ⇒ 新医薬品として発売
- ⑥ 市販後調査（3～10年）、再審査

#### ① 創薬研究

最初に、目標とする病気を決め、その病気を治療するための仮説を組立て、キーになるもの（遺伝子、酵素、受容体など）に焦点を当て、候補物質を検出するための系を構築する。その系を使って多数のソースから候補物質を絞り込んでいく。これをスクリーニングという。ソースとしては、動植物や微生物が作り出す天然物質と化学合成による合成化合物である。化学合成の技術が進歩して、最近は合成ロボットで多数の化合物を一挙に合成するコンビナトリアル・ケミストリが主流になってきている。スクリーニングも、何千という化合物を一晩で検定するハイスループット・スクリーニングという手法が用いられている。各製薬企業は、多数の化合物を化合物バンクとして持っており、その量と質が新薬の候補物質を見出す重要な鍵となってきた。候補物質が得られたら、天然物質の場合は、物質を単離して新規性を確認し、構造を決定して特許を出願する（発見）。合成化合物の場合は、合成法と周辺化合物について特許を出願する（発明）。最近は、発見した天然物質をさらにより良いものにするため、その化学誘導体を合成し候補化合物とすることも多い。ここまでの創薬研究で、1～3年は必要である。

#### ② 開発研究（非臨床試験）

創薬研究で得られた候補化合物を開発物質として、次に開発の可能性が検討される。医薬品になるためには、有効性と安全性が最も重要である。ヒトの医薬品であるが、いきなりヒトで試験するわけにはいかないので、実験動物を使って試験する。ヒトの病気に近い病態モデル動物をつくり有効性と作用機作を確認する。安全性は、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇性、発癌性などを数種の動物で試験し、副作用も調べる。また、薬の体内動態（吸収、分布、

代謝、排泄)も試験する。これらと併行して工業化研究(利益を出せる製造法、環境への配慮)、製剤研究(経口剤、注射剤、外用剤等)も行う。これらをまとめて開発研究(非臨床試験)といい、3~5年が必要である。

### ③ 臨床試験

開発研究によって、有効性、安全性、その他の項目が総合的に検討され、先に進めることが確認されると、次は、いよいよヒトでの試験、臨床試験となる。開発物質は、治験薬として扱われる。臨床試験はその実施に当たり各ステップ毎に厚生労働省の認可が必要である。第Ⅰ相試験(フェーズⅠ)は特殊な薬を除き、男性健康人のボランティアで行い、安全性とヒトでの体内動態が調べられる。単回投与試験、食事の影響試験、および反復投与試験が順次行われる。次の第Ⅱ相試験(フェーズⅡ)で、少数の患者に投与され、有効性、安全性等が確認される。そして最終的に、多数の病院で多数の患者での第Ⅲ相試験(フェーズⅢ)となる。ここでは、既存の標準薬やプラセボ(偽薬)との比較試験が行われ、さらに長期投与試験や高齢者等での試験も行われる。臨床試験は、国内開発の場合、通常5~7年が必要である。これらの臨床試験で、安全性、有効性、薬物動態に何らかの問題点が出て、半数以上の開発品が開発中止となっている。

### ④ 製造承認申請

非臨床試験と臨床試験の結果をまとめて、厚生労働省に新医薬品の製造承認申請を行う。専門家の検討も含め、この段階でも1~3年はかかる。承認されると、名称(一般名、商品名)、薬価も決まって、ようやく新薬として世の中に出ることになる。しかし、医薬品は、これでおしまいではない。市販後は、さらに多くの患者の治療に使われることになり、臨床試験では見られなかった副作用等が出現することも少なくない。そこで市販後、数年のデータを市販後臨床試験(フェーズⅣ)としてまとめ、再度申請し、再審査を受けなければならない。問題があれば、承認取消しとなり、あるいは承認内容の変更、再試験などが課せられるのである。

製薬企業における新薬開発は、このように長期間の試験が必要であり、その間の費用も膨大である。国内開発だけでも、平均すると15年の歳月と150億円の費用が必要と言われている。国際的な医薬品にする場合は、海外での臨床試験が必要であり、さらに多くの費用が必要となる。前述のように、臨床試験の途中で開発中止となるものも多く、それらの開発費用の回収と、次の新薬の研究開発費用も承認された新薬で確保しなければならない。仮に、新薬として発売できても、例えば、売上げの総額が100億円ではその企業は倒産である。しかし、真に大型の国際的新薬の開発に成功すれば、これらの問題は解決できるのである。

## (2) 製薬企業の現状

製薬企業は新薬を開発し続けなければ生き残れない。しかし、前述のように新薬開発には多大な費用がかかり、資金の少ない企業では生き残りが難しい時代となっている。表4に製薬企業の売上げランク(2004年)を示した。

1位のファイザーの売上げは約4兆6千万円、日本第1位の武田薬品工業は世界では15位であり、その売上げは約9千億円である。日本の製薬企業の国内での順位は、武田薬品工業、ア

ステラス製薬に次いで、第一三共、中外、住友大日本、万有、エーザイ、三菱ウェルファーマ、塩野義、田辺、小野と続く。新薬開発に多大な資金が必要なことから、世界の大企業は21世紀に入って次々と合併してきた。その代表が2位、3位、6位、9位の企業である。日本企業の合併も始まっている。アステラス製薬は、山之内製薬と藤沢薬品が合併したものであり、第一三共も第一製薬と三共製薬の合併企業であり、今後も合併を進めていかないと世界の大企業と戦えない状況になっている。このように現在、製薬企業は戦国時代に突入しており、生き残るのは容易でない状況と言われている。

私が探索研究を担当したのは40～30年前であり、製薬企業を取り巻く環境は異なっていたが、新薬開発の必要性や企業間競争の激しさは、現在と変わることはなかった。

表4. 製薬企業世界ランキング (2004年)

1位 ファイザー (米国)	2位 サノフィ・アベンティス (仏)
3位 グラクソ・スミスクライン (英国)	4位 メルク (米国)
5位 ジョンソン&ジョンソン (米国)	6位 アストラゼネカ (英国)
7位 ノバルティス (スイス)	8位 ロッシュ (スイス)
9位 ブリストルマイヤーズ・スクイブ (米国)	10位 ワイス (米国)
11位 イーライリリー (米国)	12位 アボット (米国)
13位 バイエル (独)	14位 アムジェン (米国)
15位 武田薬品工業 (日本)	16位 アステラス製薬 (日本)

### (3) 抗生物質探索の背景

1929年、英国のフレミングは青かびが作るペニシリンを発見した。しかし、ペニシリンは大変不安定な物質であったため、フレミングはペニシリンを単離することができなかった。1941年になって、オックスフォード大学のフローリー、チェインらによってペニシリンが単離され、初めてヒトに投与され、肺炎などの感染症に対する劇的な有効性が確認された。第二次世界大戦の時代であり、ペニシリンは何万もの兵士と市民の命を救ったのである。次いで、1944年、米国のワックスマンが土壌微生物である放線菌からストレプトマイシンを発見した。ストレプトマイシンは、ペニシリンが効かない結核に有効な物質で、当時不治の病とされていた結核も治療が可能となった。ワックスマンは、抗生物質の定義「微生物によってつくられ微生物の生育を阻止する物質を抗生物質という」を提唱した。その後、放線菌からクロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、カナマイシンなどの抗生物質が次々と発見され、感染症の治療薬が充実していった。

日本は現在、世界一の長寿国となったが、それには、食生活や衛生面の改善も寄与したが、最も貢献したのは抗生物質による感染症対策であった。かつて、死因の上位を占めていた肺炎、結核などの感染症が抗生物質によって大幅に減少し、代わって癌、心臓や脳の病気による死亡が増加しているのが現状である。但し、世界の死因の第一位は今も感染症であることを忘れてはいけない。

## 2. 明治製菓 (株) における新抗生物質の探索研究

明治製菓は、チョコレートなどの菓子や食品が主力製品の食品会社であるが、戦後、英米か

ら日本にペニシリンの製造技術がもたらされた時に抗生物質生産を開始し、以後、薬品も柱の一つとなっている。私が入社した昭和39年頃の明治製菓の薬品部門では、ペニシリン、ストレプトマイシン、カナマイシンの工業化が軌道に乗り、次は、自社開発の新薬が求められていた。

私は新抗生物質の探索研究を担当したが、探索研究に当たっての作戦、研究成果である新抗生物質の発見、そして、探索研究の過程で発見した新種の微生物について順追って紹介する。

### (1) 探索研究の作戦

私が配属された中央研究所・微生物研究室では、微生物を自然界から分離して培養し、その培養液の中から新抗生物質を発見することが使命となっていた。微生物としては、放線菌に注目していた。放線菌は、バクテリア（細菌）に属する原核微生物であるが、その形態は真核微生物のカビに似ている。前述の納豆菌が単細胞で分裂によって増殖するのに対し、放線菌はカビと同じように菌糸を形成する多形微生物で、菌糸の先端成長と胞子で増殖する。代表的な土壌微生物であり、1 gの土壌には10～100万もの放線菌が生息している。かつて、一部の土壌微生物研究者しか扱わない地味な微生物であったが、ワックスマンがストレプトマイシンを発見した後は、世界中で注目されるようになった。微生物から、これまでに約12,000の薬理活性物質が発見されているが、その2／3は放線菌由来である。放線菌には、約110の属があるが、最大の属である*Streptomyces*属は、種の数も500を越え、バクテリア中最大であり、それだけバラエティに富んでいる。放線菌から見つかった活性物質の多くはこの*Streptomyces*属の生産物である。

放線菌を微生物の宝庫である土壌から分離するためには、先ず、土壌を集めなければならない。前述のように1 gの土壌には10～100万もの放線菌が生息しているが、目的の新抗生物質を作る菌が、どこの土壌にいるかは全く分からない。研究室の仲間は、いつも小さなビニール袋を持ち歩き、学会や遊びで旅行するときには、旅先の各所で土壌を小さじ一杯くらい採取してくる。さらに全国の工場や営業所の社員にも協力してもらい、各地の土壌を集めてストックしておくのである。

前述のように、世界には多数の製薬企業があり、多くの巨大企業で新抗生物質の探索が行われていた。研究費も研究者もケタはずれに多い巨大企業とまともに競争しても勝てるはずがない。そこで私たちは作戦をねり、まだ誰も見つけていない「新種の微生物は新物質をつくる可能性が高いはず」と考え、新種の微生物を工夫して分離することにした。これならアイディア勝負であり、巨大企業と戦えると考えたのである。

土壌には、放線菌だけではなく、他のバクテリアやカビなどの微生物も多数生息しており、そこから放線菌、特に新物質を作る新種の放線菌を分離するには、多くの工夫が必要である。さらに、なんとしても発見するのだという情熱とセレンディピティ（思わぬ幸運に偶然であること、その能力）も必要である。

### (2) 新抗生物質の発見

#### ① リボスタマイシン

当時、製造が軌道に乗っていたストレプトマイシンとカナマイシンは、アミノ配糖体抗生物質である。研究所においてもアミノ配糖体抗生物質に関するデータがそろっていた。これらのデータを活用して「耐性パターン法」という手法を考案した。ストレプトマイシン生産菌は、自分が作るストレプトマイシンには耐性だが、他のアミノ配糖体抗生物質には感受性だった。



このことはカナマイシン生産菌でも同様であった。そこで、新たに分離したアミノ配糖体抗生物質生産菌が既存のアミノ配糖体抗生物質のすべてに感受性であれば、その菌がつくるアミノ配糖体抗生物質は新物質の可能性が高いことになる。これが「耐性パターン法」である。

ある営業社員が実家である三重県津市にお墓を作ることになり、墓を掘るのに立会い、その時採取した土壌を研究所に送ってくれた。その土壌から、特殊な方法で分離した新種の放線菌がアミノ配糖体抗生物質を生産することがわかり、「耐性パターン法」で調べた結果、新物質であると推定された。この菌の培養液から物質を単離、構造決定の結果、新規なアミノ配糖体抗生物質であることが確認された。生産菌も新種と認め、*Streptomyces ribosidificus* と命名した。図2に本菌の特徴である気菌糸先端部分の電子顕微鏡写真を示すが、凹凸の激しいこの突起状の中に孢子が連鎖している。1967年に本物質の物質特許出願、その後、開発研究、臨床試験が行われ、製造承認されて1972年に発売された。当時は、5年間で商品化できたのである。一般名がリボスタマイシン、商品名はビスタマイシンと決まり、副作用の少ない特に小児に適した注射剤として開業医に好評であった。リボスタマイシンは研究所で生まれた人体用の最初の自社開発抗生物質となった。発売後の最初の10年間は、年50～70億円の売上げで、利益率も高く、会社に貢献することができた。その後、韓国、中国、スペイン、イタリア、ポルトガルでも発売された。

工夫して分離した新種の放線菌が、新抗生物質を作ってくれ、私と仲間にとって最初の商品となったのだからラッキーであった。決して画期的な大型商品ではなかったが、この放線菌は、発見する喜びを教えてくれた最初の親友となった。その後、この菌は、私たち研究者の手を離れて工場の発酵タンクで働き続けてくれたのである。

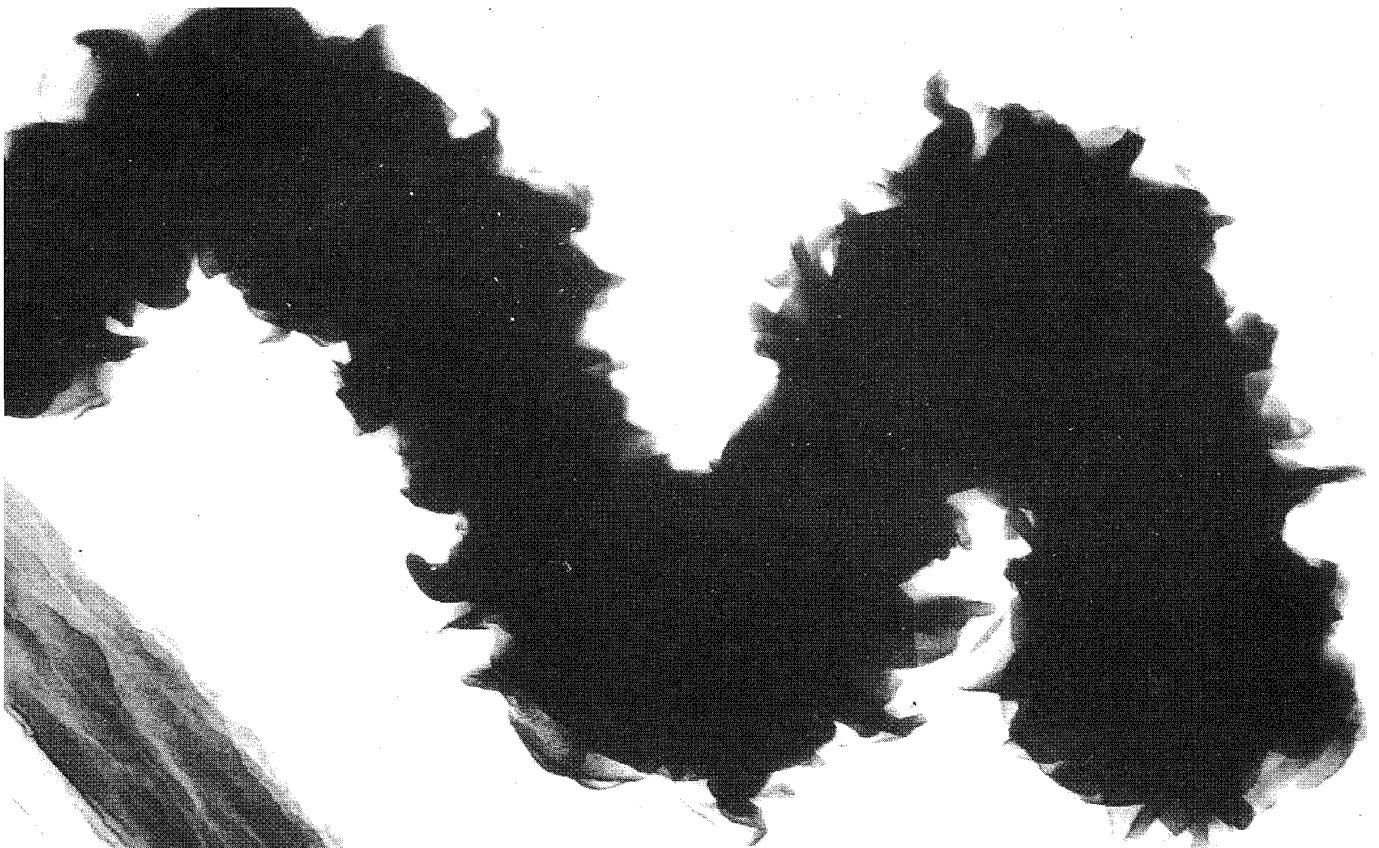


図2. リボスタマイシン生産菌*Streptomyces ribosidificus*の透過型電子顕微鏡写真

発売して数ヶ月後に、北陸地方のある母親から「瀕死の重傷だった息子がビスタマイシンのおかげで奇跡的に回復し元気に退院できました」というお礼の手紙をいただいた。新薬を開発するという仕事は人の命を救うこともあるやりがいのある素晴らしい仕事なのだと、その時、感動したことが忘れられない。

後で、お礼も兼ねて土壌を送ってくれた営業社員のお墓にお参りし、その際、もう一度同じ場所の土壌を採取させていただき調べたが、同じ菌を分離することができなかった。決してそこに沢山いるありふれた菌ではなかった、という後日談である。

## ② ミデカマイシン

次は、品揃えとして、エリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質を探索することになった。関西での学会出張の際、足をのばして広島県尾道市に土壌採集に出かけた。尾道市に千光寺という有名な寺があり、その敷地内に「文学の小道」という夏目漱石などの文学者の名文の碑を集めた場所があり、そこから土壌を採取した。持ち帰って分離した放線菌のなかに、とても美しい放線菌がいて一目ぼれだった。この菌は生産性が低く、弱い抗菌活性しか示さなかったもので、最初は捨てようと思ったが、新種の可能性が高いことと弱いながらも目的の抗生物質を生産している可能性を感じたので、もう少し調べることになった。その結果、この菌がマクロライド抗生物質を生産することを確認し、さらに新物質の可能性があることが12月末に判明した。仲間と相談し、この年は正月を返上して物質を単離することにした。そのかいあって、新規マクロライド抗生物質であることを確認し、2月6日に特許を出願することができた。特許は出願してから1年半経過しないと公開されない。翌年3月に日研化学（株）よりエスピノマイシンが学会で発表された。私たちの物質と全く同一物質であり、その瞬間は、地獄だった。しかし、特許が公開されてみると、当社が勝っていたのである。地獄から天国である。驚くべきことに、表5に示したように、同じ物質が半年の間に6社から出願されていたのである。人間考えることは同じで、これまで世界のどこからも発見されなかった物質がほぼ同時期に数ヶ所で発見されたのである。この現象は「風が吹く」と呼ばれ、決して珍しいことではない。

表5. 特許競争

特許出願物質	出願人	出願日
ミデカマイシン	明治製菓	1969. 2. 6
新マクロライド	Jena Pharm	1969. 3. 5
YL-704	田辺製薬	1969. 5. 19
K-231	第一製薬	1969. 6. 5
エスピノマイシン	日研化学	1969. 8. 9
マリドマイシン	武田薬品工業	1969. 8. 13

このケースは特許出願で勝つことができたが、負けて悔しい思いをしたこともあった。いずれにせよ、生産菌を捨てないで本当に良かったと何度も神に感謝したし、正月出勤して頑張ったことが勝利につながったのであり、研究開発ではスピードが重要であることも実感できたのである。

生産菌は新種で、*Streptomyces mycarofaciens* と命名した。図3は本菌の胞子の電子顕微鏡写真

で、鋭いトゲに覆われている。美しいものにはトゲがある、とはよく言ったものである。本菌は自分で採取した土壌から分離し、一目ぼれした美しい放線菌であり、忘れられない親友となった。

一般名ミデカマイシン、商品名メデマイシンとして、1974年に発売し、発売後10年間は、国内で年20～60億円の売上げ、その後、中国、韓国、タイ、イタリア、ロシア等11カ国でも発売された。特に中国では20年間使ってくれた。

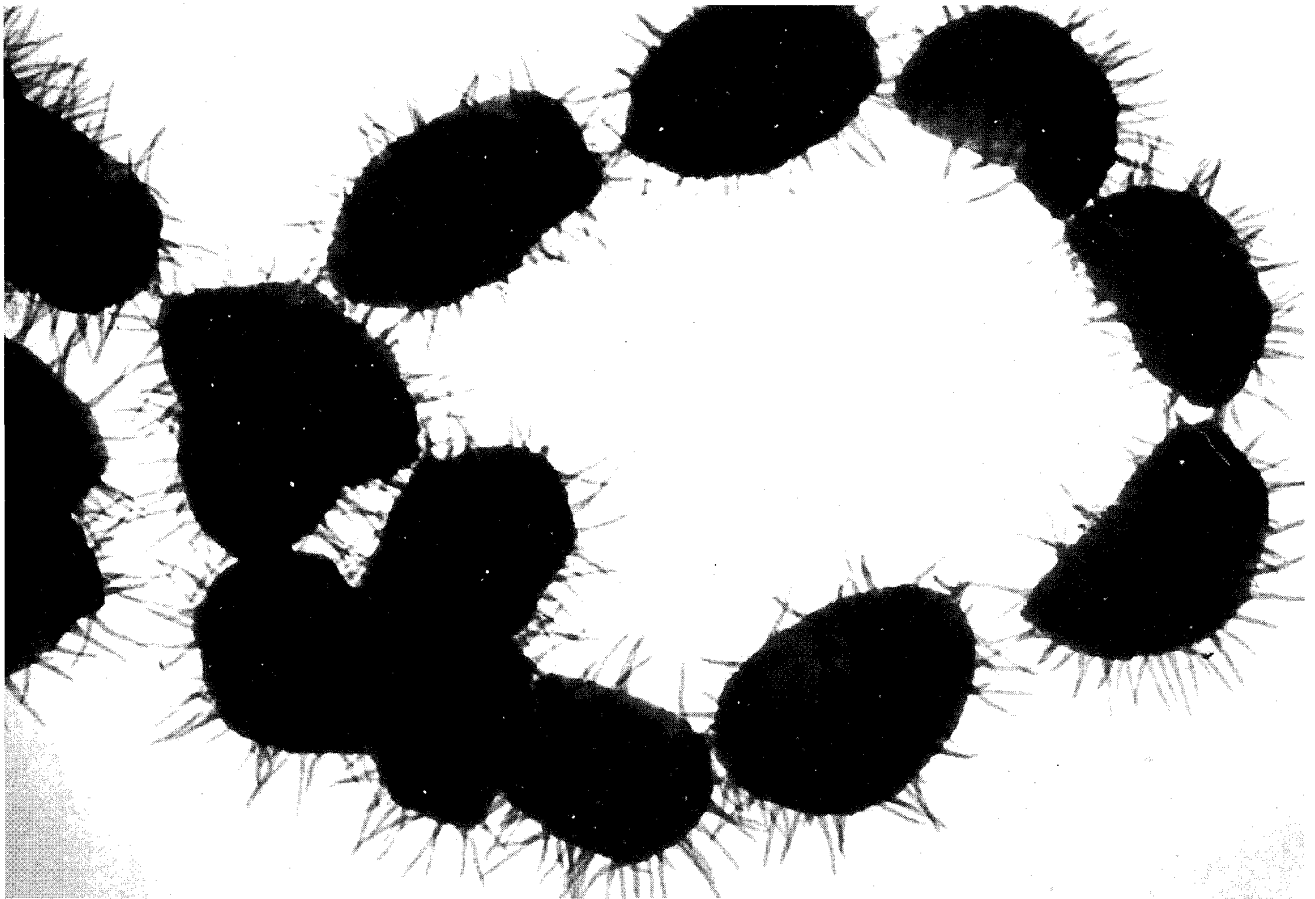


図3. ミデカマイシン生産菌 *Streptomyces mycarofaciens* の孢子の透過型電子顕微鏡写真

### (3) 新種の発見

研究所で25年間、探索研究を行ったが、その間、多くの新物質を発見することができた。新物質は既知の菌種からも発見されたが、新種からも多く発見することができた。「新種の微生物は新物質をつくる可能性が高いはず」という作戦は間違っていなかったと言えよう。しかし、新物質といえどもその多くは商品とはならず、新薬を開発することの難しさも十分に味わうことができた。企業の研究所であるから、商品につながらない研究はできないが、商品化の可能性を検討する間に見出した新種の放線菌について、その一部を以下に紹介する。なお、新種の登録には、いくつかの条件をクリアしなければならない。先ず、既知の菌種と比較して新種と判断したら命名し、その菌を国際的な微生物保存施設（例えば、ATCC、JCMなど）に証拠として寄託し、寄託番号を付けてもらう。次に、論文を国際誌（例えば、International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology）に投稿し、審査後、掲載され、さらに1年間世界中のどこからも異議申し立てがなければ、そこではじめて新種として世界公認となるのである。

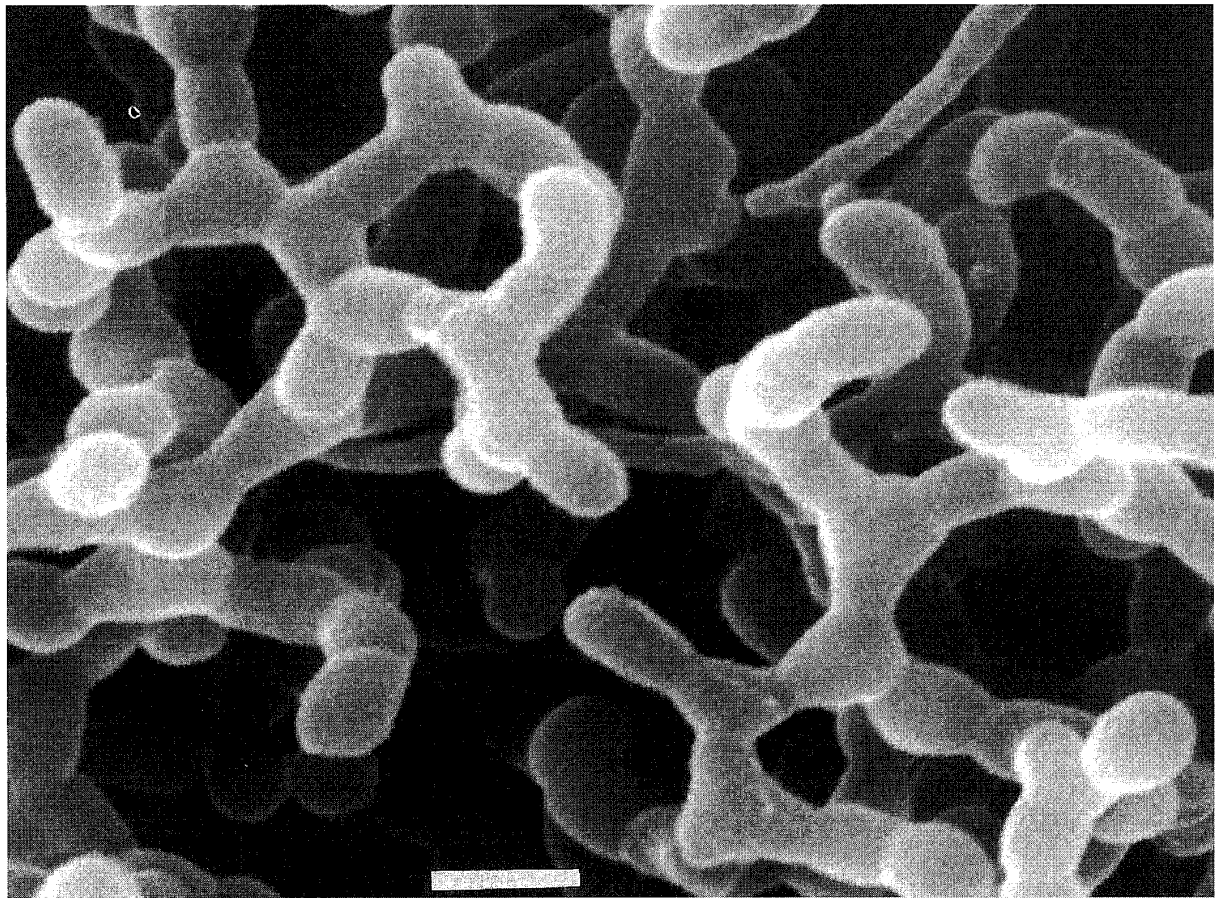


図 4. 新種 *Streptomyces triangulatus* の孢子連鎖の走査型電子顕微鏡写真

- ① 新種 *Streptomyces triangulatus* : 抗真菌活性を有する22員環マクロライド系の新物質 S S - 49 を生産する。図 4 に示したように、本菌には三角形の孢子が存在し、その孢子から 3 方向に孢子が連鎖することが特徴で、このような孢子連鎖は、*Streptomyces* 属放線菌では初めてであった。
- ② 新種 *Streptomyces vitaminophilum* : ピロール環にハロゲン (C l または B r) のついた化学構造の新抗生物質 pyrrolomycins (A、B、C、D、E、F1、F2a、F2b および F3) を生産する。本物質は成分によって異なるが、グラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌に抗菌性を有する。生産菌は当初、孢子を観察できず、分類同定が困難だったが、種々の培養条件を検討した結果、ビタミン B<sub>12</sub> を添加した寒天培地で、ついに孢子を観察することができた。図 5 に示すように、本菌は擬似孢子のうを形成し、その中に多数の孢子が観察された。
- ③ 新種 *Streptomyces sulfonofaciens* : ペニシリンと同じ  $\beta$ -ラクタム環を有するカルバペネム系の新抗生物質 S F - 2 1 0 3 A および B を生産する。この物質は新薬とはならなかったが、この発見がきっかけとなって、後に化学合成チームから  $\beta$ -ラクタム系の新薬が誕生した。
- ④ 新種 *Streptomyces myxogenes* : グラム陰性菌に弱い抗菌性を示すオリゴ糖系の新抗生物質 oligostatin を生産する。本菌は寒天培地上のコロニー表面に粘質物を作り、*Streptomyces* 属としては稀な放線菌であった。
- ⑤ 新種 *Actinomadura rugatobispora* : グラム陽性菌と一部のグラム陰性菌に抗菌性を示すペプチド系の新抗生物質 S F 2 2 4 0 物質を生産する。本菌は図 6 に示すようにシワ状の孢子を

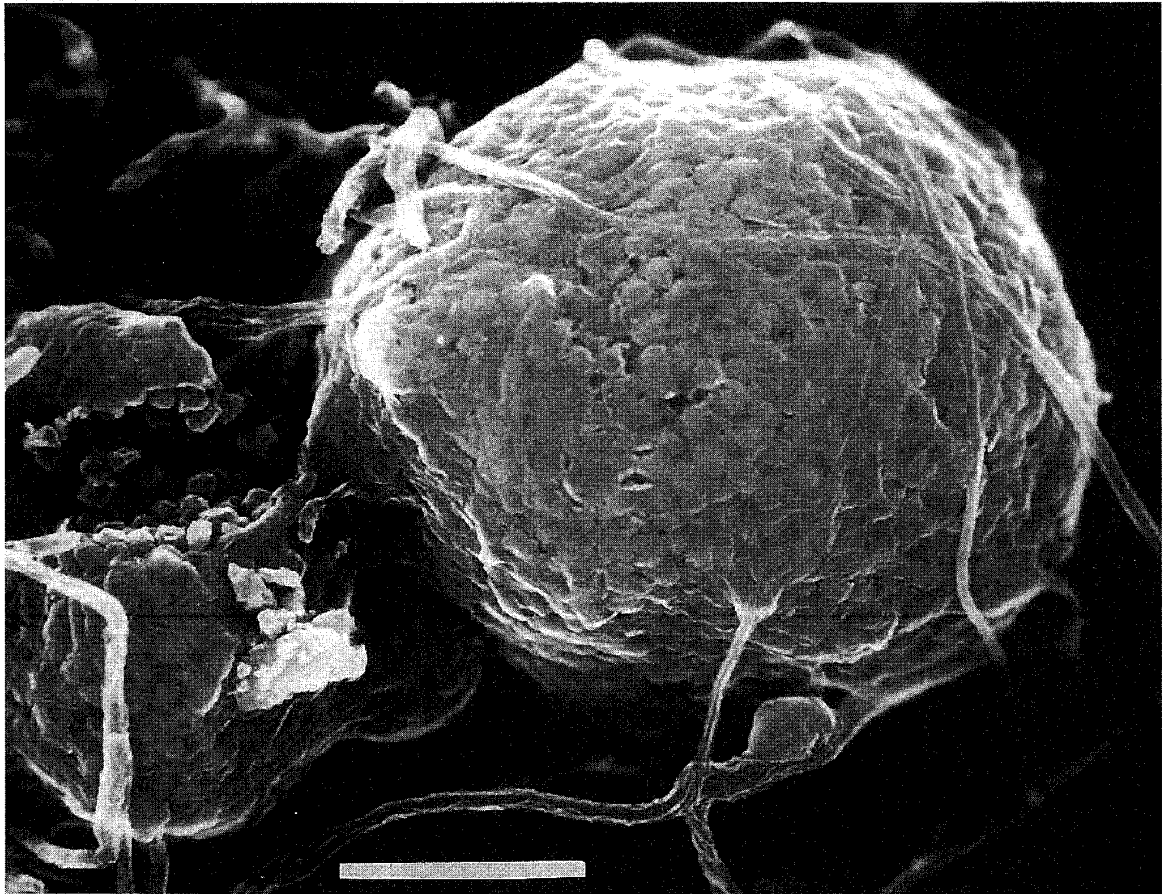


図 5. 新種 *Streptomyces vitaminophilum*の胞子のうの走査型電子顕微鏡写真

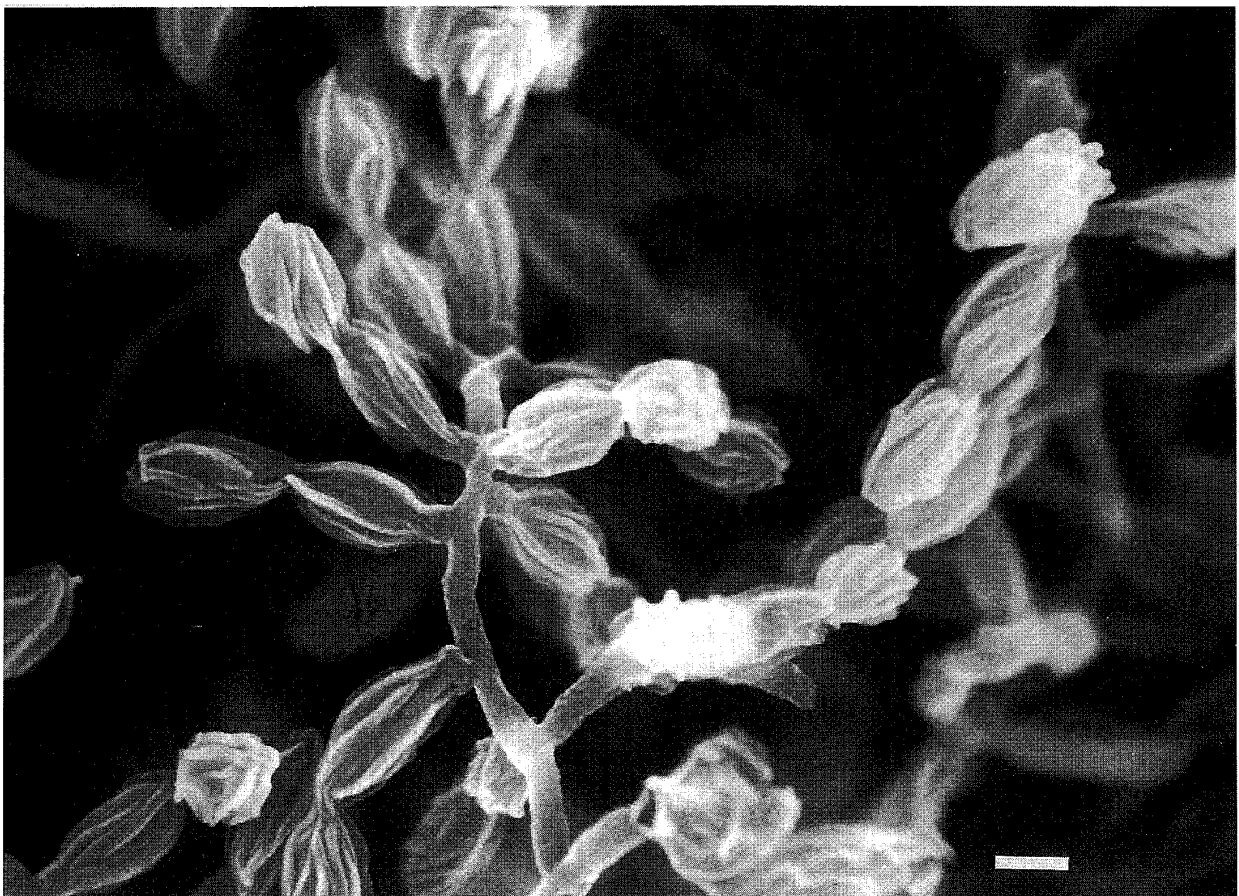


図 6. 新種 *Actinomadura rugatobispora*の胞子の走査型電子顕微鏡写真



二個ずつ形成する。放線菌*Actinomadura*属には、30種が知られているが、私たちも3種の新種を発見した。

- ⑥ 新種 *Actinomadura atramentaria* : グラム陽性菌に抗菌性を有するペプチド系の新抗生物質であるSF-2197A、B、Cを生産する。図7に示すように気菌糸に2～4個の短い孢子連鎖が多数形成されるのが本菌の形態的な特徴である。

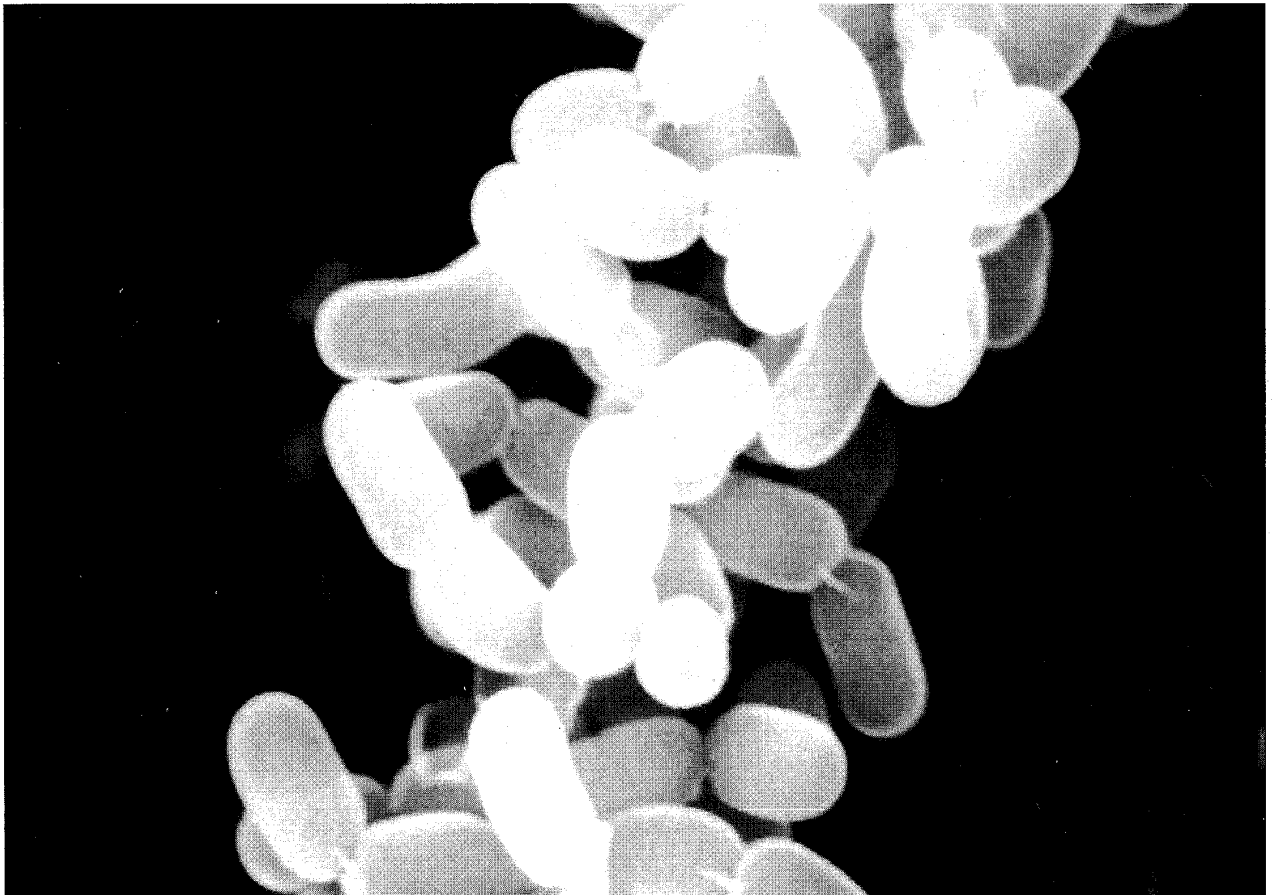


図7. 新種 *Actinomadura atramentaria*の孢子の走査型電子顕微鏡写真

- ⑦ 新種 *Actinomadura albolutea* : 新規なindole-*N*-glycoside構造を持ち、抗ウイルス活性を有する新抗生物質SF2140を生産する。
- ⑧ 新種 *Dactylosporangium matsuzakiense* : 新規なアミノ配糖体抗生物質dactimicinを生産する。本物質は開発に向けてかなり検討されたが、既存薬との差別化の面から開発を断念した。本菌は伊豆半島松崎の土壌から分離した。当時、放線菌*Dactylosporangium*属には2つの種しかなかったが、私たちは本属の特長を調べて分離法に応用し、以下の3種を含む4種の新種を発見した。従って現在*Dactylosporangium*属は6種となった。
- ⑨ 新種 *Dactylosporangium roseum* : orthosomycin系の新抗生物質SF-2107を生産する。本物質はグラム陽性菌・陰性菌に抗菌性を有する。本菌は基生菌糸が美しいバラ色となることから命名された。図8に示すように、*Dactylosporangium*属の特徴である指状の孢子のうが多数形成され、孢子のうの中には運動性のある孢子が3～4個含まれている。
- ⑩ 新種 *Dactylosporangium fulvum* : 本菌の生産物は既知物質のpyridomycinであったが、形態的な特徴から詳細に観察し、新種であることを確認した。本菌は結束糸を形成し、その上に指状孢子のうとglobose bodyを多数形成するという特異な新種であった。

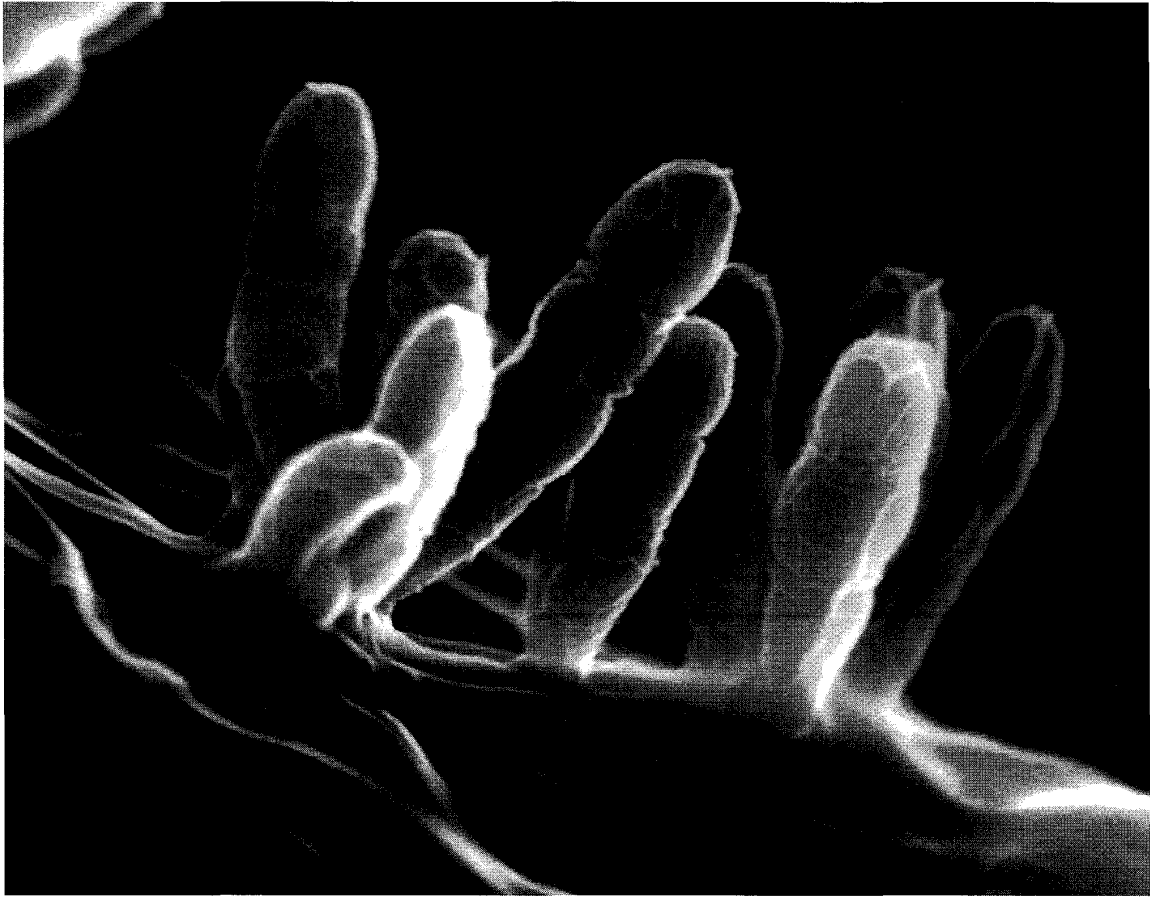


図8. 新種 *Dactylosporangium roseum*の指状胞子のうの走査型電子顕微鏡写真

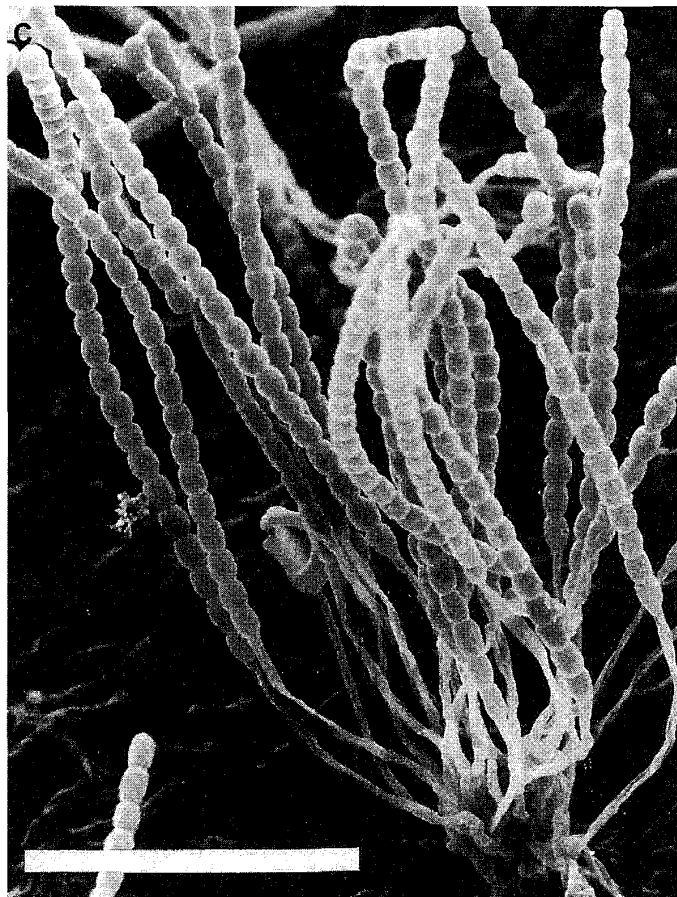


図9. 新属新種 *Herbidospira cretacea*の孢子連鎖の走査型電子顕微鏡写真

- ⑪ 新種 *Dactylosporangium vinaveum* : 本菌の特徴は、ワイン色の可溶性色素をつくることである。生産物は *Dactylosporangium matsuzakiense* と同じ dactimicin であった。
- ⑫ 新属新種 *Herbidospora cretacea* : 昭和62年、皇太子殿下が明治製菓・中央研究所をご視察された。この行啓での懇談中に、赤坂御用地の微生物フローラを調査させていただくことになった。御用地の土壌から多数の放線菌を分離したが、その中に顕微鏡下、珍しい形態の放線菌を発見した。「これは新属の放線菌である」と直感した。その感動は今も鮮明に覚えている。図9に示すように、本菌は、基生菌糸から直接分岐した長い孢子柄が束状に形成され、その上に、20~30個の直線状の孢子連鎖を着生する特徴的な形態をしている。同時期に、理化学研究所でも、同じ放線菌を分離していたことを知り、共同で研究し、放線菌の新属新種であることを確認、命名し、共同発表した。本菌から、今のところ新抗生物質は見つかっていないが、いずれ何らかの新物質が発見される可能性は残っている。現在、この放線菌は1属1種である。後日、皇太子殿下に論文を献上したことも併せ、私たちにとって思い出深い放線菌となった。

### おわりに

最近の研究で、この地球には膨大な数の未知の微生物が存在していることがわかってきた。その中には超能力の持ち主や、人類に有用な物質を産生してくれる微生物も存在するはずである。微生物はこれまで私たち人類に多大な貢献をしてくれたが、今後も期待できそうである。私たちは、地球の大先輩である微生物に感謝するとともに、これからも微生物と共存する道を歩んでいきたいものである。

### 参考文献

1. 「放線菌に魅せられて」(庄村 喬博士論文集)(2002年3月発行)
2. 「微生物 電子顕微鏡の世界」明治製菓株式会社発行(1992年7月発行)
3. 「放線菌図鑑」日本放線菌学会編、朝倉書店発行(1997年2月)
4. 「放線菌の分類と同定」日本放線菌学会編、日本学会事務センター発行(2001年2月)
5. 「微生物の世界」宮道慎二ら編集、筑波出版会発行、丸善発売(2006年7月)