

有用微生物とそれらが生産する有用な天然有機化合物の発見 そして人類への貢献

すな づか とし あき
砂 塚 敏 明
Toshiaki SUNAZUKA

この度、北里大学特別栄誉教授大村智先生が「寄生虫感染症に対する画期的な新規治療法の発見」というテーマで、微生物の一種の放線菌である *Streptomyces avermectinius* が生産する抗寄生虫抗生物質エバーメクチンの発見、および人類への貢献が評価され、2015年のノーベル生理学・医学賞の受賞者に選ばれました。

微生物には、伝染病を起こす微生物、食べ物を腐らせる微生物、米を酒にする微生物、ブドウをワインにする微生物、大豆を味噌や醤油にする微生物、動植物の遺骸やゴミを分解する微生物、そして薬の基になる物質を生産する微生物等、いろいろな微生物が知られています。

大村先生は、よく「微生物が作るものには無駄なものがない。それをまだ人間が知らないだけだ」、また「微生物はまだまだ無尽蔵の可能性を秘めている」とお話しされます。

大村先生は、微生物が生産する有用な天然有機化合物の発見を目指して、微生物の新しい分離法および培養法の開発や、特殊な性質を持つ Vero 細胞や動物細胞、酵母変異株などを用いて独創的な生理活性物質探索法を考案し、これまでに有用微生物の新属を13種、新種を42種発見し、更に500種近くと驚異的な数の新規天然有機化合物を発見されました。そのうち26種が医薬、動物薬、農薬、生命科学研究所用試薬として広く用いられています。また、先生が発見された化合物は、特異な構造と生理活性を示したために有機合成の標的化合物としても注目され、100種余りの化合物が多く有機合成化学者によって全合成されています。

上記の大村先生が発見した化合物の中で特筆すべきものとして、静岡県伊東市川奈のゴルフ場の土壌

から発見された放線菌 *Streptomyces avermitilis* (2002年 *Streptomyces avermectinius* に改名) の培養液より1979年に発見した抗寄生虫薬エバーメクチンとそのジヒドロ誘導体イベルメクチンがあります。エバーメクチンおよびイベルメクチンは、細菌や真菌に対して抗菌活性を示しませんが、線虫類やダニ、ハエの成虫や幼虫などの節足動物類を始め、多種類の寄生虫にごく微量で効果があり、副作用が極めて低い画期的な抗生物質であります。

エバーメクチンは、無脊椎動物特有のグルタメートクロライドチャンネルに選択的かつ高い親和性を持って結合し、続いてクロライドイオンがニューロンへ流動することにより、抑制性シナプス後電位の過分極を生じ、神経伝達を阻害します。これにより寄生虫や昆虫は弛緩性麻痺を起こし、死に至ると考えられています。エバーメクチンは哺乳類のクロライドイオンチャンネルには親和性が低く、中枢神経系には浸透しないために、ヒトの γ -アミノ酪酸依存性神経伝達は阻害しません。

イベルメクチンは、発売された翌年の1983年から近年まで動物(牛、馬、羊、豚、犬、ネコ等)の抗寄生虫薬の売り上げ1位を占め最も多く使われ、またエバーメクチンは抗昆虫薬として農業用にも使用され、食糧増産に多大な貢献をしてきました。

一方、イベルメクチンはヒト用としても有効な薬が望まれていた寄生虫感染症領域で著効を示し、全世界の注目を集めてきました。本剤が発見されるまでは、中南米、アフリカの世界35カ国の1億2千万人がオンコセルカ症(河川盲目症)の感染の危機にさらされておりました。オンコセルカ症は熱帯アフリカと中南米に分布し、回旋糸状虫(*Onchocerca volvulus*)の感染によって皮膚のかゆみ、皮下の浮腫、

腫瘍形成などの症状を起こし、また、糸状虫が眼に入ることにより多くの人々が失明に至る熱帯病であり、失明者および重度の視力障害者は毎年7万人以上に達していましたが、1988年よりWHOの指導の下、イベルメクチン（ヒト用製剤商品名：メクチザン）を用いて本症撲滅プログラムが実施され成果を挙げております。2013年には1年間で1億6千万人に投与されました。その結果、本症による失明は68%減少し、新たに数千万人を経済活動に参加させることを可能にしました。アフリカでは2,500万ヘクタールの土地が耕作可能となり、年間約1,700万人分の食糧増産が可能となったと報告されております。本剤を用いた撲滅作戦が先行した中南米およびアフリカ西海岸11カ国では既に本症は公衆衛生上制圧され、現在、残りのアフリカ19カ国でその撲滅プログラム（APOC）が展開され2025年には全世界において本症を撲滅できると予測されております。

このイベルメクチンは、安全で、また少量でよく効果を示します。医者を使わずに集落ごとに薬を配り、飲んでもらうだけで良いのです。こうした、いわばコミュニティベースでの投与が初めてできた薬でもあります。各地域の保健所などで配り、通常は体重によって薬の投与量を決めますが、現地にはたいてい体重計はないので、棒を使って各自の身長を測り、それに合わせて1～3錠を渡します。そして、年に1回、あるいは効きが悪ければ2回の投与で治療ができるという画期的な薬であります。以前、私たちがアフリカに行ったとき、現地の人たちは「自分の祖父母の時代には、20歳にもなると全員が盲目になるのが当たり前だった。でもこの薬のおかげで、若い世代の子達は20歳になっても失明しなくて済むようになった」と言っておりました。現地では、目が見えないと農業もできないし、釣りもできません。つまり働けないわけですから、目が見えるかどうかはとても大きな問題だったのです。しかも、ブヨは川のそばで発生するため、以前は、川のそばで暮らしていましたが、失明してしまうということで山へ逃げていました。それがイベルメクチンのおかげで、感染を恐れずに川のそばで農業ができるようになったのです。アフリカの食料生産は約20%増えたといわれています。

さらに、アフリカ、中南米、および東南アジアを中心に世界の80カ国にわたり13億人が感染の危機

に直面しているといわれているリンパ系フィラリア症にも著しい効果を示しました。リンパ系フィラリア症は、寄生蠕虫を病原体とし、蚊に媒介されて人に感染する病気で、感染するとリンパ系に大きなダメージを与え、足が象のように大きく腫れる象皮病などの身体障害を発症する病気です。既にイベルメクチンは、年間1億5千万人以上に投与され2020年までに本症も撲滅を目指しております。上記両疾病に対して毎年約3億人の方に投与されており、両病気の撲滅まで、大村先生とメルク社は無償供与することになっております。アフリカ、アジア、南米をはじめ熱帯地域の多くの人々、次の世代を支える子供達が、この病気で悩むことなく活躍できる日々の到来は近いといえます。

また、わが国の沖縄地方および東南アジアで4千万人が感染しているといわれる糞線虫症、および全世界で毎年3億人が感染していると推定され、治療が極めて困難であった疥癬の特効薬としても用いられており、皮膚科領域では画期的な薬として使われております。上記のように、イベルメクチンは有効な薬が望まれていた寄生虫症の治療および予防薬として社会に大きく貢献しております。このようにイベルメクチンは、動物薬から始まり人の医薬品になった稀少な例の1つであります。

天然有機化合物が、これまで医薬品として人類の健康と福祉の増進に貢献してきたものとして、フレミング博士によるペニシリンの発見そしてワックスマン博士によるストレプトマイシンの発見があります。そして今回の大村先生の成果は、これらに次ぐ3番目の偉業であり、ノーベル生理学・医学賞としてまことに意義深いものであります。特に、大村先生が発見された薬が、貧しい人たちに無償で投与することにより、数億人の命を救ったことが認知されて、ノーベル生理学・医学賞を取られたことは、非常に素晴らしいことであります。

また、大村先生はご自身の研究の初期の頃から微生物が生産するマクロライド化合物の構造決定、および生合成研究を推進され、エバーメクチン、ロキタマイシン、テイルミコシンなどの実用化、そしてマクロライド抗生物質が持っているモチリン用活性や抗炎症活性をはじめとする様々な新作用の発見等と数多くの成果を挙げられました。先生のライフワークともいえるマクロライドに関する一連の研究

を通じてマクロライド研究の世界的リーダーとしても著名であります。

一方、大村先生が発見されたスタウロスポリン、セルレニン、ラクタシスチン、トリアクシン、ハービマイシン、セタマイシン、アトペニンなどは生化学、分子生物学分野における研究用試薬として世界中で使われており、細胞内情報伝達やエネルギー伝達などの生体機能の解明に重要な役割を果たしております。

さらに大村先生らは、上記の探索研究と同時に微生物の物質生産能力の詳細を明らかにし、これを人類に役立たせるために20世紀後半から微生物の合成遺伝子の解明と応用の先端的研究を進めてきました。1985年には遺伝子操作によって新しい生物活性物質の生産菌株を樹立する新しい方法を世界に先駆けて開発し、新規抗生物質メデルロジンを得ることに成功しました。これは、現在活発に研究されている遺伝子組み換えによって、新規な非天然有機化合物を取得する研究の原点となるものであり、大村先生の独創的で卓越した研究業績として高く評価されております。この遺伝子操作を駆使して天然にない新しい化合物を作り出す技術は近年目覚ましい発展を遂げており、医薬品の創製に大きなインパクトを与えております。

アベルメクチンの生産菌 *Streptomyces avermectin-ius* は大村先生が日本の土壌より発見したもので、これ以外に本剤の生産菌は見出されておらず、唯一のものであります。*Streptomyces avermectin-ius* (*averm-tilis*) はGC含量が多く、解析が困難とみられていましたが、その全ゲノム解析にも成功しました。このゲノム解析は工業的に用いられている放線菌として世界で最初のものであります。この成果は放線菌の進化の過程を解明する有力な手がかりを示すとともに、本菌が30種余りの生物活性物質の生産能を有することなども明らかにしました。これらの知見はさらなる有用物質創製への道を遺伝子レベルで

切り開いたものであり、世界に先駆けた研究であります。

以上のように大村先生は基礎から応用にわたる幅広い先導的な研究を通じて微生物化学、天然物有機化学をはじめとする関連分野の発展に多大な貢献をされました。

その他、大村先生が発見したスタウロスポリンは、最強のプロテインキナーゼ阻害剤として世界的に広く用いられ、細胞情報伝達機構の解明に重要な役割を果たしており、1991年～2012年にスタウロスポリンを用いた研究論文数は12,500報を超えております。また、スタウロスポリンの作用機序の研究を基にイマチニブ(商品名:イッレッサ、慢性骨髄性白血病薬)、ゲフチニブ(商品名:イマチニブ、非小細胞肺癌薬)が開発されました。また、ラクタシスチンは巨大複合酵素プロテアソームの特異的阻害剤として広く注目を集める一方、抗がん剤探索のターゲットとなり、ベルテゾミブ(商品名:ベルケイド、多発性骨髄腫薬)が開発され、現在も探索研究が行われております。

以上のように、大村先生は微生物代謝産物より多くの有用な医薬および生物活性天然有機化合物の発見を通して世界の人々の健康増進に寄与し、社会に多大な貢献をしてきております。

このような、大村先生のこれまでの卓越したご業績に対して、ドイツの医学関係の最高の栄誉ローベルト・コッホゴールドメダル、タイ国のプリンス・マヒドン賞、米国化学会のアーネスト・ガンサー賞、同国生薬学会のNRERA賞、わが国の藤原賞、朝日賞、日本学士院賞、文化勲章、国際化学療法学会ハマオ・ウメザワ記念賞、国際微生物学連合アリマ賞、ガードナー国際保健賞などを受賞すると共に、日本学士院会員をはじめとして、米国、フランス、ドイツ、中国、ロシアおよびベルギーの科学・工学アカデミーのメンバーに選ばれております。