

微生物は無限の資源

高橋 洋子

北里大学特別栄誉教授大村智先生が2015年12月10日、ノーベル生理学・医学賞を受賞された。受賞理由は、1979年に微生物の一種である放線菌の生産するエバームクチンの発見およびその誘導体イベルメクチンの社会貢献である。この研究は米国メルク社との共同研究で行われ、イベルメクチンは、アフリカや中南米に蔓延していたオンコセルカ症やリンパ系フィラリア症の治療薬としてWHOを介して無償供与され、それぞれ2025年、2020年には根絶されると公表された¹⁾。エバームクチンは、産・学共同によって発見され、それが世界に大きく貢献したことが高く評価された。これは、まさに大村先生の卓越した先見の明と熱い研究者魂によって遂行されたものである。長年、大村先生の下で、その哲学から研究にたいする姿勢など直に指導を受けるという幸運に恵まれたことに感謝するとともに、先生の受賞に心よりお祝い申しあげたい。

この大村先生のノーベル賞受賞で、“微生物”というものが一般の方々に広く興味を持っていただけるようになったことは喜ばしいことであり、また、近年、企業の撤退が相次いだ微生物由来の天然物探索が再び活気づくことを期待している。別府輝彦先生は、「化学と生物」の大村智博士ノーベル生理学・医学賞受賞記念特集号²⁾で、「膨大な情報から目的機能をもった医薬品を設計しようとする現在の戦略は、既知情報から出発する「設計」であり、生物圏最大の多様性を有する微生物から新しいモノを探す「探索」は、新しい原理や概念を導き出す可能性がある」として探索研究の重要性を述べられている。

大村先生は、カロリンスカ大学で行われたノーベル賞受賞記念講演会で、エバームクチンの発見の経緯やその効果について述べられたのはもちろんであるが、共同研究の重要性とともに「エバームクチンは大地からの贈り物であり、微生物は無限の資源だ」とおっしゃった。また、他のさまざまな講演会などで、「我々の問題の答えは自然の中にある」「微生物は十分に研究されていませんし、見方によっては研究は始まったばかりと思っています。微生物は地球のあらゆる天変地異に耐え、今日まで生き残った。微生物から学ぶことがいっぱいある」とおっしゃっている。

京都大学iPS細胞研究所所長山中伸弥先生が大村先生の受賞決定直後のインタビューで、「自分のノーベル賞はこれから人類に貢献するであろうという将来を期待されての受賞であるが、大村先生の受賞は、すでに大きな発見をされてそれが人類に多大な貢献をもたらしたことが評価されたものである。自分は、スタウロスポリンという化合物を研究に用いているが、それが大村先生のグループで発見された化合物とは知らずに使用していた。」とおっしゃっていた。私はこのインタビューをテレビで見ていて歓喜した。スタウロスポリンはさまざまな試薬会社から販売され、多くの研究者が実験に用い、成果をあげており、間違いなく社会に貢献している。1960年代後半、大村先生は、それまでの生物活性を指標にした探索研究とはまったく異なり、化合物の構造上の特徴を指標にした探索研究を取り入れられた。スタウロスポリンはこの“逆転の発想”で、含窒素化合物を検出するドラゲンドルフ反応陽性物質の探索で発見された化合物である。1977年³⁾の発見当初、抗真菌や抗腫瘍活性を有していることが分かり、さまざまな努力がなされたが医薬品までは至らなかった。その10年後に、プロテインキナーゼ阻害活性⁴⁾が見いだされ、現在は生化学試薬として多くの研究者に使われ、“スタウロスポリン”で論文検索するとヒット数は10,000件以上にのぼる。

本稿では、北里大学北里生命科学研究所創薬グループ(以下大村グループ)でこれまでに発見された化合物、特に、上述のスタウロスポリンのように、化合物の物理化学的性状を指標にした探索 (physicochemical screening, PC screening) で、筆者が関わらせていただいた化合物について述べ、その意義について議論したい。

図1は、“Splendid Gifts from Microorganisms”—The Achievements of Satoshi Ōmura and Collaborators—(以下、イエローブック)⁵⁾の表紙を示している。このイエローブックには、(社)北里研究所時代から約50年間にわたり、大村グループで発見された新規化合物が掲載されている。現在までに類縁体を含めて約500の化合物が発見され、また、その化合物探索のための微生物資源として新規微生物の分離にも力を入れており、植物の根から新属新種を発見するなど⁶⁾、放線菌および糸状菌の1新科、14新属、68新種の記載もこの中に含まれている。



図1. “Splendid Gifts from Microorganisms” 5th Ed. の表紙(左上: エバーメクチン生産菌 *Streptomyces avermectinius* MA-4680^T の走査型電子顕微鏡写真)。

各頁には、化合物名、生産菌株の写真、化合物の構造と活性、解明されている物質についてはその生合成、作用機序、全合成、参考文献の情報などが掲載され522頁に及ぶ。この中にはエバーメクチン、ナノオマイシン、スタウロスポリン、ラクタシチンなどの医薬品、動物薬あるいは試薬など何らかの形で市販された26化合物が含まれている。

上述したように、大村グループでは、「微生物は無駄なものを作らないはずだ。」という先生の強い信念の下、新規物質探索研究において生物活性による探索と化合物の構造上の特徴を利用したPC screeningの二つのアプローチで探索研究を行っている。表1に、PC screeningで見いだされた化合物とその活性を示した。スタウロスポリンは、先に述べた通りであるが、ジチロマイシンは、発見から30数年経ってから新たな生物活性が見いださ

表1. Physicochemical screeningにより北里大学 大村グループで見いだされた化合物とその生物活性

検出	化合物	発見年	生産菌	生物活性 (年)
Dragendorff's reaction	Pyrindicin	1973	<i>Streptomyces griseoflavus</i> NA-15 ^T	抗菌活性 (1973)
	NA-337A	1974	<i>Streptomyces</i> sp. NA-377	脂質低下作用 (1974)
	TM-64	1975	<i>Thermoactinomyces antibiotics</i> TM-64	角膜反射刺激 (1975)
	Quinoline-2-methanol	1976	<i>“Kitasatoa griseophaeus”</i> PO-1227 ^T	血糖低下活性 (1976)
	Dityromycin	1977	<i>Streptomyces</i> sp. AM-2504	抗菌活性 (1977), 翻訳伸長因子 (EF-G) 阻害 (2014)
	Staurosporine	1977	<i>Lentzea albida</i> AM-2282	抗真菌・抗腫瘍活性 (1977), 血圧低下作用, プロテインキナーゼ阻害 (1986)
	1,3-Diphenethylurea	1978	<i>Streptomyces</i> sp. AM-2498	抗うつ活性 (1978), 脂肪細胞分化促進 (2011)
	Herquiline	1979	<i>Penicillium herquei</i> Fg-372	血小板凝集阻害 (1996)
	Neoxaline	1979	<i>Aspergillus japonicus</i> Fg-551	チューブリン重合阻害 (1974)
	Reductinomycin	1981	<i>Streptomyces xanthochromogenus</i> AM-6201	抗腫瘍・抗菌・抗真菌・抗ウイルス活性 (1981)
Suspendole	2004	<i>Pseudobotrytis terrestris</i> FKA-25	Mφ脂質滴合成阻害, 抗菌活性 (2006)	
Spoxazomicin	2011	<i>Streptosporangium oxazolanicum</i> K07-0460 ^T	抗トリパノソーマ (2011)	
LC/UUV-MS	Actinoallolide	2011	<i>Actinoallomurus fulvus</i> MK10-036	抗トリパノソーマ (2011)
	Mangromicin	2011	<i>Lechevalieria aerocolonigenes</i> K10-0216	抗トリパノソーマ (2011), 抗酸化活性 (2013)
	Trehangelin	2012	<i>Polymorphospora rubra</i> K07-0510	細胞保護作用 (2012), コラーゲン生産促進活性 (2014)
	K10-0216 KA & KB	2014	<i>Lechevalieria aerocolonigenes</i> K10-0216	脂質蓄積抑制 (2015)
	Nanaomycin F & G	2014	<i>Streptomyces rosa</i> subsp. <i>notoensis</i> OS-3966	
	Iminimycin A	2015	<i>Streptomyces griseus</i> OS-3601	抗菌活性 (2015)
Sagamilactam	2015	<i>Actinomadura</i> sp. K13-0306	抗腫瘍活性 (2015)	

(参考: Ōmura, S.: Splendid Gift from Microorganisms, 5th Ed., 北里, 2015)

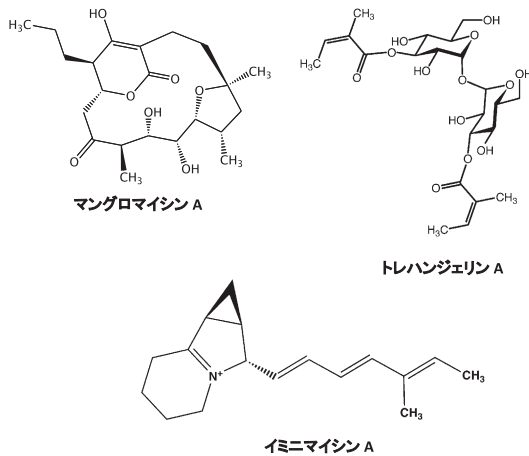


図2. Physicochemical screeningで見いだされた新規物質の構造

れ再び研究が開始された。これらの生産菌が大切に長期保存されて、使いたい時にすぐに菌株を培養して、研究が再開できるのも大村グループの大きな特徴であり、常に微生物資源の大切さを説いてこられた大村先生の哲学によるものである。

図2には、表1に示したPC screeningによって見いだされた化合物の中からマングロマイシンA⁷⁻⁹⁾、トレハンジェリンA¹⁰⁾とイミニマイシンA¹¹⁾の構造を示した。

マングロマイシンは、西表島のマングローブ林堆積泥から分離された希少放線菌*Lechevalieria aerocolonigenes* K10-0216株の培養液から発見され、その構造内にピロン環とテトラヒドロフラン環を含むサイクロペンタデカン骨格のユニークな化合物である。類縁体9化合物(A~I)が見いだされ、さらに、ピロン環と二つのフラン環を含む他の類縁体とは大きく異なる化合物が見いだされている。また、マングロマイシン類は、化合物取得後の生物活性試験で抗トリパノソーマ活性や抗酸化活性を有することが分った。さらに、同じ培養液から、ステロイド骨格を有するテルペン系化合物K10-0216 KAおよびKB¹²⁾(脂質蓄積抑制活性)およびピリゾマイシンA(抗グラム陽性および陰性菌)と名付けたチアゾールとピリジン環を有する新規化合物を見いだしている。1菌株の1培養液からこのように骨格の異なる化合物を取得している。これは1例であり、同様にPC screeningで2011年に発見されたアクチノアロライド¹³⁾の生産菌*Actinoallomurus fulvus* K09-0307の培養液からは新物質4、既知物質7化合物が単離された。

ゲノム解析により菌株によっては30以上の二次代謝産物生合成遺伝子を持っていることが報告されており、この結果は当然のことともいえる。しかし、予測されていることと、実際に新規化合物を手の中を取得している

ことには大きな開きがあると考えられる。上述したように、化合物があれば新たな活性が見つかり社会に貢献できる道が開ける。

トレハンジェリンは、希少放線菌*Polymorphospora rubra* K07-0510の培養液から見いだされた化合物で、1分子のトレハロースに2分子のアンジェリカ酸が結合した化合物である。化合物取得後に細胞保護作用やコラーゲン生産促進活性があることがわかり、現在開発研究中である。アンジェリカ酸はアロマテラピーに用いられるカモミールの成分として有名で、植物成分としてよく知られている物質であるが、微生物が生産する例はきわめて珍しい。

イミニマイシンは、43年前前にストレプトマイシンの生産菌として凍結乾燥により長期保存されていた*Streptomyces griseus* OS-3601の培養液から見いだされた化合物で、構造内のインドリジジナルカロイド骨格にイミニウムイオンを有する。イミニウムイオンを有する化合物は植物由来で5化合物が知られているが、微生物代謝産物では初めてである。本物質はグラム陽性菌、陰性菌に抗菌活性を示す。1952年に、Waksmanが*Streptomyces griseus*からストレプトマイシンを発見してノーベル生理学・医学賞を受賞した。今回の大村先生のノーベル賞受賞は放線菌の生産する抗生物質の発見では二人目であり、実に63年が経過している。その間に、*Streptomyces griseus*と同定された菌株から約200の化合物が報告されている¹⁴⁾。そして、ゲノム解析も進んでいる。放線菌の中でも研究し尽くされているように見受けられる*Streptomyces griseus*で、しかも、ストレプトマイシンの生産菌から新規物質が見いだされたことは驚きであるとともに、微生物の能力の多様性を思い知らされた。まさに、冒頭で記載した大村先生のごときは「微生物は無限の資源」「微生物の研究は始まったばかり」を実感した。

生物活性による探索のみでは見いだせなかった化合物がPC screeningによって発見できる。直近に人間が求めている生物活性物質と、活性は未知であるが構造が新規な化合物の探索を行う、という二本立てで微生物の贈り物をできるだけ多く手に入れようというものである。後者の研究は企業には不向きであると思われるが、新規骨格の化合物が熱望されていることも事実である。これまで、微生物は人間が考えた限られた評価系によってさえ想像を超える構造物を数多く提供してくれた。PC screeningで発見される化合物には生物活性が未だ見いだせないものもある。これらの化合物も将来の宝物であると考え、まさに、大村先生がエバーメクチンをはじめ

とする多くの化合物の発見と応用研究で実践なされた産・学共同の精神を継承して伝承していきたい。また、本特集の著者の1人でもある藤江昭彦博士（国立研究開発法人日本医療研究開発機構，AMED）らの創薬資源ネットワークによって異分野の研究者間の共同研究がさらに発展することを期待する。

また、上述した化合物を得ることができたのは、まさに大村グループの共同研究体制があったからであり、微生物の特性を熟知している研究者と化合物に詳しい研究者が日常的に協同し合っていることが大切であることを実感するとともに、共同研究者すべての方々に感謝したい。

謝 辞

本稿で紹介したphysicochemical screeningによる新規化合物の発見の一部は、中島琢自特任准教授が責任者である（公財）発酵研究所の寄附講座、北里大学北里生命科学研究所創薬資源微生物学研究室で行われたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) 塩見和朗：化学，**70**, 24 (2015).
- 2) 別府輝彦：化学と生物，**54**, 3 (2016).
- 3) Ōmura, S. *et al.*: *J. Antibiot.*, **30**, 275 (1977).
- 4) Tamaoki, T. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Com.*, **135**, 397 (1986).
- 5) Ōmura, S.: "Splendid Gift from Microorganisms" 5th Ed. Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato Univ. (2015).
- 6) 高橋洋子：化学と生物，**54**, 10 (2016).
- 7) Nakashima, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **67**, 253 (2014).
- 8) Nakashima, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **67**, 533 (2014).
- 9) Nakashima, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **68**, 220 (2015).
- 10) Nakashima, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **66**, 311 (2013).
- 11) Nakashima, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **69**, doi: 10.1038/ja.2015.142 (2016).
- 12) Nakashima, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **68**, 348 (2015).
- 13) Inahashi, Y. *et al.*: *Organic letters*, **17**, 854 (2015).
- 14) 田中芳武ら：バイオサイエンスと放線菌，p. 41, 医学出版センター (1994).