

感染症と、放線菌のつくる抗生物質

—そのせめぎ合いに迫る—

コーディネーター 高橋洋子

本書は、感染症に興味のある方、抗生物質に興味のある方、抗生物質は感染症原因菌の増殖をどのようにして阻害するのかに迫ってみたい方、抗生物質をつくり出す放線菌と、なぜ放線菌は細菌の仲間でありながら自分がつくり出す抗生物質によって死滅しないのかという生命の織りなす技と神秘に迫ってみたい方、必読の書である。本書では、よく耳にする「多剤耐性菌の出現」と、その抗生物質が効かなくなった理由、さらには、抗生物質と耐性菌の競争ではなく新たな発想による感染症治療薬を指向した次世代治療薬開発のための研究にも言及している。

近年、製薬企業は、開発に要する時間と経費、および耐性菌問題などにより、新たな抗生物質の開発から手を引いてきた。しかし最近になって、薬剤耐性菌に立ち向かうことを各国の政府が支援し始め、海外の大手製薬企業も「抗生物質耐性菌の脅威と戦う」と宣言したとのことである。

このような社会の動きのなかで、北里大学特別栄誉教授 大村 智先生が、2015年のノーベル医学・生理学賞を米国のウイリアム・キャンベルと中国の屠呦呦（トウ・ヨウヨウ：Tú Yōuyōu）とともに受賞した。大村先生とキャンベル博士の受賞理由は、抗生物質エバーメクチンの発見とその社会貢献で、屠氏のそれは抗マラリア薬アルテミシニンの発見およびこれを使ったマラリア治療による貢献である。エバーメクチンは、大村先生の提案による米国メルク社

との共同研究において、土壌から分離された放線菌の培養液より、1979年に動物の抗寄生虫薬として発見され、1981年に商品化された。その後、アフリカや南米で蔓延していたヒトの寄生虫感染症「オンコセルカ症」や「リンパ系フィラリア症」に有効であることがわかり、医薬品として開発され、1988年にWHOを通して感染地域に予防薬として無償供与された。WHOは、これらの寄生虫感染症がそれぞれ、2020年、2025年には撲滅されると報じている。

今回の大村先生らのノーベル賞受賞は、抗生物質の分野においては1945年のペニシリンの発見、1952年のストレプトマイシンの発見に次ぐもので、世界的に蔓延しつつある新たな感染症の脅威に立ち向かう勇気を我々にもたらした。本書は、こうした社会的動向のなかで上梓された、まさに時宜にかなった1冊といえる。

放線菌は細菌の増殖を阻害する抗生物質をつくるが、“自分自身も細菌の仲間であるにもかかわらずその抗生物質には非感受性”といういわゆる自己耐性機構をもっている。これは、どのような機構に基づくのだろうか。著者の研究生活は、この根源的な問いを追求することから始まった。1976年、広島大学工学部の助手として採用された著者がまず取り組んだのがストレプトマイシンの自己耐性機構の解明であり、この分野の先駆けとなった。第5章では、他の作用機序の異なる抗生物質生産菌の自己耐性機構も次々に解明されていくさまが詳細に述べられており、読者の目を釘づけにする。

その後、著者はプロバイオティクスの研究に軸足を移して乳酸菌の研究を開始し、自ら分離した菌株を製品化まで押し上げ、次々に世に送り出した。対象とする微生物は変わったものの、人間の健康に貢献するという視点は一貫しており、これらの業績に対して各界から多くの賞を受けている。この共立スマートセクションシリーズでは、乳酸菌についてを第4巻で、放線菌についてを本巻で著述

しており、著者だけになし得る圧巻である。

第1章では「人類を襲う感染症」と題し、感染症とは何かに始まる。この章の約3割で、それぞれの原因微生物と症状について詳しく述べられている。近年の地球環境の急激な変化に伴うエマージング感染症(=“かつては認識されておらず、新しく認識された感染症”(WHOの定義))についてエボラ出血熱、SARSやAIDSを例に挙げて、それらの最初に現れた感染者と蔓延していった経過が詳細に述べられている。人間の営みによる地球の温暖化や森林伐採などによりウイルスの危険地域が拡大していった経過が記述され、読者はより正確に事実を認識できる。また、古くから知られている感染症についても、原因となる微生物群ごとに細菌、糸状菌(カビ)、原虫、ウイルスに分けて整理され、それぞれの症状や原因菌について詳しく述べられている。たとえば、細菌感染症のなかの肺炎については、その原因菌がレジオネラ属細菌、クレブシエラ属細菌、ストレプトコッカス・ニューモニエ(肺炎球菌)、マイコプラズマと多岐にわたり、それぞれ症状や蔓延する過程も異なることが丁寧に説明されている。食中毒と一言でいっても、細菌のサルモネラ菌、赤痢菌、大腸菌O157の場合もあれば、ノロウイルスやロタウイルスが原因のこともある、という具合に感染症の概要を知ることができる。

さらにこの章では、ストレプトマイシンの発見者S. A. ワクスマンが「微生物が生産する物質で、微生物の増殖を阻害する物質を抗生物質(Antibiotics)と称する」と提唱したことが記載されている。

第2章では、「感染症治療薬の歴史」について述べられている。病原微生物と人類の戦いという観点から見れば、17世紀末にレーベンフックが初めて顕微鏡で微生物を観察し、19世紀半ばから炭疽菌、大腸菌、ペスト菌、赤痢菌などが次々に発見され、培養に成

功していくなかでフェノールを用いた消毒法などが用いられた。北里柴三郎が破傷風免疫抗体を発見し、1901年にはベーリングが北里と共同でジフテリア血清療法を確立する。そして本書で紹介されているように、1904年にエールリッヒと志賀 潔が、トリパンレッドという色素がトリパノソーマ原虫（睡眠病の原因）に有効であることを発見し、これが最初の化学療法薬といわれている。さらに、エールリッヒと秦 佐八郎によって500以上の色素で薬物試験が行われた結果、1909年に梅毒の治療薬サルバルサンを発見する。これが、エールリッヒと秦が“化学療法の父”といわれる所以である。エールリッヒは、細胞を染色しているときに、血液中の細胞よりマラリア原虫の方がメチレンブルーによく染まることを発見し、“人体内で微生物だけを殺す選択毒性”や“結合がなければ作用なし”という化学療法の概念を打ち立てた。この概念は現在でも、医薬品として用いられている化合物、あるいは生物活性物質探索の大原則となっている。

この章では、フレミングが発見したβ-ラクタム系抗生物質ペニシリンの弱点を補うために改良されていった半合成ペニシリンの開発経過、放線菌の生産するストレプトマイシンの発見が契機となって国内外で放線菌由来の抗生物質が次々に発見され、臨床へと応用されていった歴史が詳細に記述されている。これまでに微生物から見出された生理活性物質は20,000種以上あるが、その半数以上は放線菌のつくり出す化合物であることが後述されており、さらに、第5章の「抗生物質を生む放線菌」では、現在、臨床使用されている抗生物質の80%が放線菌由来との報告があると述べられている。

またこの章では、大村 智先生のノーベル医学・生理学賞の対象になったエパーメクチンの発見、開発経過について触れられており、本化合物の素晴らしさがよく理解できるように記述されてい

る。

第3章では、抗生物質はどのようにして病原菌を死滅させるのか、いわゆる作用機序について解説されている。まず、抗生物質をその構造から、 β -ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、ペプチド系、ポリエン系、糖ペプチド系等にグループ分けをして、それらの副作用について触れたのちに、各論として作用機序ごとに詳細に述べられている。DNA や RNA に作用する抗生物質、タンパク質合成あるいは細菌の細胞壁合成を阻害する抗生物質の詳細な作用機序について、我々人間の細胞である真核細胞との違いを明確にしなが記述されているので、大変わかりやすい。

第4章は、「抗生物質耐性菌の脅威」である。薬剤耐性機構は3種類に大別される。薬剤が分解あるいは修飾されて抗菌作用が消失してしまう場合と、病原菌の方が変化して薬剤の作用を受けないようになる、あるいは薬剤が作用点に到達しないように透過性が変化してしまう場合である。ペニシリン耐性菌の場合は、耐性菌が生産するペニシリン分解酵素 β -ラクタマーゼによってペニシリンの β -ラクタム環が加水分解されて抗菌作用が消失する。アミノグリコシド系抗生物質もリン酸化、アセチル化といった修飾を受けて抗菌作用が消失する。一方、グラム陽性細菌、陰性細菌に有効で広域抗菌スペクトルを示し、比較的毒性が低いことから臨床で汎用されたテトラサイクリンの場合は、抗生物質が細胞内に透過しない、透過しても細胞外に排出されてしまう、などの作用で耐性化が起こる。このような耐性メカニズムについて、どのようにしてその耐性化を獲得するに至ったかが詳細に説明されている。また、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に有効であるとして用いられたバンコマイシンにも耐性菌 (VRE) が出現している現実が述べられ、これら MRSA や VRE に対して有効な、やはり放線菌の生産するプラテン

シマイシンが紹介されて、その作用機序から耐性菌が出現しにくいことが期待されていると述べられている。

第5章では、「抗生物質を生む放線菌」と題し、著者が読者に最も伝えたかったこと「抗生物質をつくる微生物、それが放線菌だ」、「放線菌は、どんな特徴をもつ微生物なのか」、「放線菌が、いかなる医薬用抗生物質をつくるのか」、「抗生物質は、どのような機構で病原菌に作用し死滅させるのか」、「なぜ、放線菌は自分がつくり出す抗生物質にやられないのか」がこの章に凝縮されている。ここでは、菌糸状に生育し胞子を形成する放線菌が細菌の仲間に入る理由、放線菌 *Streptomyces griseus* における知見、すなわち、その形態形成や抗生物質生産を制御する微生物ホルモン A 因子について言及されるとともに、自己耐性機構についてその作用機序ごとに詳細に述べられている。

放線菌の自己耐性機構の研究は、著者のストレプトマイシン生産菌における研究が先駆けとなった。その後、パリ・パストゥール研究所において、作用機序の異なるプレオマイシンの自己耐性機構の研究を手掛け、MRSA や他の菌株にも耐性遺伝子が存在し、そのタンパク質がプレオマイシンと結合すること、さらに、そのアミノ酸配列が、生産菌由来のそれとは相同性が低いにもかかわらず結合する理由は、その三次元構造の類似性にあることを明らかにした。これらの研究過程で、JAXA の協力を得てロシアの宇宙船でタンパク質溶液を選び、国際宇宙ステーションで結晶化を試みた話は著者ならではの研究者魂として興味深い。ストレプトマイシン生産菌において、その自己耐性遺伝子産物の合成が、抗生物質の生合成が始まる前に開始されることなども明らかにしている。

未だ解き明かされていない「微生物にとって、抗生物質は何なのか」、「微生物は何のために抗生物質をつくるのか」は、著者も私た

ち読者も最も知りたいと願っていることの1つである。

高橋は約半世紀にわたって新規微生物、特に放線菌の分離に携わってきたが、同じ種に分類される放線菌でも土壌の採取場所が異なっていたらまったく異なる抗生物質を生産する場面に度々遭遇する。著者の記述と同様のことを数多く経験してきた。北海道の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* と九州で採取された土壌由来の *S. hygroscopicus* では異なる物質を生産し、これを二次代謝産物生産の菌株特異性と呼ぶ。これまでに、*S. hygroscopicus* と同定された菌株から約 300 の活性物質が発見されている。著者も述べているように、まったく異なる属の放線菌が同じ化合物を生産する場合もある。マクロライド系抗生物質のエリスロマイシンは *Saccharopolyspora erythrae* が生産するが、*Arthrobacter* 属の菌株も生産することが報告されている。このような事象に度々巡り合う。

新規物質の探索源として新しい放線菌の分離に成功して、その代謝産物から新規で有用な活性物質を発見できたときの喜びはひとしおである。微生物は、人間が想像もできなかった構造物を提供してくれる。しかし、新しい分類群の放線菌を分離できたとしても、新規活性物質を生産しているとは限らない。これがまた、放線菌の魅力でもある。

自然環境と実験室との間に大きな隔りがあることは改めて述べるまでもない。放線菌の分離に通常用いられる寒天培地が実は活性酸素を発生しており、活性酸素感受性の菌株は分離できていないことを突き止めた高橋らの報告についても本書では触れられている。自然環境中には未だ多くの微生物資源が眠っている。分離されたとしても、その微生物の機能を十分に発揮させ得ていないことは、近年のゲノム解析からも明らかである。本書によって、改めて放線菌

の能力の奥深さを認識させられた。

第6章では、次世代感染症治療薬としてこれまでの抗生物質の概念とは異なる治療薬が望まれており、クオラムセンシング機構を利用した例などが紹介されている。

この間、製薬企業における天然物創薬研究の縮小が続いている。しかし、企業側からの新規化合物の要望が強いのも事実で、高橋もそのような場面に度々遭遇する。また、医薬品シードを求める研究者に微生物の生産する化合物研究への再挑戦を促す報文も多くなっている。前述したように、海外の大手製薬企業も抗生物質耐性菌の脅威と戦うことを宣言した。日本においても、異分野の力を総合的に結集した枠組みづくりが始まっており、これらを起爆剤にして天然物探索研究が一層活発になることを期待する。本書が読者に期待する最大の目的もここにある。

本書は、将来、研究者を目指している若い読者をも鼓舞するに違いない。さらには、現在、感染症制圧を目指し新薬の研究に取り組んでいる研究者や、放線菌の研究に携わっている研究者にとっても座右の書になるものと推察する。

放線菌研究について、あるいは抗生物質研究の歴史をもっと知りたい読者には、日本放線菌学会編『放線菌と生きる』（みみずく舎、2011）を薦める。また、新しい微生物資源の探索に興味のある方は、高橋洋子『微生物由来の天然物質探索の底知れぬ魅力』（化学と生物、54、10-16、2016）を参考にされたい。