



私の研究

新たな抗生物質をめざして

梅村 一之 (うめむら かずゆき)

いわき明星大学
大学院理工学研究科・薬学部 教授



1. はじめに

ペニシリンは1928年にアレクサンダー・フレミング (写真1) によって世界で初めて発見された抗生物質です。この発見は、フレミングが医師としてイギリス・ロンドンのセントメアリーズ病院で働いていた際に、化膿や腐敗の原因となるブドウ球菌の培養中、偶然アオカビが生えてしまったところだけ菌の繁殖が阻害されることに気づいたことから始まります。

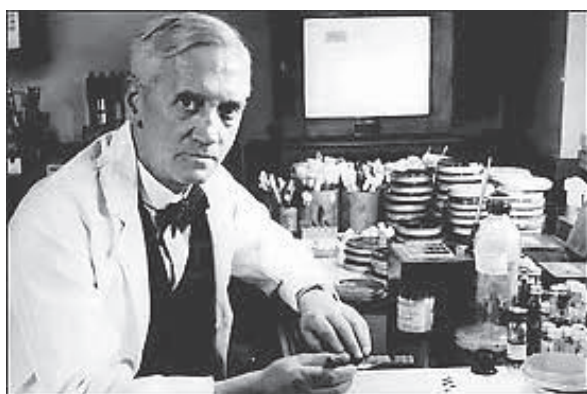


写真1 フレミング

この出来事をきっかけに、その後さまざまな抗生物質が発見され、感染症など当時治療法がなかった病気や怪我から人々の命を救うこととなります。

今ではペニシリンの発見はレントゲンのX線やジェンナーのワクチンの発見などと共に医学史上最も重要な、そして20世紀を代表する発見の一つであるといわれています。

因みにペニシリンは図1のような分子構造 (特徴的なβ-ラクタム構造) を持ち、名前の由来は、アオカビの属名 (ペニシリウム) に因っていますが、これはアオカビを顕微鏡で見ると“ハケ”のような姿 (写真2)¹⁾ に見えることからラテン語

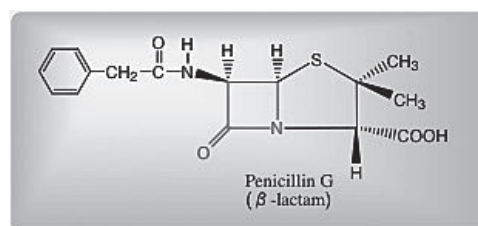


図1 ペニシリンの分子構造



写真2 青カビの顕微鏡写真

で“ハケ”を意味する言葉がもとになっています。ヨーロッパでは“白いペスト”、日本では“^{ろう}勞咳”と呼ばれた結核は不治の病として知られ、明治・大正時代には“日本の国民病”ともいわれました。当時、日本人の罹患者は100万人をこえ、毎年の死亡者は十数万人に達していましたが、1943年米国のワクスマン、シャッツらによる抗生物質ストレプトマイシンの発見により治療可能となり、日本人の結核による死亡者は激減します。

このように、抗生物質の発見は結核をはじめペストやコレラなど、当時治療できなかった様々な感染症に対し“魔法の弾丸”とよばれるような圧倒的な効果を示し、数多くの人々の命を救うことになり、抗生物質は現在の医療現場に欠かせない重要な医薬品となっています。

尚、21世紀を迎えた現在においても、発展途上国を中心に結核による死亡者が毎年150万人以上いるといわれ、「エイズ・結核・マラリア」は三大感染症と呼ばれています。²⁾

2. 耐性菌の拡がり

抗生物質は医療の現場に欠かせない重要な医薬品となりましたが、一方で近年は、抗生物質が効きにくい耐性菌、例えばMRSA（メシチリン耐性黄色ブドウ球菌）やVRE（バンコマイシン耐性腸球菌）などの出現が大きな社会問題になっています。

2016年のアメリカ疾病管理予防センター（CDC）の推計では、多剤耐性菌（多くの抗生物質が効きにくくなった細菌）による感染者は全米で年間約200万人、死亡者は全米で約2万3千人と報告されています。また2015年の世界保健機関（WHO）の報告では、欧州で約9万人以上、世界では約70万人が死亡しているとされ、効果的な対策を進めないと2050年には、年間およそ1千万人（アジア地域：473万人、アフリカ地域：415万人、南米地域：39万2千人、欧州：39万人など）が死亡すると予測しています。この数字は、がんや糖尿病、

交通事故などによる死者数を大幅に上回る恐れがあるとして警鐘をならしています。

こうした状況のなかで、私たちの研究室では耐性菌ができにくいチオストレプトン系と呼ばれる新たな抗生物質の合成研究を進めています。³⁾

3. 私の研究

チオストレプトン系抗生物質は、分子内にピリジン-チアゾール、またはピリジン-オキサゾール構造からなる特徴的な中心構造を持つ一群の環状ペプチド系抗生物質で、マクロライド系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系といった他のタンパク質合成阻害薬とは異なり、タンパク質合成過程におけるペプチド鎖の伸長の阻害作用によることが知られています。

タンパク質はアミノ酸がペプチド結合で繋がってペプチド鎖を形成し、そのペプチド鎖が立体的構造へと折りたたまれることによって形成されるため、このペプチド鎖の伸長阻害はタンパク質合成阻害につながります。

この作用は、特にグラム陽性菌において有効性が認められ、その特異性から他の抗生物質との交差耐性が生じることがなく、他のタンパク質合成阻害作用に耐性を獲得した菌に対しても優れた抗菌作用を発揮するという特徴があります。

代表的なチオストレプトン系抗生物質(Nosiheptide, MDL62, 879, A10255G)を図2に示しました。何れも、分子内にピリジン-チアゾール構造と呼ばれる特徴的な中心構造が見られます。

合成研究は、原子や分子を結びつける合成作業と構造確認の分析作業の繰り返しで、小さな部品（原子や分子）を必要な形（より大きな分子）に作りかえては、その構造を確認する、まるで精密時計や複雑な模型創りのような作業の連続です。但し、原子や分子は直接目には見えませんので、NMR（核磁気共鳴）やMASS（質量分析）などの分子情報（スペクトル）から構造を推定していくこととなります。こうした緻密な作業を写真3

のようなフラスコと呼ばれるガラス容器のなかで進めています。

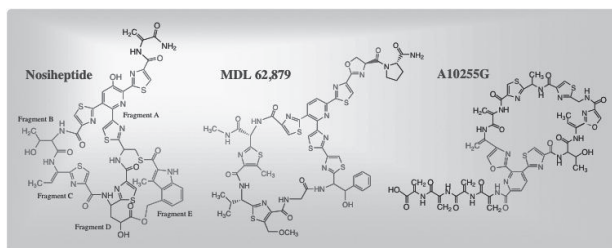


図2 チオストレプトン系抗生物質



写真3 合成の様子

ところで、私の趣味は山登りで、友人達と四季折々の山々にでかけますが、合成研究と山登りはよく似ていると感じています。遥かかなたに見える頂きまでの道のりが辛くて苦しい一步一步の積み重ねで、時にはルートを見失うことや予期しない事態に遭遇することも少なくありませんが、試行錯誤の一步一步が頂上（新たな抗生物質）に繋がってゆきます。

3-1. 抗生物質ノシヘプチドの合成研究

一例として、代表的なチオストレプトン系抗生物質であるノシヘプチドの合成について紹介します。ノシヘプチドは、図3に示したように、大きく5つのフラグメント（部分構造；Fragment A, B, C, D and E）から構成されています。既に私たちの研究室ではピリジン-チアゾール構造からなる中心骨格の Fragment A をはじめ、インドール

構造を有する Fragment E、チアゾリル構造を含む Fragment B, C, D と全てのフラグメントの合成に成功しています。⁴⁾しかし残念ながら、全てのフラグメントを結合させた全合成には至っていません。

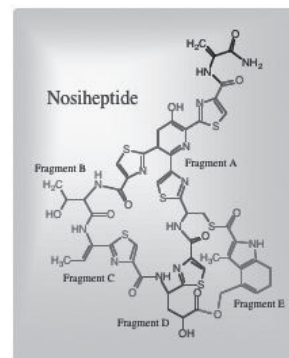


図3 抗生物質ノシヘプチド

Fragment A を例に、具体的な合成手順を紹介いたしますと、図4に示したように、入手容易な化合物（図4ではフルフリルアミン(1)）からより大きく複雑な分子(1)→(2)→(3)→(5)→(6)→(7)へと分子構造を確認しながら合成反応を進め、目的の分子へと誘導していきます。

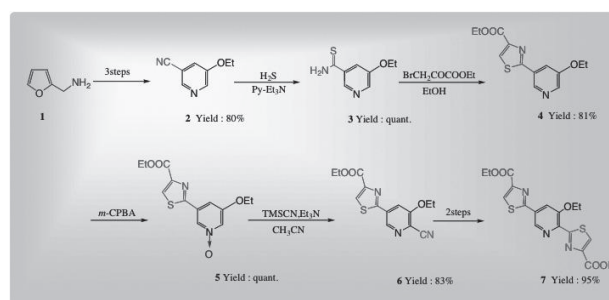


図4 抗生物質ノシヘプチド中の Fragment A の合成ルート1

さらに、図5に示したように化合物(7)は、(7)→(8)→(9)→(10)のような行程を経て、最後に目的の分子構造を持つ Fragment A (11)を合成しています。まさに1行程・1行程（一步一步）が試行錯誤と条件検討の連続で、1行程進めるのに数カ月要することも希ではありません。まさに未踏の山頂を目指して新しいルートを切り開いてゆく試行錯誤の連続で、目的分子を合成できた時の喜びと達成感

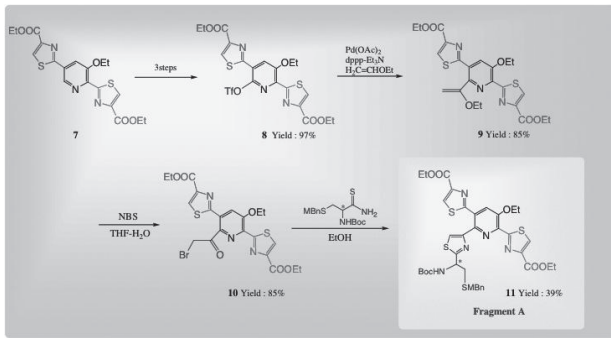


図5 抗生物質ノシヘブチド中のFragment Aの合成ルート2

は、格別のものであります。

やはり試行錯誤の連続ですが、先に紹介しました抗生物質 MDL62, 879、A10255G の中心構造や類似の構造を持つ抗生物質カルナミシンなどの合成にも成功しています。

4. さいごに

イギリスのエドワード・ジェンナーが種痘ワクチンを報告したのが18世紀末（1798年）となります。当時、天然痘を引き起こすウイルスの存在は明らかにされていませんでしたが、種痘により死亡者は激減しました。こうして幕を開けた人類と病原体との闘いは、1920年代のペニシリンから始まるさまざまな抗生物質の発見と医薬品の開発により、人類は多くの感染症から解放されるかと思われました。少なくともその成果は1980年5月8日のWHOによる“天然痘根絶宣言”にあらわれています。しかし現実には、エイズやエボラ出血熱、新型インフルエンザなど…種の壁を越えた新たな感染症が21世紀の世界に拡がり脅威となっています。

私たち人類は、豊かさや便利さを求め続けてきた結果、地球環境の悪化や温暖化問題など、この地球上にさまざまな負の遺産を残すことになってしまいました。新たな感染症の拡がりや耐性菌の出現は「地球から私たちへの警告」なのかもしれません。日々、新薬に繋がるような新たな抗生物質の合成研究を進めながらも、人と自然が調和してこそ豊かな未来が育まれるのだと考えています。今、私たちは如何に生きるかを問われているのだと思います。

参考文献

- 1) 株式会社くらし科学研究所提供
- 2) 国際シンポジウム「新たな国際目標（2030アジェンダ）とエイズ・結核・マラリアー日本から考える三大感染症の今後－」報告書（2015）.
- 3) a) J. F. Pagano, M. J. Weinstein, H. A. Stout, R. Donovan, *Antibiotics Ann.* 1955-1956, 554-559. b) J. Vandeputte, J. D. Dutcher, *Antibiotics Ann.* 1955-1956, 560-561. c) B. A. Steinberg, W. P. Jambor, L. O. Suydam, *Antibiotics Ann.* 1955-1956, 562-565.
- 4) a) K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, and C. Shin. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 1391-1396 (1998). b) K. Umemura, K. Watanabe, K. Ono, M. Yamaura, and J. Yoshimura. *Tetrahedron Letters*, 38, 4811-4814 (1997). c) K. Umemura, H. Noda, J. Yoshimura, A. Konn, Y. Yonezawa, and C. Shin. *Tetrahedron Letters*, 38, 3539-3542 (1997).

<プロフィール>

1958年 福島県南相馬市（現小高区）生まれ。

東京都立大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了（理学博士）

1990年からいわき明星大学勤務、助手、講師、助教授、准教授を経て、現在大学院理工学研究科長、薬学部薬学科教授

趣味は山歩き、研究のかたわら四季折々の日本の山々から世界各地の山歩きを楽しんでいます。