

医学博士秦 藤樹君および薬学博士
理学博士大村 智君の「生物活性を有する

微生物代謝産物、特にマクロライド抗生物質に関する研究」(共同

研究)に対する授賞審査要旨

微生物代謝産物の中には抗生物質、酵素阻害剤をはじめ医薬、農業等として人類福祉に大きな貢献をもたらしているものが数多くある。

秦君は昭和二年より抗生物質の研究を開始、大村君は昭和四十年に秦研究グループに参加、爾来両君は多数のマクロライド系抗生物質を発見し、この分野において広範かつ独創的総合研究を展開した。また、関係学問の新知見を巧みに組み合わせた独自のスクリーニング法により、マクロライド以外にも新規な構造・有用な生物活性を有する物質を発見し、両君の発見に関わる生物活性物質は、医薬・動物薬・生化学試薬等実用化されているもの八種を含めて九十種以上にのぼり、国際的に極めて高い評価を受けている。

I、マクロライド抗生物質の研究

この抗生物質群は構造解析が極めて困難な大環状ラクトンで、その構造の変化に伴い抗ウイルス、抗菌、抗真菌、抗寄生虫、除草等多様な生物活性を示すユニークな化合物集団である。

両君は、国産で最初に実用化された *leucomycin* の発見、十種の複雑な同族体の精密分離、核磁気共鳴スペクトル

やX線結晶構造解析を駆使した立体構造の解明、構造活性相関研究を皮切りとして、一四員環系から二二員環系に到るマクロライド類の発見・構造研究・生物活性・生産菌に関する精密な研究を展開し、その研究の基盤を確立した。

この間一九七八年に変型一六員環マクロライドの *avermectin* を発見したが、本物質およびそのジヒドロ誘導体は、線形動物や節足動物のGABA神経伝達系を特異的に阻害し、動物の抗寄生虫剤として世界各国で広く使用されている。特に、最近WHOが開始した本剤によるアフリカ・中南米の風土病オンコセルカ症（河川盲目症）撲滅作戦の成功が期待されている。

天然物の合成研究は、生化学、有機合成化学等、他の分野への波及効果が極めて大きい。両君は、この標識前駆体の取り込み様式を核磁気共鳴スペクトルにより解析する新手法を駆使して、多くの先駆的研究を行った。また自ら発見した抗カビ抗生物質 *cerulenin* (β -ketoacyl-CoA synthase の特異的阻害剤) が菌の生育を阻害しない低濃度でポリケチドの合成を完全に阻止するという重要な新知見に立脚して、マクロライド抗生物質合成の詳細を解明した。更にこれらの研究の過程で、「各種抗生物質の生産を増大させる窒素制限発酵法・磷酸制限発酵法」を開発した。

天然物をリード化合物とし、より有用な生物活性物質を開発する研究においても、優れた抗菌剤 *rokitamycin*, *tilmicosin* (EL-870) や消化管運動促進剤 EM-536 の合成等の注目すべき成果を挙げている。特に EM-536 は、*erythromycin* の副作用を逆転発想により有用化したユニークな化合物である。

また前記の *cerulenin* による合成制御を応用した“*hybrid biosynthesis*”により *tylosin* 系—*spiramycin* 系の混血というべき新規な抗生物質 *chimeramycin* の創製法を発見し、更にこの考えを発展させて遺伝子工学操作による世界

最初の hybrid 抗生物質 mederthodin A, B の生産に成功した。これらの成果は、この分野を開拓した研究として高く評価できる。

以上の如く両君の総合研究によりマクロライド全般の化学的・生化学的・発酵学的研究の基盤が確立・拡大され、更に斬新な新規代謝産物を生産する新手法が開発された。

II、その他の主要な業績

秦君は長年に亘り「ガンの化学療法の研究」に従事し、carzinophilin, mionomycin 等の抗ガン剤を実用化したのが、就中後者は各種の固型腫瘍に有効で現在三十年以上臨床に用いられ、「ガン化学療法の実展」に大きな貢献をして来た。

新しい微生物代謝産物が発見されても医薬品など有用な化合物を見出すことは近年特に困難になって来ている。大村君は独自のスクリーニング法を開発、これを駆使してこの困難を克服することに努力し、優れた成果を挙げている。その代表的な例は「微生物の寒天平板試験を酵素阻害剤の検索に応用するスクリーニング法」のデザインであって、この最も簡便な抗生物質検定法の応用により、triacsin (世界最初の Acyl-CoA synthase の特異的阻害剤)、diazagino-mycin A, B (世界最初の thymidylate synthase 阻害剤)、抗腫瘍)、phosalacine (glutamin synthetase 阻害剤、殺草) 等が発見している。

また、ドラーゲンドルフ試薬を用いた微生物アルカロイドの検索による staurosporine (血小板凝集阻害剤、十年後に最強の protein kinase C 阻害剤であることが判明) の発見、他の新スクリーニング系による 1233A (世界最初の

hydroxymethyl-glutaryl-CoA synthase の特異的阻害剤)、nanaomycin (家畜皮膚真菌症治療薬)、frenolicin B (抗原失剤) 等の発見は、微生物代謝産物の生物活性性探究に著しい成果を挙げ得たものと考へる。

これらの研究業績により、秦君は日本細菌学会浅川賞 (一九五七)、紫綬褒章 (一九六四)、高松宮妃癌研究基金学術賞 (一九八九) を受賞し、日本細菌学会 (一九七四)、感染症学会 (一九八三)、化学療法学会 (一九八九) の名譽会員に選出されており、大村君は米国微生物学会 Hoechst-Roussel 賞 (一九八五)、日本薬学会学術賞 (一九八六)、上原賞 (一九八九) を受賞し、米国生化学・分子生物学会 (一九八七) の名譽会員の表彰を受けている。

主要な論文目録

I、マクロライド抗生物質に関する研究

〔一〕 単離、構造研究、構造—活性相關研究

- 1) Structure of the spiramycin (formacides) and their relationship with the leucomycin and carbomycin (magnamycins). S. Ōmura, A. Nakagawa, M. Ohani, T. Hata, H. Ogura, & K. Furuhata. *J. Am. Chem. Soc.*, **91** (12), 3401-3404 (1969).
- 2) Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectral analysis of 16-membered macrolide antibiotics. S. Ōmura, A. Nakagawa, A. Neszmelyi, S. D. Gero, A. -M. Sepulchre, F. Priou, & G. Lukacs. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4001-4009 (1975).
- 3) Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Producing organism and fermentation. R. W.

- Burg, B. M. Miller, E. E. Baker, J. Birnbaum, S. A. Currie, R. Hartman, Y. -I. Kong, R. Monaghan, G. Olson, I. Putter, J. B. Tunac, H. Wallick, E. O. Stapley, R. Oiwa, & S. Ōmura. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **15** (3), 361-368 (1979).
- 4) Synthesis and antimicrobial evaluation of 20-deoxo-20-(3,5-dimethylpiperidin-1-yl) desmycosin (filmicosin, EL-870) and related cyclic amino derivatives. M. Debono, K. E. Willard, H. A. Kirst, J. A. Wind, G. D. Crouse, E. V. Tao, J. T. Vicenzi, F. T. Counter, J. L. Ott, E. E. Ose, & S. Ōmura. *A. Antibiotics*, **42** (8), 1253-1267 (1989).
- 5) Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. S. Ōmura, K. Tsuchiki, T. Sunazuka, S. Marui, H. Toyoda, N. Inatomi, & Z. Itoh. *J. Med. Chem.*, **30**, 1941-1943 (1987).

他六三號

[2] 并和盤ノルノ糖

- 1) Biosynthetic studies using ^{14}C enriched precursors on the 16-membered macrolide antibiotic leucomycin A. S. Ōmura, A. Nakagawa, H. Takeshima, K. Atsumi, J. Miyazawa, F. Priou, & G. Lukacs. *J. Am. Chem. Soc.*, **97** (22), 6600-6602 (1975).
- 2) Ammonium ion-depressed fermentation of tylosin by the use of a natural zeolite and its significance in the study of biosynthetic regulation of the antibiotic. R. Masuma, Y. Tanaka, & S. Ōmura. *J. Ferment. Technol.*, **61** (6), 607-614 (1983).

和三四號

〔3〕 ハイブリッド抗生物質の創製及び生合成の遺伝学的研究

- 1) Inhibition of fatty acid synthetase by the antibiotic cerulenin. D. Vance, I. Goldberg, O. Mitsunashi, K. Bloch, S. Ōmura, & S. Nomura. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **48** (3), 649-656 (1972).
- 2) Chimeramycins: New macrolide antibiotics produced by hybrid biosynthesis. S. Ōmura, N. Sadakane, Y. Tanaka, & H. Matsubara. *J. Antibiotics*, **36** (7), 927-930 (1983).
- 3) Production of 'hybrid' antibiotics by genetic engineering. D. A. Hopwood, F. Malpartida, H. M. Kieser, H. Ikeda, J. Duncan, I. Fujii, B. A. M. Rudd, H. G. Floss, & S. Ōmura. *Nature*, **314** (6012), 642-644 (1985).
- 4) Genetic studies of avermectin biosynthesis in *Streptomyces avermectilis*. H. Ikeda, H. Kotaki, & S. Ōmura. *J. Bacteriol.*, **169** (12), 5615-5621 (1987).

他四編

II、その他の主要な研究

〔1〕 各種の新抗生物質に関する研究

1、抗ガン抗生物質及びガンの化学療法

- 1) Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces*. I. T. Hata, Y. Sano, R. Sugawara, A. Matsumae, H. Kanamori, T. Shima, & T. Hoshi. *J. Antibiotics*, **9** (4), 141-146 (1956).
- 2) Studies on mitomycin C, especially method of administration. T. Hata, C. Hosseolopp, & H. Takita.

Cancer Chemother. Reports, **13**, 67-77 (1961).

- 3) Structure of carzinophilin. 3. Structure elucidation by nuclear magnetic resonance spectroscopy. I. M. Onda, Y. Konda, A. Hatano, T. Hata, & S. Ōmura. J. Am. Chem. Soc., **105**, 6311-6312 (1983).

他へ一纏

2' 抗がん剤・抗腫瘍・抗ウイルス・抗寄生虫・殺菌抗真菌抗生物質

- 1) Nanaomycin A and B, new antibiotics produced by a strain of streptomycetes. S. Ōmura, H. Tanaka, Y. Koyama, R. Oiwa, M. Katagiri, J. Awaya, T. Nagai, & T. Hata. J. Antibiotics, **27** (5), 363-365 (1974).
- 2) Structure of cervinomycin, a novel antianaerobic antibiotic. S. Ōmura, A. Nakagawa, K. Kushida, & G. Lukacs. J. Am. Chem. Soc., **108**, 6088-6089 (1986).
- 3) Phthoramycin, a new antibiotic active against a plant pathogen, *Phytophthora* sp. S. Ōmura, Y. Tanaka, K. Hisatome, S. Miura, Y. Takahashi, A. Nakagawa, H. Imai, & H. B. Woodruff. J. Antibiotics, **41** (12), 1910-1912 (1988).
- 4) The structure of phosalacine, a new herbicidal antibiotic containing phosphinothricin. S. Ōmura, K. Hinotozawa, N. Imamura, & M. Murata. J. Antibiotics, **37** (8), 939-940 (1984).
- 5) Screening for new nematocidal substances of microbial origin by a new method using the pine wood nematode. K. Otaguro, Z.-X. Liu, K. Fukuda, Y. Li, Y. Iwai, H. Tanaka, & S. Ōmura. J. Antibiotics, **41** (4), 573-575 (1988).

他一一七編

〔2〕 酵素阻害剤及び関連研究

- 1) Triacins, new inhibitors of acyl-CoA synthetase produced by *Streptomyces*. S. Omura, H. Tomoda, Q. M. Xu, Y. Takahashi, & Y. Iwai. *J. Antibiotics*, **39** (9), 1211-1218 (1986).

他三八編

〔3〕 微生物起源のナルカロイドの研究

- 1) A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin. Taxonomy, fermentation, isolation and preliminary characterization. S. Omura, Y. Iwai, A. Hirano, A. Nakagawa, J. Awaya, H. Tsuchiya, Y. Takahashi, & R. Masuma. *J. Antibiotics*, **30** (4), 257-282 (1977).

他二一編

〔4〕 放線菌の新属 *Kitasatosporia*

- 1) *Kitasatosporia*, new genus of the order Actinomycetales. S. Omura, Y. Takahashi, Y. Iwai, & H. Tanaka. *J. Antibiotics*, **35** (8), 1013-1019 (1982).

他八編

その他の研究

ヘニシリン・放線菌等に関する基礎研究 他五五編

総 説

生物活性物質の細胞内作用に関する総説

秦 藤樹 微生物領域から見た制癌：医学のあゆみ, 75 (13), 695-700 (1970).

田三〇穂

大村 智 Philosophy of new drug discovery. Microbiol. Rev., 50 (3), 259-279 (1986).

田三〇穂

報 章

秦 藤樹 Recent Advances in Medical & Veterinary Mycology; Fungal carcinogenesis and carcinostasis (共著), Univ. of Tokyo Press, 1975

田三〇穂

大村 智 Macrolide Antibiotics-Chemistry, Biology and Practice (共著), Academic Press, 1984.

田三〇穂

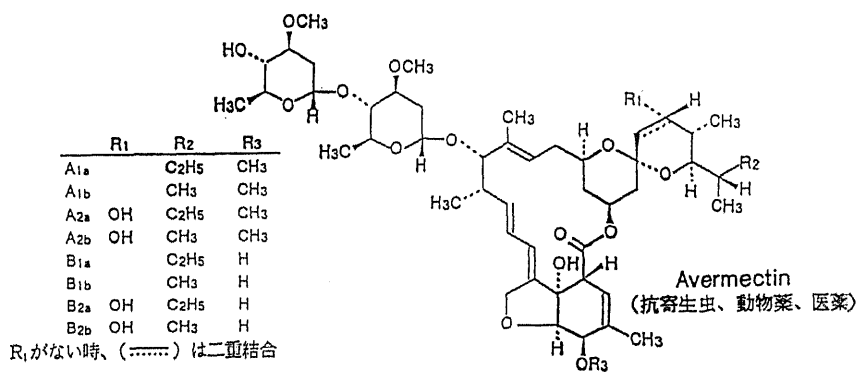
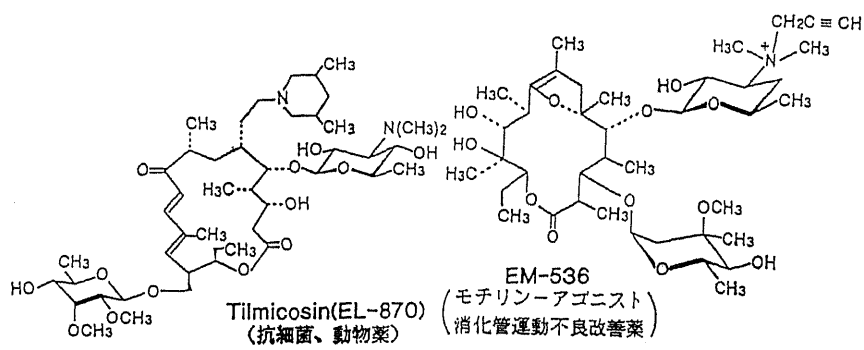
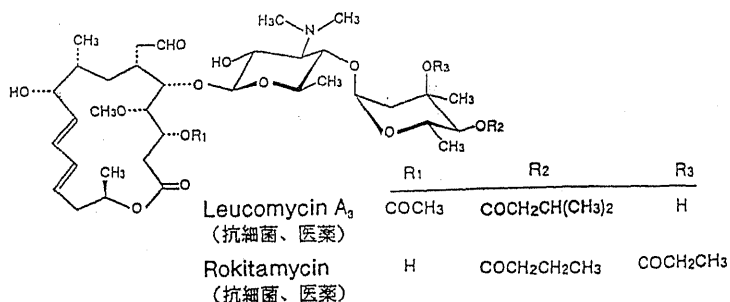


図 1. 薬, 大村両君により発見又は合成された主要なマクロライド抗生物質

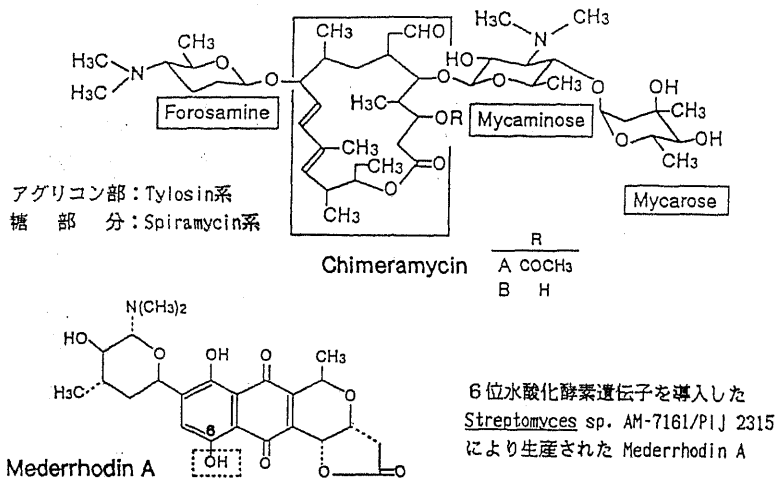


図 2. Hybrid 抗生物質

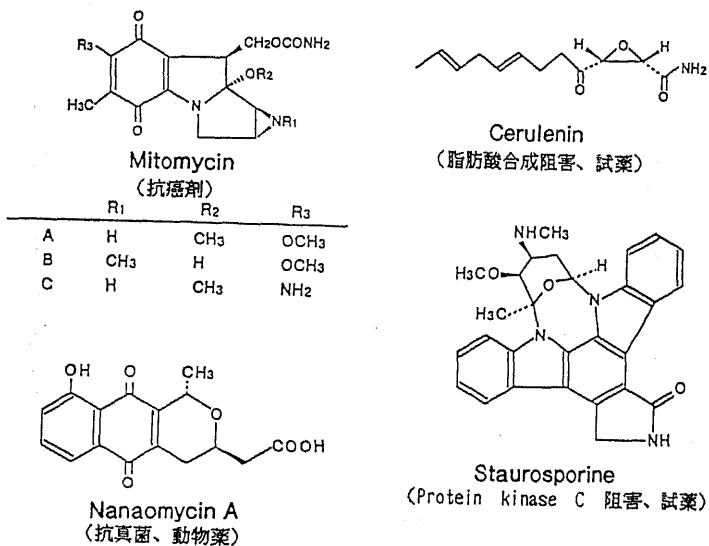


図 3. 薬、大村両君が発見した主要な生物活性物質の一例