

「微生物から薬を探す」

奥原正國先生

私は1966年に藤沢薬品工業株式会社(フジサワ、現アステラス製薬)に入社して、中央研究所の醗酵探索部門に配属された。その後、2000年に停年退職するまで、一貫して創薬研究に携わったが、最も深くかかわったのは、微生物から薬のタネを探す研究であった。フジサワにおける微生物からの創薬は、1960年代から始められたが、その間、私が退職するまでの35年間で、人の疾患に対する治療薬として開発に成功した化合物が4個あり、その他に2個の化合物が、動物薬として上市された。

人類は古くから、草根木皮を薬として用いてきた。微生物から治療薬が出現したのは、フレミングにより発見されたペニシリンが最初であるが、それに続いてワクスマンがストレプトマイシンを発見して以来、微生物の培養液は薬草の煎じ液と同様に扱われ、多くの薬理活性物質が抽出され、薬として開発されてきた。

有機合成化学者は、薬理学者と共同して、一般的には、すでに存在するシード(タネ)化合物を化学修飾して、より効果の強い、あるいは使いやすい薬をつくることを目指す。これに対して微生物(醗酵)研究者は、微生物の培養液の中に求める薬が存在すると信じて、薬のタネを探す(スクリーニング)。なにもないところから薬を創造しようとする試みは、傍目には単調な定型作業とうつつるが、実際には期待に対する興奮と、適わなかった際の落胆の連続であり、滅多にないことではあるが、成功すれば人智の及ばない薬効や化学構造に出会うことになる。

ここにフジサワで発見された免疫抑制剤、FK506（タクロリムス）について述べる。

微生物からの創薬は、自然界、主には土壌から微生物を分離することから始まる。土壌 1 g には 100 万以上の微生物が生息するといわれるが、少量の土壌を水に懸濁して、寒天で固めた栄養液（固体培養基）に塗布する。10 日ほど培養すると、目に見えなかった微生物がコロニーとなって培養基の表面に姿を現わす。コロニーを 1 個ずつ釣り上げて、試験管中に作製した斜面培養基に移して、更に培養する。次に斜面培養した微生物を液体培養液で 3～4 日間培養して、スクリーニング用のサンプルをつくる。この作業と並行して、スクリーニング法(アッセイ法)を構築する。これは求める活性物質を *in vitro* で検出する方法である。従ってアッセイ法は、簡便で、対象とする疾患の一部を反映したものでなければならない。1970 年代に免疫学が飛躍的に進歩した結果、**ベーチェット病**などの自己免疫疾患や臓器移植後の拒絶反応にはインターロイキン 2 という因子が関与していることが明らかにされた。遺伝的に異なるマウスの脾臓細胞を混合して培養すると、混合リンパ球反応が起こるが、この反応にはインターロイキン 2 が深く関与していると考えられた。そこでわれわれは、混合リンパ球反応を阻害する化合物は、自己免疫疾患や拒絶反応を抑制する薬になると考えた。

1983 年、つくばの学園都市に探索研究所が建設された。醗酵部門が移動したのを機会に、周辺一帯から土壌を採集したが、運のよいことに筑波山から採取した土壌から、目的とする生産菌が分離された。すなわち、その微生物は、混合リンパ球反応を特異的に阻害する物質をつくっていた。記録によればスクリーニングを開始してから 9993 株目の微生物であった。菌を同定した結果、放線菌に属する新菌種と判明し、*Streptomyces tsukubaensis* 9993 と命名された。直ちに、大量培養が行なわれ、活性の本体が抽出、精製され、結晶化された。こ

の結晶を用いて有機化学者によって化学構造が決定された。同時に種々の動物モデルによる薬効評価がおこなわれ、毒性試験を初めとした開発に必要な様々な試験が行なわれた。

薬効試験としては、先ず、ラットの皮膚移植における効果が調べられたが、移植後、対照群の移植皮膚が拒絶された時点で、FK506 投与ラットでは移植皮膚の完全な生着が見られた。続いて、ラットの心臓移植、犬の腎臓移植試験がそれぞれ行なわれた。結果はすばらしいもので、対照群では、生着期間は、それぞれ 1 週間および 3 週間であったのに対して、FK506 群は、投与している期間の 100 日以上で生着がみられた。薬のタネが発見されてから、薬として認可されるまでは多くの関門が存在するが、新規に発見された化合物が、第一相臨床試験に入る確率は 10%以下である。幸いにFK506 は、臨床試験に入ることができた。臓器移植での臨床試験は、米国ピッツバーク大学のスターツル教授による肝移植であった。初期の臨床試験は、既存の免疫抑制剤、シクロスポリンで治療したにもかかわらず、拒絶反応が進行している患者に投与されたが、FK506 は、その拒絶反応を抑制し、移植臓器を生着させることに成功した。その後、米国およびヨーロッパにおける大規模な臨床試験が行なわれ、その有用性が確認された。

FK506 は現在、腎臓、肝臓、心臓、肺臓、脾臓、骨髄の各臓器移植における拒絶反応の抑制に用いられている。また、アトピー性皮膚炎、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎の治療薬として発売されている。**ベーチェット病**についても検討はされたが、開発は実施されなかった。

FK506 の作用機序は、ハーバード大学のシュライバー教授らによって解明された。FK506 は、T細胞中に存在するFK506 特異的結合蛋白質 FKBP と複合体を形成し、更にその複合体がカルシニューリンと結合することによって、T

細胞からのインターロイキン2の産生が抑えられることが判明した。インターロイキン2の産生抑制により、T細胞の増殖が抑制され、免疫抑制作用が発現すると考えられている。

私がフジサワに在任していたときに発見された微生物産物では、F K 506 以外に抗真菌抗生物質、ミカファンギンと抗癌剤、ロミデプシンが開発された（後者は米国のベンチャー企業が開発）。いずれも致命的な疾患の治療薬である。これからもこのような有用な薬が開発されて、人類の福祉や疾患からの救済に役立って欲しいと願っている。