JAIST Repository
https://dspace.jaist.ac.jp/

Title	新抗生物質フォーチミシン(アストロマイシン)の開発
Author(s)	奈良，高
Citation	年次学術大会講演要旨集，1: 48-49
Issue Date	1986-10-08
Type	Presentation
Text version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/10119/5162
Rights	本著作物は研究・技術計画学会の許可のもとに掲載するものです。This material is posted here with permission of the Japan Society for Science Policy and Research Management.
Description	シンポジウム

JAIST
JAPAN
ADVANCED INSTITUTE OF
SCIENCE AND TECHNOLOGY

Japan Advanced Institute of Science and Technology

2A01　新抗生物質フォーチミシン（アストロマイシン）の開発

奈良高（協和発酵工業KK，医薬研究開発センター長，取締役）

いかなる企業研究開発においても，ニーズと基礎研究が完全に一体となって結ばれていなければならない。新しい抗生物質の探索，開発の仕事も，全くその例外ではなく，医療の現場で，今，あるいは将来もっとも要望される性質をもった抗生物質の出現が，そのニーズであり，そのニーズに合致した基礎研究，基礎技術の設定と実施がなされなければならない。

(I) Antibiotics Needs

では，ニーズとしていかなる抗生物質が必要か。— 当時1970年初期，化学療法の領域において，薬剤耐性菌の出現を含めた多様な感染症の増加に伴い，グラム陰性菌を中心に広範囲の病源菌に対して切れ味の良い新規抗生物質の発見が嘱望されていた。

そこで，1970年著者らは，広範囲な抗菌スペクトルを有する抗生物質を生産する菌を土壌中より求める所謂soil screeningを開始するに際し，水溶性塩基性の抗生物質，特にアミノ配糖体（Aminoglycoside：AG）系抗生物質に焦点をしぼった。水溶性・塩基性にしぼった理由は，グラム陰性菌に効くbroad spectrumということが根底にあるのだが，ひとつの具体的ターゲットとしてカナマイシンのようなものがあった。こういう水溶性・塩基性物質は，分別がしにくく，且つ非常に精製困難で，結晶もとりにくい。従ってそういう他の人が嫌がることをまずやらなければ，我々のように途中でほかの人におくれてスクリーニングを開始した者にとっては，とても競争に勝てないだろうという気持が強く働いた。

(II) Basic Techniques

スクリーニングする微生物としては，今まで放線菌（Streptomyces）が非常に多かったが，我々は「Rare（まれな）Actinomycetes」と云っていますが，soilから採取しにくい放線菌を取ってやろうと思い立った。こうでも，他の人があまりやっていない困難な分野へのチャレンジという気持があった。

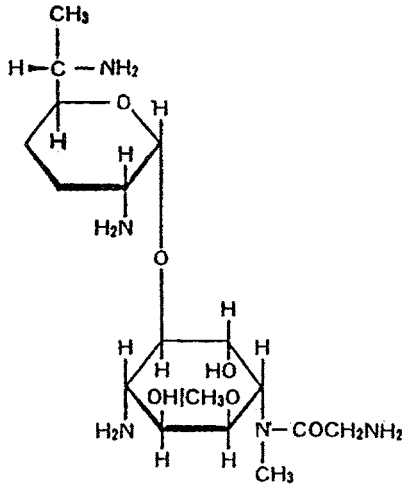
もう1つは，発酵液のなかには，例えばカナマイシンなら，カナマイシンAの主成分のほかにカナマイシンB，C，…というようなminor componentが沢山ある。これらは他の人に見逃される可能性があるので，majorでなくminor componentを見付けてやろうと思い，それらを分別，同定し得るretrieval systemを考案した。

これらAG系をスクリーニングしてゆくなかで，もっとも重要なことは，AGの医療現場での2つの欠点（① 耐性菌の出現と ② 聴器毒性と腎毒性）の克服という点である。このニーズに合致した基礎技術として2つの方法を考案した。1つは，耐性菌対策として，いろいろのAG耐性菌を集めて，それらに有効であ

ることを第一の條件とした。2つめに、聴器毒性をチェックする方法として、幼若ラットを用い少量のサンプル量で耳毒性を判定し得る方法が米国Abbott社で開発された。これら2つの方法は、ニーズに合ったAG系抗生物質をスクリーニングし評価するのに非常に役に立った。

(III) 開発の経緯

このような基礎技術を駆使して1970年から探索研究をスタートした。1972年になって、新しいAG系抗生物質がいくつか同時に発見されてきた。まず、ゲンタマイシンの1つのcomponentであるサガミシン(ミクロノマイシン)が発見(1982年上市される)され、それからほぼ1~2ヶ月後にフォーチミシン(アストロマイシン：FTM)が発見された。上記のニーズに合致した技術を使ってスクリーニングされてきたもの故、FTMの特性として医療現場の要望に合致したものが生まれ、ここに基礎研究(技術)の成果がニーズに完全に生かされた。すなわち、その特性とは、いろいろのAG耐性菌に有効で、且つ聴器毒性のきわめて低いという点である。

開発のプロセスのなかで、1つの大きなネックがあった。それは、本来Minor componentとして採取されたもの故、その生産量はきわめて微量であった。これを工業的規模で生産可能にするのに、何百倍に生産量を上げなければならなかった。そのためには、生産菌Micromonospora olivasterospora の菌株改良と発酵生産条件の検討をしなければならない。FTM生産菌株の改良に際しては、所謂random screening法とともに、FTM生合成経路や代謝制御の研究から得た知見を応用した合理的方法や、遺伝的手法を駆使することにより、初期の菌株に比し生産量が大巾に増加し、工業的生産が可能になった。

Fortimicin (Astromicin) の構造