

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

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)

かかる企業研究開発においても、ベースと基礎研究が完全に一体となる結
ばれなければならない。新しい抗生物質の探索、開発の仕事も、全くこの例
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つた
抗生物質の出現が、そのベースであり、そのベース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

これは、ベースとしてかか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4陰性菌を中心とする広範囲の病原菌に対して切れ味のよい新規抗生物質の発見が
望まれていた。

そこで、1970年着目したのは、広範囲を抗菌スペクトルに有する抗生物質を生産
する菌を土壤中より求める所謂 soil screening を開始するに際し、水溶性塩基
性の抗生物質、特にアミノ糖体(Aminoglycoside: AG)系抗生物質に焦点
を絞った。水溶性・塩基性に絞った理由は、グ4陰性菌に効く broad sp-
ectrum ということが根拠にあるのだが、ひとり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つた。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。従つてこ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スクリーニン
グを開始した者にとつては、とて競争に勝てないだろうという気持ちが強く働
いた。

(II) Basic Techniques

スクリーニングする微生物として、今までの放線菌(Streptomyces)が非常
に多いが、我々が「Rare (または) Actinomycetes」と言つていふのは、
soil から採取しにくい放線菌を取つてやろうと思つた。こゝでも、他の人
があまりやらない困難な分野へのチャレンジという気持ちがあつた。

もう一つは、発酵液の分析は、例えばカナマイシンなら、カナマイシンAの
主成分のほかカナマイシンB, C, ... というようには 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が、major ではなく minor
component を見付けやろうと思つた。これらを分別、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ゆくわけだが、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聴覚毒性と腎毒性)の克服
という点である。このベースに合致した基礎技術として2つの方法を考案した。
1) は、耐性菌対策として、113113の AG 耐性菌を集めて、それらに有効であ

ることを第一の条件とした。2つめは、聴器毒性を4エックチオ方法として、幼若ラットを用いた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系抗生物質のスクリーニングに評価するものに非常に役に立った。

(III) 開発の経緯

このように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年になつて、新しいAG系抗生物質がいくつか同時に発見されてきた。また、ゲニタマイシンの1つのcomponentであるサガミシン(マイクロマイシン)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つた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、113113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2点がある。

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なものに、何百倍に生産量を上げてくれるまでかかった。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ぬ。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な方法や、遺伝的技法を駆使することにより、初期の菌株に比し生産量が大幅に増加し、工業的生産が可能になつた。

Fortimicin (Astromicin) の構造

