抗生物質とその利用*

梅 沢 浜 夫**

Hamao UMEZAWA: Antibiotics and Their Uses

緒 論

抗生物質の研究は自然界の微生物間の拮抗に際して作られる抗菌物質を分離し、そのなかから有用物質を選択するという指導原理に基づいて始められたが、数多くの抗生物質の化学的研究の結果、微生物は多種多様の無数の有機化合物を作ることが明らかになり、微生物が作る無数の有機化合物のなかに目的に沿う物質を探すということが指導原理となつた。かくして、抗生物質の研究は、抗菌性の物質から、抗ウイルスあるいは抗原虫、抗寄生虫、抗昆虫作用の物質、更に制癌物質の研究に広げられ、将来は微生物生産物中に広く有用な生物活性物質を探す方向に拡大しようとしている。

抗生物質は発見されると、その生物活性に基づいてその利用的研究が行なわれる。また、応用面を考える新しい探索法をたて新規な活性を有する抗生物質が見つけれられる。かくして抗生物質の利用は、医薬から農業に、また飼料添加剤あるいは食品防腐剤に広げられている。またいくつかの抗生物質はその作用機転に基づいて生化学的研究の重要な道具となつている。本文においては、抗生物質が利用されている領域と応用面から促進されている抗生物質の比較的最近の研究について述べることにする。

耐性菌と抗生物質

グラム陽性菌、陰性菌、リケッチャに対する化学療法はペニシリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコル、テトラサイクリン類、エリスロマイシンその他重要抗生物質の発見によつて 1951 年ころ、殆んど完全に完成したかにみえた。しかし、そののち耐性菌の出現によつて 1957 年ころ再び新規な化学療法剤が要求されるようになった。1941 年ペニシリンの再発見

ののち、直ちに耐性菌の可能性が警告された。この警告はペニシリンを含む培地に細菌を継代培養するとペニシリン抵抗性を獲得するという実験に基づくものであつたが、このようにして得た病原菌は発病力を失うので、その実験的事実と警告の間には大きな矛盾があつた。実際そののち、耐性菌はブドウ球菌、赤痢菌、大腸菌、結核菌で問題となつたが、ブドウ球菌、赤痢菌、大腸菌で病人から分離される耐性菌は実験室的に作ったものと全く違つている。ズルホン剤耐性赤痢菌が広がつたのは 1950 年であるが、1956 年ころにはズルホン剤のクロラムフェニコル、ストレプトマイシンのどれにも耐性の多剤耐性赤痢菌が現われ、これら耐性赤痢菌は耐性因子 R-factor を有し、この R-factor は接合によつて赤痢菌の間ばかりでなく、大腸菌、サルモネラ等の間に伝達され、それらの菌に耐性にすることが秋葉・落合・三橋ら²⁾の研究によつて明らかにされた。患者から分離される耐性ブドウ球菌の場合はこの耐性は三橋らによりファージによつて高頻度に他のブドウ球菌に運ばれることが確認されようとしている。これら耐性菌では、耐性の機構も実験室の継代培養で得た耐性菌と異なつている。例えば病人から分離されたストレプトマイシン耐性大腸菌は感受性菌と異なりストレプトマイシンをアセチル化して活性を失わしめるが、継代培養で実験室的に作った耐性大腸菌では、その蛋白合成系、特に ribosome がストレプトマイシンに耐性となつている^{1,2)}。農業の場合にも、継代培養で作ると同じ耐性菌が実際に畑で将来問題になると予測することは安易に過ぎるようみえる。

このようにして予測し得なかつた耐性赤痢菌、耐性大腸菌、耐性ブドウ球菌が現われたが、それは驚くべき高頻度である。市川・三橋等²⁾の研究によると 1961~1963 年に病院で分離されたブドウ球菌の 95% はズルホン剤耐性、47% はペニシリン耐性、34% はストレプトマイシン耐性、7% はクロラムフェニコル耐性、2~3% はエリスロマイシン耐性である。これら耐性菌中、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ペニシリン、ズルホン剤に同時に耐性のものは 12%、テトラサイクリン、ペニシリン、ズルホン剤に耐性の

* 日本植物病理学会 50 周年記念特別講演
1965 年 4 月

** 国立予防衛生研究所、東京大学応用微生物研究所、微生物化学研究所

ものは 12% である。クロラムフェニコルあるいはエリスロマイシンに耐性のブドウ球菌はその殆んどすべてがストレプトマイシン、テトラサイクリン、ペニシリン、ズルホン剤に耐性である。

長期の治療を必要とする結核では治療中に、実験室の継代培養と同じように耐性菌が出現し、またそれは新しい患者に感染する。1960 年ころ結核患者の 35% はストレプトマイシン耐性で、また初めて治療を受ける人の 9% も既にストレプトマイシン耐性であつた。

このようにして、耐性ブドウ球菌、耐性赤痢菌、耐性結核菌は新たな有効な抗生物質の研究を要求した。現在なおブドウ球菌、大腸菌あるいは赤痢菌、結核菌に作用する新抗生物質の研究および新ペニシリンの研究が続けられているが、その理由は耐性菌のためであるといふことができる。

1955 年に Kaczka, Hoeksema 等⁸⁾ によつて見つけられた Novobiocin はクマロン核を有する抗生物質であるが、耐性ブドウ球菌に対する作用で評価されている。川口ら⁹⁾が昨年報告した Coumermycin は構造的に Novobiocin⁸⁾ に類似し (図 1), Novobiocin と

図 1

図 2

同様な抗菌スペクトルを示すが, Novobiocin より *in vitro* では 10 倍抗菌作用が強い。1962 年発見され最近その構造 (図 2)⁹⁾ が明らかにされた Lincomycin は新規な構造を有する抗生物質で抗菌スペクトル、吸収排泄、臨床効果はエリスロマイシン群抗生物質に類似しているが耐性ブドウ球菌感染症の治療薬として近く市販されようとしている。Actinospectacin (図 3)¹⁾ も耐性ブドウ球菌感染症と大腸菌を目標として研究されている。

1957 年筆者ら¹⁾ はカナマイシンを発見したが、この物質は耐性結核菌ばかりでなく、すべての問題となる耐性菌、すなわち耐性ブドウ球菌、耐性赤痢菌、耐性大腸菌に作用し、耐性菌感染症に対して絶対的必要性が評価された。ここに抗生物質の研究の例としてカナマイシンの研究について述べる。

筆者が新抗生物質の研究に着手したのは 1944 年ころであるが、それ以前からカビよりも放線菌にてなっていたので放線菌の抗生物質を主として研究することとなつた。そして、水溶性塩基性の物質をいくつか抽出したが、1948 年 Fradiomycin あるいは Neomycin と

現在呼ばれている物質を発見 Streptothricin B と命名した⁷⁾。ところで当時水溶性塩基性物質は精製が困難で、Fradiomycin 以外は毒性が極めて強いので、そのうち結核菌に作用する物質のうち、水より有機溶剤に溶解精製のより容易な物質の研究に向つた。1953 年かくして筆者は 3-hydroxypicolinic acid, β -picoline を含む Pyridomycin を発見した^{1,8)}。ところが、Pyridomycin は *in vitro* でよく結核菌を阻止したが動物実験では作用しなかつた。同じころ Amicetin と命名された物質

が報告^{1,9)}されたが、この物質も *in vitro* で結核菌に作用したが、*in vivo* では作用しないようにみえた。そのころ、*in vitro* で結核菌を阻止し、比較的毒性の少ない抗生物質が 20 数種知られていたが、そのうち *in vivo* で効果を発揮したのは、ストレプトマイシン、バイオマイシンおよび Fradiomycin で、これらはすべて水溶性塩基性の物質であつた。このような理由と、水溶性塩基性物質の多くは毒性強く、化学的に精製が困難であるので、当時多くの研究者がむしろ避けていたようにみえたので、筆者らは水溶性塩基性で毒性が低く結核菌を阻止する物質を、特に詳しく研究することとした。即ち速やかに発育する抗酸性菌 607 株を阻止する培養液のうち、陽イオン交換樹脂に吸着させて

溶出する有効物質を選び、それらの物質のうち、マウスに注射したときマウスが数日後死ぬという遷延性毒性のない物質を選ぶこととした。このようにして、カナマイシン¹⁾, Alboverticillin¹⁾, Phleomycin¹⁾ の3種の物質を発見した。これらのうち、カナマイシンは最も毒性低く、またグラム陽性、陰性菌によく作用するので、この物質が直ちに詳しく研究された。その結果、マウスの LD₅₀ は静脈で 320mg/kg, 皮下で 1,700mg/kg, 犬に毎日 150mg/kg 筋注を全量 10g/kg まで続けても毒性を示さず、猫に対して第8神経系に対してストレプトマイシンより毒性少く、ラットでの聴神経に対してストレプトマイシンと同程度またはそれより弱い毒性が観察されたので、臨床研究が行なわれ、広くグラム陽性菌、陰性菌、結核菌に対する効果が市川博士等によつて確認された。注射したカナマイシンは高い血中濃度を示して比較的速やかに尿に排泄される。カナマイシンの構造は Cron, Lemieux, 梅沢

Actinospectacin

図 3

Kanamycin : R₁=NH₂, R₂=OH
 Kanamycin B : R₁=NH₂, R₂=NH₂
 Kanamycin C : R₁=OH, R₂=NH₂

図 4

純夫, 小川および筆者ら¹⁾ によつて有機化学的方法で決定された (図4)。カナマイシン生産菌はカナマイシンの他にカナマイシンBおよびCを作る。カナマイシンBはカナマイシンより5倍毒性が強く、製品中にその存在は2%以下におさえられている。カナマイシンCは一般にカナマイシンと同じ抗菌力と毒性を示すが、結核菌に対して約 1/10 の作用である。カナマイシンの誘導体はメタンスルホン酸塩等いろいろ追究さ

れているが、3-glucosamine の CH₂OH が CH₃ にかえられた deoxykanamycin¹⁾ はカナマイシンと同様な作用と同程度の毒性があると報告されている。1951年に見つけられたバイオマイシンはその推定構造 (図5)¹⁰⁾ が最近報告されたが抗酸性菌を阻止し、抗菌力

図 5 The Structure of Viomycin

はやや弱い、ストレプトマイシン耐性菌の結核に用いられていた。最近報告された Capreomycin¹⁾ は構造的には抗菌作用でバイオマイシンに似たペプチッドで、水解によつて alanine, serine, α, β-diaminopropionic acid, β-lysine, α-(2-iminohexahydro-4-pyrimidyl) glycine を与え、またもう一つの成分 (Capreomycin II) は β-lysine を欠く。バイオマイシンより最近の臨床研究は腎毒性が少いことを示している。

Cycloserine

o-Carbamyl-D-serine

図 6

Cycloserine (図6) は動物実験では結核菌に効果を示さないが、他の薬剤と併用して人の結核に有効であることが確かめられ、耐性結核に使われるようになった。この物質は D-alanyl-alanine synthetase を阻止し、細菌の細胞壁の合成を阻害する¹⁾。筆者らは Cycloserine 生産菌の培養液から o-Carbamyl-D-serine (図6) を分離し¹⁾、この物質が in vitro および in vivo で Cycloserine に強い相乗作用を示すことを発見した¹⁾。この物質は Cycloserine の精神障害の軽減に役立つが否か現在研究中である。

耐性ブドウ球菌, 耐性赤痢菌, 耐性大腸菌の治療を目的として新しいペニシリンが 1960 年以来研究されている¹⁾。ペニシリンの合成研究の過程で Sheehan 教授はペニシリンの母核を 6-aminopenicillanic acid と命名した。またこの物質がペニシリン生産菌株で培養液中につくられることを 1953 年加藤らが確認した¹⁾。

英国の Beecham 研究所の人たち, Rolinson らはこの物質を実際に 1959 年抽出した¹⁾。また, Kaufmann らはペニシリン G を細菌の酵素で水解して, この物質を作る方法を見つけた¹⁾。6-aminopenicillanic acid が得られるようになり, これに諸種の有機酸を結合して新ペニシリンをつくる研究が発展したが, 新ペニシリンのなかにはペニシリン分解酵素によって分解されないペニシリンがあり, それはペニシリン耐性ブドウ球菌を阻止することが確認された。2,6-dimethoxy-phenylpenicillin, 5-methyl-3-phenylisoxazolylpenicillin は耐性ブドウ球菌の感染症に使われる。また

図 7

図 8

α -aminobenzyl-penicillin は大腸菌等を阻止する (図 7), Cephalosporin (図 8) はペニシリンと同じような作用を示し, ペニシナーゼで分解しない。この母核 7-aminocephalosporanic acid を化学的に水解してつくり, それよりいろいろの誘導体が作られたが, Ceporin (Cephaloridine) (図 8)¹¹⁾, Cephalothin (図 8)¹¹⁾ が耐性ブドウ球菌感染症に対して研究されている。

緑膿菌感染症の抗生物質

耐性菌ほどでないが, 緑膿菌は一般に化学療法剤に抵抗性が強いので, なお新しい治療薬を要求している。1947 年小山・藤正らがみつけた Colistin はペプチド抗生物質でグラム陰性菌に作用し, 特に緑膿菌を阻止するので緑膿菌感染症に用いられるようになった。この物質はペプチドで, 最近構造¹⁾ (図 9) が明らかにされたが, Colistin A と Benedict 等が同じころみつけた Polymyxin E と同じ物質であると決定された¹²⁾。マウスの毒性は LD₅₀ は 10mg/kg (静脈), 200mg/kg (皮下) で他の医薬用抗生物質よりも毒性は強いが, 2.5mg/kg の注射で 2-3mcg/ml 血中に現われ, 緑膿菌感染症に効果を發揮している。

MOA : 6-methyloctanoic acid

Dia : L- α , γ -diaminobutyric acid

図 9

のちに述べる Kasugamycin は筆者らがイネいもち病に作用する物質として発見したが¹³⁾, 極めて毒性が少いので医薬用の利用を追究し, 緑膿菌感染症に有効であろうと推定した^{14, 15)}。病人から分離した 32 株の緑膿菌は 0.5% ペプトン水中でその 12 株は 50mcg/ml で, 19 株は 25mcg/ml で, 1 株は 12.5mcg/ml で阻止され, この阻止作用は血清添加で弱められない。マウスに 1~100 M. L. D (致死量) の緑膿菌を感染させたとき, 100mg/kg でその感染を阻止した。100mg/kg 兎の皮下に注射したとき, 100mcg/ml 血中に現われ, 約 8 時間で尿中にすべて排泄された。かくして, 臨床

charide で、Helenine は *Penicillium funiculosum* がつくる極めて不安定な Nucleoprotein である。

抗ウイルス物質の研究は 1950 年ころ活発に行なわれたが、人のウイルス病では病気が発見されたとき、既にウイルスの量は最高に達しているなのでその後の抗ウイルス物質の投与が効果を発揮するか否かについて多くの疑問がもたれ、また容易に毒性のない抗ウイルス物質は見つけられないのでその研究は 1950 年ごろ下火になった。しかし最近ウイルスと癌の問題も加えてこの研究には再び力が入られている。その中には RNA フェージ阻止物質を見つけて人のウイルス病に適用しようとする試みもある。最近諸種のカビから得られる Tenuazonic acid (図13)¹⁾ に抗ウイルス作用と制癌作用があることが報告されている。

図 13

制癌抗生物質の研究

1950 年ころ筆者は抗ウイルス物質の研究をしていたが、ウイルスの増加を特異的に阻止する物質はないが動物細胞を阻止する物質は多数存在することをみたので、その中には選択的に癌細胞を阻止する物質はないかと考えて制癌物質を研究し、1953年 Sarkomycin を報告¹⁷⁾したが、そののち制癌抗生物質は現在においても、最も重要な抗生物質の研究領域である。しかし、未だ信頼できる癌の薬は見つけられていない。その理由はこれまで臨床に試みられた作用の強い物質のすべてが強い慢性的毒性を人に示すからである。Mitomycin C を 5~10mg/kg 腹腔注射すると半数のマウスは 5~10 日後死亡するが、1.25 mg/kg を毎日注射するとその総量が 1 回注射の総量になつてから 5~10 日で死亡する。Actinomycin でも 1 回に 0.8mg/kg 注射すると 2 日間で死亡するが、これを 30 日間毎日注射したときの致死量は 0.8mg/30kg/日である。即ち 1 回の注射で毒性が少く見えても、極めて強い慢性毒性を有している。更に制癌物質は通常マウスよ

り犬に約 10 倍毒性が強く、人にも犬と同じように毒性が強いように見える。かくして現在安全に有効量を人に毎日注射できる癌の薬は抗生物質の中にも合成される化合物の中にもみつけれられていない。

図 14

図 15

これまで見出された制癌抗生物質はその制癌作用よりも、その作用機転に基づいて生化学の研究の道具としてより役だっている。Mitomycin C (図14) は細胞の中で活性化され¹⁸⁾、DNA の合成を阻害する。筆者がみつけた銅を含む抗生物質 Phleomycin は DNA polymerase を特異的に阻害する¹⁾。Streptougrin (図15) も DNA の合成を阻害するという¹⁾。Actinomycin は DNA による RNA 合成を阻害し¹⁾、Chromomycin も類似の作用が考慮されている¹⁾。Pluramycin も m-RNA の合成を阻害することが考慮されている。最近石田らは分子量 9,000 の酸性のポリペプチッドに強い制癌作用を認めて Neocarzinostatin と命名して報告したが、この物質は *Sarcina lutea* の DNA の合成を阻害し、Mitomycin と同じように既成 DNA を破壊する。

アミノ酸分析で Asp (11), Thr (5), Ser (8), Glu (4), Pro (6), Gly (4), Ala (14), Val (3), Met (2), L-leu (5), Leu (4), Tyr (3), Ly (8), His (5), Arg (5), NH₃ (11) を与えるポリペプチッドである。Enomycin は筆者等によつてみつけれエーリッヒ癌細胞、HeLa 細胞、マウス肝細胞の Cell-free 系で蛋白合成を阻害する。この物質は *E. coli* の蛋白合成は阻害しない。Raromycin もエーリッヒ癌細胞

の蛋白合成系を阻害する。

制癌抗生物質は実験動物腫瘍と癌細胞の組織培養を主とした材料として研究されているが、補助的な方法として、変異原性の活性によつて、あるいは Phage の induction を起す作用に基いて探されてもいる。制癌抗生物質の研究は最も重要な領域ではあるが、そのためにはより探索法の進歩が必要である。従来の制癌抗生物質はその作用機転に基いて生化学上の重要な道具となつてはいるが、これから新しい探索法を設立するために役だつかも知れない。

飼料添加剤および食品保存用抗生物質^{19, 20, 21)}

医薬用抗生物質以外に 1949 年ころから最も早く発展したのは鶏、豚等の發育促進のための飼料添加剤である。グラム陽性、陰性菌を共に阻止する、あるいはグラム陽性菌を阻止する抗生物質で毒性の少い物質は腸内細菌に發育のため好影響を与えるようにみえるが、それらは例えばペニシリン、テトラサイクリン類、Bacitracin, Tylosin, Mikamycin¹⁾ のように飼料添加剤として動物の發育を促進する。豚の原虫を阻止するので動物治療薬に導入された Hygromycin B¹⁾ も最近では主として飼料添加剤として用いられている。抗菌作用を有する無毒な抗生物質には食品保存剤としての用途が考慮される。なお、この場合、耐性菌の誘発を考慮して、料理されて飲食するときは分解していることが好ましいとされている。この目的に、魚、肉類の保存に Chlortetracycline, Oxytetracycline が、また缶詰で滅菌しがたい菌の阻止、あるいはチーズの雑菌の發育阻止に乳酸菌がつくる Nisin²²⁾ が用いられている。Mcrolide 抗生物質の一つ、Tylosin¹⁾ は缶詰食品の殺菌に対してその用途が追究されている。

農薬用抗生物質

医薬用に発展した抗生物質に農薬用の用途を考慮するのは当然であり、例えばストレプトマイシンが農薬としての用途を有することはよく知られている。あるいは抗カビ抗生物質の研究で得た Cycloheximide にも農薬用の用途が確立している。医薬用の抗生物質に農薬上の利用を考えて出発した農薬用抗生物質の研究は次に新抗生物質について農薬としての用途について研究するようになった。例えば、筆者の Phleomycin は抗菌作用に基いて発見された物質であるが、Pridham, Mitchel 等は米国のインゲン、コムギのさび病に作用することを観察した。更に Blasticidin S¹⁾ の報告後、日本でイネいもち病および白葉枯病に有効な抗

生物質を目的とする新抗生物質の研究が盛んに行なわれている。

いもち病に作用する抗生物質を探す方法として、従来は *Piricularia oryzae* を阻止した培養液についてポット試験を行ない、ポット試験で有効な培養液から有効物質の抽出が試みられた。またいもち病菌の抗菌試験法として pH7.0 の見里培地が用いられた。しかし Kasugamycin の研究はこの方法では見落される有効物質が存在することを示している。

M-338 と番号を付した培養液はポット試験でいもち病に治療的效果を発揮したが、pH7.0 の見里培地上でいもち菌を阻止しなかつた。有効物質はブタノールに抽出されず、水溶性のように思われた。ポット試験では有効で、抗菌作用が認められない可能性として、有効物質がイネの葉の中で活性化されること、あるいはイネの葉の中と同じ条件を与えればいもち菌發育阻止作用を示すことが考えられ、更にイネの抵抗性を高める可能性も考えられた。まず最初の二つの可能性を調べるために、イネのホモゲネートを培養液に作用させてみた。しかし、この処理で抗菌作用は見里培地上に現われなかつた。次にイネを浸出した稲汁培地を作り pH3 から pH9 に調整した。すると pH5.5 以下の培地で明らかに抗菌作用を示した。その後、イネの研究者によればイネの pH は 5.0 付近であるという。純粋に Kasugamycin を得たのち、稲汁培地の希釈法で、いもち病菌に対する阻止作用を調べると、pH5.0 では 0.76mcg/ml で阻止するのに、pH7.0 では 100mcg/ml でも明瞭な阻止作用を示さなかつた。このことはいもち病の *in vitro* のスクリーニングでは培地の pH を 5~5.5 とすべきであることを示している。このようにしてカップ法でも有効物質を定量することができるようになり、この培養液中の有効物質は陽イオン交換樹脂の吸着および活性炭クロマトグラフィーで速かに精製された。精製された Kasugamycin について石山は繰返し試験し、それが培養液中の真の有効成分であることを確認するに至つた(日本抗生物質学術協議会研究会, 1964 年 11 月発表)。

カスガマイシンは水解すると d-inositol を与え、また 2,3,4,6-tetradeoxy-2,4-diamino-D-mannose である Kasugamine を与え、更に反応途中で Kasugamine の C-4 のアミノ基にシュウ酸が結合した Kasugamycinic acid を与え、また残る C, N は Acetolysis で N-acetylformamide を与える。甘味を有し、1 種のアミノ酸糖体抗生物質である。いもち菌を強く阻止するが、他の細菌には既に述べた緑膿菌以外

強い抗菌作用を示さない。いもち病菌の場合と異なり、塩基性の抗生物質として、緑膿菌、*Pseudomonas fluorescens* などの細菌には pH 7 あるいは弱アルカリ性で強い抗菌作用を発揮する。

イネいもち菌の感染を強く防止することと、毒性が低いことはこの物質の顕著な特徴である。マウス、ラット、兎すべて LD₅₀ は 1g/kg 以上で、猿に 800mg/kg 数回注射しても肝、腎、造血臓器の機能を障害せず、犬に 300~400mg/kg の筋肉注射を 50 日続けても何等の障害がない。グッピー、金魚は 1mg/ml でも死亡しない。1mg/ml を眼に点滴しても刺激しない。人に既に 1 日 3g 注射あるいは内服が行なわれているが何等副作用がない。植物に対しても 100mcg/ml の散布はどの植物にも薬害がなく、10mcg/ml 以上でいもち病に治療的效果を発揮する。大腸菌を用いた実験では、その蛋白合成系を阻害する。

Blasticidin S と比較して Kasugamycin は人、家畜、魚、植物に薬害がなく、従つて必要とすれば高濃度を用いて強い効果を発揮させることができる。新しい物質が得られるごとにそれは古い物質より利点があつて利用されなければならない。殊に農業において、その穀物を食べる人に対する毒性ばかりでなく、これを使う人たちへの毒性で心配ないものを使うようにしなければならない。

イネ白葉枯病もいもち病について重要な研究対象とされている。B. C. G. 菌を阻止し、組織培養で HeLa 細胞を強く阻止した鈴木らが見つけた Cellocidin、即ち actylene dicarboxamide は 200mcg/ml で白葉枯病に効果を示した。筆者は吉田肉腫細胞を組織培養で阻止する物質を探して Formycin と命名した物質を分離した²³⁾。C₁₀H₁₃N₅O₄·H₂O の分子式を有し、141~142°C で融解し 252°C で分解し、酸性の PK 9.7 と塩基性の PK 4.4 を示し、紫外部吸収で 0.1 N HCl 中で 234mμ (E_{1cm}^{1%} 280), 295mμ (E_{1cm}^{1%} 340) に 0.1 N NaOH 中で 235mμ (E_{1cm}^{1%} 500), 305mμ (E_{1cm}^{1%} 260) および H₂O 中で 295mμ (E_{1cm}^{1%} 390) に最大吸収を示した。Eosine-Mercury 反応は陽性でプリン類似の構造が推定され、その作用は代謝拮抗物質とみられた。イネ白葉枯病菌 (*X. oryzae*) を比較的強く阻止したので、この物質は石山らにより白葉枯病に対する試験が行なわれた。その結果その 1.56~3.2mcg/ml は Cellocidin の 200mcg/ml と同等の効果を示した。次に Formycin の化学的研究の途中において、第二の物質 Formycin B が同じ菌の培養液中に存在するこ

とが確認され、それは抽出精製された。Formycin B は C₁₀H₁₂N₄O₅ の分子式を有し、247°C で分解し、[α]_D²⁰ は -51.5° (C 1, H₂O), 0.1N HCl 中で 221mμ (E_{1cm}^{1%} 543), 276mμ (E_{1cm}^{1%} 300), 0.1N NaOH 中で 230mμ (E_{1cm}^{1%} 643), 292mμ (E_{1cm}^{1%} 338), 水中で 219mμ (E_{1cm}^{1%} 348), 280mμ (E_{1cm}^{1%} 294) に最大吸収を示す。この物質は米原・鈴木等が別の放線菌の培養液から Formycin を抽出し、同時に得た物質 Laursin としても報告された。Formycin から Formycin B は筆者および米原らによつてみられたように脱アミノ反応で化学的にまたは酵素反応で変換される。特に筆者らがみたように *Aspergillus* から得られるアデノシン脱アミノ酵素で Formycin は Formycin B にかえられる。Formycin の *X. oryzae* 以外の抗菌力は一般に弱い、*Ps. decumbae* を 12.5mcg/ml (B は 50mcg/ml), *Piricularia oryzae* を 3.12~25mcg/ml (B は >100mcg/ml), *Pellicularia filamentosa* を 6.25mcg/ml (B は 50mcg/ml) で、*Xanthomonas oryzae* を 0.78mcg/ml (B は 2.12mcg/ml) で阻止し、また Formycin は *Mycobacterium* 607 を Kirchner 培地中で阻止したが、B には作用がみられなかつた。一般に Formycin の方が B より抗菌作用は強いようにみえるが、マウスの LD₅₀ は Formycin は 250~500mg/kg, B は 1000mg/kg で、B が毒性低く、HeLa 細胞を Formycin は 1.52mcg/ml で変性を起すが B は 1280mcg/ml で漸く変性を起し、吉田肉腫細胞を Formycin は 0.5mcg/ml で 71% 阻止したのに B は 20mcg/ml で阻止作用を示さなかつた。Formycin も Formycin B (Laursin) も 5mcg/ml 付近でストレプトマイシン 500mcg/ml に相当する防除効果をイネ白葉枯病に示し、白葉枯病にはほぼ同じ程度の作用である。両者共に 10mcg/ml で僅かな薬害が、20mcg/ml で明瞭な薬害を示す。かくして Formycin および Formycin B (Laursin) は圃場試験の価値ありと判断されるに至つた (Formycin B, Laursin は 1965 年 3 月、日本抗生物質学術協会に発表された)。

Blasticidin S 以来わが国で農業用の抗生物質の研究が盛んに行なわれるようになり、今後ますますそれはわが国の抗生物質の研究の特徴となろうとしている。この場合にも従来のスクリーニング法をそのままに適用するばかりでなく念入りにそれぞれの植物病の病理に基いてスクリーニング法を組立てるのが成功への近道であると思われる。

総 括

従来、抗生物質は抗菌作用および抗細胞作用に基いてその用途が開発されてきたが、最近 Monorden¹⁾という抗生物質に鎮静作用があることが観察され、更に Ferrimycin¹⁾という抗生物質に拮抗する Ferrioxamine¹⁾についてはそれが Fe^{+++} とキレートして毒性が少ないので過剰の体中の Fe^{+++} を除き、血液病に用いられている。既に報告されている抗生物質についても、その化学的研究と作用機転の研究が行なわれると、それから新しい種類の用途が発展するかも知れない。抗生物質の研究はその利用面と密接に結びついて発展して来たものである。抗菌性に基く利用面によつて既に多くの発展を遂げた。病理的、生化学的研究で、ある生体反応の阻止をする物質が利用される可能性が確立されれば、それに基づいて更に新しい生物活性を有する微生物生産物の領域に発展するわけである。

文 献

1. Umezawa, H. (1964). Recent Advances in Chemistry and Biochemistry of Antibiotics. Microbial Chemistry Research Foundation, 403 Kami-Osaki, Shinagawa-Ku, Tokyo, Japan (本書に文献の記されているものは本書を本文で引用した。本書の索引から各文献をひかれない。)
2. 第 10 回日本化学療法学会関東及び第 12 回日本伝染病学会関東, 東日本シンポジウム (1964). J. Antibiotics, B, 17 : 109.
3. Kaczka, E. A., Wolf, F. J., Ruthe, F. P., and Folkers, K. (1955). J. A. C. S., 77 : 6404.
4. Kawaguchi, H., Naito, T., and Tsukiura, H. (1965). J. Antibiotics, 184 : 11.
5. Hoeksema, H., Bannister, B., Birkenmeyer, R. D., Kugan, F., Magerlein, B. J., MacKellar, F. A., Schroeder, W., Slomp, G., and Herr, R. R. (1964). J. A. C. S., 86 : 4223
6. Argoudelis, A. D., Fox, J. A., Mason, D. J., and Eble, T. E. (1964). J. A. C. S., 86 : 5044.
7. Umezawa, H., Hayano, S., and Ogata, Y. (1948). Jap. Med. J., 1 : 504.
8. Maeda, K., Kosaka, H., Okami, Y., and Umezawa, H. (1953). J. Antibiotics, 6A : 140.
9. Flynn, E. H., Hinman, E. L., Caron, E. L. and Wolf, D. O. (1953). J. A. C. S., 75 : 5867.
10. Bowie, J. H., Cox, D. A., Johnson, A. W., and Thomas, G. (1964). Tetrahedron Lett., 3305; Dyer, J. R., Kellogg, C. K., Nasser R. F. and Stre etman W. E. (1965). Tetrahedron Lett., No. 10 : 585.
11. Stewart, G. T. (1964). Lancet No. 7373 : 1305.
12. Wilkinson, S., and Lowe, L. A. (1964). J. A. C. S., 4107.
13. Umezawa, H., Okami, Y., Hashimoto, T., Suhara, Y., Hamada, M., and Takeuchi, T. (1965). J. Antibiotics 18 A : 101.
14. Hamada, M., Hashimoto, T., Takahashi, T., Yokoyama, S., Miyake, M., Takeuchi, T., Okami, Y., and Umezawa, H. (1965). J. Antibiotics 18 A : 104.
15. Takeuchi, T., Ishizuka, M., Takayama, H., Kureha, K., Hamada, M., and Umezawa, H. (1965). J. Antibiotics 18 A : 107.
16. Oxford, A. E. (1939). Biochem. J. 33 : 240.
17. Umezawa, H., Takeuchi, T., and Nitta, K. (1953). J. Antibiotics 6A : 100, 6A : 147.
18. Szybalski, W. and Iyer, V. N. (1964). Federation Proceedings, 23 : 946.
19. First International Conference on Antibiotics in Agriculture, Publication 397. (1956). National Academy of Sciences-National Research Council, Washington, D. C.
20. Goldberg, H. S. (1959). Antibiotics, Their Chemistry and Non-Medical Uses. D. Van Nostrand Company, Inc. Princeton, N. J.
21. Woodbine, M. (1962). Antibiotics in Agriculture, Butterworths, London.
22. Berridge, N. G., Newton, G. G. F., and Abraham, E. P. (1952). Biochem. J., 52 : 529. Newton, G. G. F., and Abraham, E. P. (1953). Nature, 171 : 603., Cheeseman, G., and Berridge, N. (1959). Biochem. J., 71 : 815.
23. Hori, M., Ito, E., Takita, T., Koyama: G., Takeuchi, T., and Umezawa, H. (1964) J. Antibiotics, 17A : 96.