合成ペニシリンとセファロスポリン

渡辺 哲夫, 阿部 仁之助

Tetsuo WATANABE : Jinnosuke ABE

東洋釀造株式会社研究所

1929 年、イギリスの Fleming によるペニシリンの発見は、今世紀の自然科学界における最も重要な発見であるといっても過言ではない。ペニシリンは、病原微生物に対する化学療法に大きな変革をもたらし、多くの人命を救ったのみならず、これがきっかけとなって、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンなど多くの抗生物質の発見につながり、さらに天然物化学、微生物遺伝学、生化学などの急速な進展に大きく貢献してきた。しかるに、その後、ペニシリンをはじめとする抗生物質の臨床上での繁用の結果、病原微生物の耐性菌の増加をきたし、一方、1953 年をピークとして新抗生物質の発見は減少の一途をたどっており、ここに Fleming の見いだした天然ペニシリンに代わって、合成ペニシリンおよびペニシリンの類縁抗生物質である合成セファロスポリンが大きくクローズアップされてきた。

1. 合成ペニシリン、セファロスポリンとは

Fleming の見いだした天然ペニシリンは、図 1 にみられるように数種のペニシリンの混合物であり、代表的なものはよく知られているペニシリン G である。これは、工業的にはペニシリン生産菌である *Penicillium chrysogenum* の培養液に、そのアシル基に相当するフェニル酢酸を加えることにより、選択的に高い収率で生産されている。フェニル酢酸を加えないで培養すると、図 2 に示すようなペニシリンの核である 6-アミノペニシラン酸 (6-APA) が他の天然ペニシリンと同時に生

成してくる。

合成ペニシリンとは、この 6-APA に非天然系のアシ

ペニシリン G R;

ペニシリン X R; $\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$

ペニシリン N R; $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{COOH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_3-$

ペニシリン F R; $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$

ペニシリンジヒドロ.F R; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4-$

ペニシリン K R; CH₃(CH₂)₆-

セファロスポリン C

図 1 天然ペニシリン

6-アミノペニシラン酸
(6-APA)

7-アミノセファロスポラン酸
(7-ACA)

図 2 6-APA と 7-ACA

合成ペニシリン

セファロsporin

図 3 合成ペニシリンとセファロsporin

ル基を化学的に導入したものの総称で、半合成ペニシリンとも称されている。6-APA は最初、日本で村尾、加藤により発見され、その後イギリス Beecham 社の研究陣により化学構造が決定されて以来、その再アシル化により数多くの合成ペニシリンが合成されて、発表されたものだけでも数千の多きにのぼっている。工業的には、6-APA は、上記の直接発酵のほか、後に述べるような天然ペニシリンの酵素的分解法、または最近オランダの Royal Netherland 社で開発された化学的分解法によって、生産されている。

セファロsporin誘導体は、天然ペニシリンに相当するセファロsporin C*(図 1)を化学的分解法(後述)

によって、7-アミノセファロsporin酸(7-ACA)に導き、さらにその化学的再アシル化により生産されている。両者の代表的な誘導体は図 3 に示す。

天然ペニシリンおよびセファロsporin C の生合成経路は図 4 のごとくであるが、(5)の acyl transferase は、その基質特異性として、アシル基の α -位に未置換のメチレン基が必要であるとされている。したがって、合成ペニシリンのように、 α -メチレンが置換されているものは、前駆体としてそれらの酸を培養液に加えても、相当するペニシリンの生成はきわめて困難である。セファロsporin C を生産する *Cephalosporium* は、*Penicillium chrysogenum* のもつ (5), (6) の acyl transferase, penicillin acylase をもっておらず、直接発酵で 7-ACA を得ることも、また前駆体を加えて図 3

* セファロsporin C は、抗菌力が弱く抗生物質として使用されていない。

図 4 天然ペニシリンおよびセファロsporin C の合成

のような誘導体を得ることもできない。したがって、上記の合成ペニシリン、セファロsporin誘導体の生産には、化学的アシル化の過程が必須であるとされている。

2. 合成ペニシリンおよびセファロsporin誘導体の重要性

—とくに耐性菌に関連して—

合成ペニシリンおよびセファロsporinの抗生物質としての意義は、主として、1) 天然ペニシリンの耐性菌に有効である、2) 天然ペニシリンに感受性のないグラム陰性菌（大腸菌、変形菌、緑膿菌など）に有効なものがある、3) アシル基の交換により容易に新誘導体を得られる、などの点から重要であると考えられる。以下、順を追って説明してゆきたい。

図3に示したフェノキシエチルペニシリン、メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリンなどは、天然ペニシリンであるペニシリンGの耐性菌、とくに臨床きわめて重要な耐性ブドウ状球菌に非常に有効である。ブドウ状球菌は、赤痢菌、結核菌とともに年々各種の抗生物質に対する耐性菌の増加率が著しいものとして注目され、またペニシリンG高度耐性ブドウ状球菌は、同時に他の抗生物質にも耐性を示す多剤耐性菌が多い（その理由についてはまだ明らかでない）。

耐性ブドウ状球菌は、天然ペニシリンの β -ラクタムを水解して不活性化する β -lactamaseの一種であるpenicillinaseをもっているが、合成ペニシリンはこのpenicillinaseに対し非常に安定である。penicillinaseの産生がブドウ状球菌の主な耐性機構であることは、

Kirby ら^(1,2)により指摘されていたが、その後、penicillinase 産生が R 因子（薬剤耐性伝達因子）により支配されることがわかり、細菌遺伝学上重要な問題点を提起した。

R 因子は、わが国の赤痢菌研究から発見された遺伝因子で、1959 年、落合ら⁽³⁾、秋葉ら⁽⁴⁾によって、耐性が赤痢菌と大腸菌の混合培養で伝達される事実が発表されたのがその端緒である。その後、この耐性を支配する遺伝因子は菌に寄生的に存在し、菌の染色体とは別に、細胞質に存在する自己増殖性の遺伝因子であることが明らかにされ、R(resistance) 因子の名称が与えられた。新抗生物質の発見が非常に困難になってきた現在、多剤耐性菌に有効な合成ペニシリンの出現は、臨床上きわめて大きな意義をもっている。

一方、近ごろ臨床的に病巣由来の細菌中に、しだいにグラム陰性桿菌の占める割合が大きくなり、グラム陰性菌に有効な、しかも毒性、副作用の少ない新抗生物質の出現が強く望まれている（図 5 参照）。天然ペニシリンであるペニシリン G は、たしかにすぐれた抗生物質であり、まだ臨床的に広く用いられているが、グラム陰性桿菌にはほとんど作用しない。その後、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、カナマイシンなど、広範囲な抗生物質が発見されて臨床的に大

いに貢献しているが、近年、耐性ブドウ状球菌と同様に、耐性桿菌が増加の傾向を示している。図 6、7 に赤痢菌およびその他のグラム陰性桿菌の薬剤耐性パターンを示したが、陰性菌退治の主役であったストレプトマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリンの耐性菌が激増しており、しかも顕著な特徴として、サルファ剤を含めた多剤耐性の獲得が目される。図 3 にあげたアンピシリン、ヘタシリン、カーベニシリンおよびセファレキシンは、これら耐性グラム陰性桿菌に有効で、とくにアンピシリンおよびセファレキシンは、耐性赤痢菌、大腸

図 5 病巣由来グラム陰性桿菌の分離頻度 (1966, 1967)⁽⁵⁾

図 6 グラム陰性桿菌の薬剤耐性型 (1966, 1967 年分離の 1770 株の結果)⁽⁶⁾

TC：テトラサイクリン、 CP：クロラムフェニコール、
SM：ストレプトマイシン、 SA：スルホンアミド、

図 7 赤痢菌の薬剤耐性型 (1967 年分離の 1583 株の結果)⁽⁷⁾

《化学的分解法》⁽⁸⁾

図 8 6-APA の製造法

図2の6-APA または 7-ACA を素材として、アシクロリド法、酸無水物法、酸アジド法などによる再アシル化によって製造されている。図8, 9にその製造法を示す。6-APAの製造には、バクテリア、放線菌、かびなどの生産する penicillin amidase (constitutive enzyme) による酵素的分解法が用いられてきたが、最近オランダの Royal Netherland 社による化学的分解法が開発され、注目を浴びている。7-ACAは、上記 penicillin amidase に相当する cephalosporin amidase が見いだされておらず、したがって工業的には図9に示すような化学的分解法が用いられている。

ペニシリン G は前駆体を加えることにより生産性が飛躍的に増大したが、セファロスポリン C はペニシリン生成経路のイソペニシリン N に相当し、生産性はいぜんとして低い。Eli Lilly 社の研究陣は、コストの安いペニシリンから、ring expansion によるセファロスポリン核の合成を試み、図 10, 11 のごとく、ペニシリン V あるいはフタルイミドペニシリンの S オキサイ

1章で述べたごとく、図3のような合成ペニシリンおよびセファロスポリン誘導体は、直接それぞれの生産菌の培養によって製造することは困難である。したがって、

図 9 7-ACA の製造法

図 10 ペニシリン V からセファロスポリン核の合成⁽¹¹⁾

ドを酸触媒により脱水し、それぞれ 16% (図 10)、30% (図 11) の収率でみごとに成功している。さらに、Glaxo 社の研究陣⁽¹⁴⁾は、ジクロルメタン磷酸にピリジンを加え、副反応をおさえることによって 96% という

驚異的な収率を出しており、高価な合成セファロスポリンの製造法に大きな波紋をなげかけている。

最近、東洋醸造の研究陣は、合成ペニシリンの新しい製法を開発してすでに製造を開始しているが、在来の方

図 11 フタルイミドペニシリンからセファロスポリン核の合成⁽¹²⁾

法のように 6-APA を素材とせず、図 12 のごとく、ペニシリンから直接化学的アシル交換により、種々の合成ペニシリンを合成している。

以上述べたように、最近の合成ペニシリン、セファロスポリンの合成研究には多くの新しい方法が見いだされ、さらに今後の研究に期待されている。

4. 合成ペニシリン、セファロスポリンの将来

先に述べたように、ペニシリン G は元来、中範囲の抗生物質であり、グラム陰性菌にはほとんど作用しない。そこで、ペニシリン G の誘導体であるアンピシリン、ヘタシリン、カーペニシリンなどの発見は、中範囲の抗生物質からその誘導体として広範囲の抗生物質が得られる可能性を示唆し、非常に興味深い。一方、ある抗生物質の耐性菌に有効な誘導体を見いだすことはきわめて困難であるが、フェノキシエチルペニシリン、メチシリン、オキサシリンなどがペニシリン G 耐性菌に有効であることは希有な例であって、将来の耐性菌対策に大きな光明を投げている。現在、各社研究陣の新合成ペニシリン、セファロスポリンに関する研究は、広範囲の抗菌スペクトルをもつもの、および緑膿菌に有効なもののスクリーニングに集中しているようであり、最近発表された⁽¹⁵⁾ 主な新合成ペニシリン(図 13)からも、そのすう勢がうかがわれる。とくに、BRL 2288, BLP 1462, BLP

《東洋醸造法》

図 12 ペニシリン G から直接化学アシル交換による合成ペニシリンの合成

BRL 2288 (Beecham社)

BRL 2333 (Beecham社)

BLP 1488 (Bristol社)

BLP 1462 (Bristol社)

BLP 1654 (Bristol社)

Squibb社

図 13 最近発表された新合成ペニシリン⁽¹⁵⁾

1654 にみられるように、広範囲でしかも緑膿菌を目標にした物質のスクリーニングが中心になってきつつある。

広範囲な抗生物質の性質をもつ合成ペニシリン、セファロスポリンは、いずれも α -位のメチレンが荷電を有する置換基でおきかえられているが、これはおそらく、膜の透過性によるものと考えられる。しかし、緑膿菌のように、もともと β -lactamase をもっている菌に対しては、 β -lactamase に分解されない新誘導体が必要である。耐性ブドウ球菌の β -lactamase のように誘導によるものと緑膿菌の β -lactamase とは両者の性質にかなりの差異があり、今後さらに生化学的基礎研究が必要であろう。また、耐性ブドウ球菌の penicillinase やプロテウスの cephalosporinase は誘導酵素であるので、誘導をおさえる物質、または誘導剤 (inducer) にならない新合成ペニシリン、セファロスポリンの研究も重要な問題である。さらに、先に述べた R 因子の伝達阻

止、あるいは除去の可能性に関しても、地道な遺伝生化学的研究が必要であろう。臨床的には、ペニシリン、セファロスポリン投与によって細菌 L-form が形成されると、たとえ感受性菌でもこれらの抗菌作用が失われるので、蛋白質合成阻害など作用機作の異なる抗生物質の併用も考慮される必要があろう。

文 献

- 1) W. M. M. Kirby : *Science*, 99, 452 (1944).
- 2) W. M. M. Kirby : *J. Clin. Invest.*, 24, 170 (1945).
- 3) 落合国太郎, 山中敏樹, 木村勝直, 沢田 収 : 日本医事新報 (1861), 34 (1959).
- 4) 秋葉朝一郎, 小山恒太郎, 一色義人, 木村勝直, 福島敏夫 : 日本医事新報 (1886), 45 (1960).
- 5) 三橋進 : 日本伝染病学雑誌, 42, 9, 242 (1968).
- 6) 三橋進 : 日本伝染病学雑誌, 42, 9, 243 (1968).
- 7) 三橋進 : 日本伝染病学雑誌, 42, 9, 243 (1968).
- 8) 日本特許, 昭 44-27391 (1969).
- 9) R. B. Morin *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1393 (1969).
- 10) B. Fechtig *et al.* : *Helv. Chim. Acta*, 51, 1108 (1968).
- 11) R. B. Morin *et al.* : *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 1401 (1969).
- 12) D. O. Spry : *J. Am. Chem. Soc.*, 62, 5006 (1970).
- 13) ベルギー特許, 738110 (1970).
- 14) ベルギー特許, 747120 (1970).
- 15) Interscience Conference on Antimicrobiol Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology (1970).

教 官 公 募

香川大学農学部では、下記により食品学科食品衛生学助手 (1 名) を追加募集します。

応募、ならびに適任者の推薦をお願いします。

対 象 : 食品衛生学に意欲をもち、主体的に——できれば化学的手法によって——食品衛生学を研究し、かつ食品衛生学関係の学生実験が担当できる人 (ただし、今までの研究分野は問いません)。昭和 46 年 4 月に着任できる人。

提出書類 : 履歴書, 業績リスト, 主要論文の別刷
締 切 日 : 昭和 46 年 2 月 10 日

なお食品衛生学の現教官は諸岡信一教授 (微生物生産毒), 田川清勝教授 (食品保蔵) です。

提 出 先 : 香川県木田郡三木町池戸 〒 769-07
香川大学農学部長 幡 克美
電話 08789-8-1411