

# 理化学研究所 ニュース

Oct. 1985

No. 82

## イオノフォア抗生物質カチオノマイシンの研究

鶏のコクシジウム病は、腸管内壁の細胞に侵入寄生するエイメリア原虫の感染によってもたらされる病害である。この病原体は細胞から細胞へと無性生殖と有性生殖をくり返して増殖するが、有性生殖によってできるオーシストと呼ばれる胞子は、排泄物を通じて急速に個体から個体へと感染し、下痢、血便の症状と共に発育障害を起し、しばしば死に至らしめる。特に近代養鶏産業の発達と共に、この病気による経済的損失は世界的に甚大なものとなっている。もちろん、この病気に対する薬剤は以前よりいろいろなものが開発されており、最近では耐性の問題から従来使用されていた合成薬剤に代ってモネンシン、サリノマイシン等の抗生物質が使用されている。しかし、毒性のための使用上の制限、更には耐性菌の出現等のために、新しい薬剤の開発が待望されている。

さて、ペニシリンの発見に始まり、現在数千といわれる抗生物質が知られているが、新しい抗生物質を見いだすための一つの重要な要素は、新し

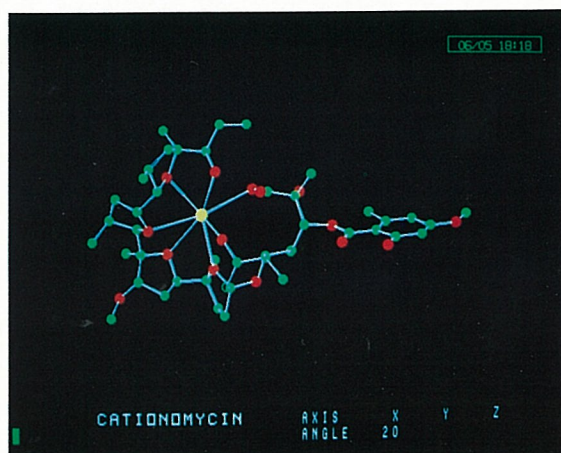
い微生物を探し出すことである。現在、我々が自然界より分離培養し得る微生物の種類は微生物の総数の10%程度といわれ、新しい分離法、培養法の導入によって新しい微生物資源を見いだすことは非常に重要である。カチオノマイシンの生産菌はマクチノマジュラという、いわゆる少数属放線菌に属する。この属に入る種はまだ20種しか報告されていない。カチオノマイシンの生産菌は、非常に生育速度が遅いために通常の分離法では検出し得ないが、一昨年停年退職された中村豪岩さん（現在雪印乳業に勤務）が独特な方法で分離培養に成功した。この方面のエキスパートである培養生物部の清野さんに相談しながら分類上の検討を行ったところ新種であることがわかり、アクチノマジュラ・アズリア(*Actinomadura azurea*)と命名した。この名前は、この菌の特徴的なあざやかな青色色素にちなんでつけられた(写真1)。中村さんは56年度の奨励研究費をこのテーマで受けることが出来て、積極的に基礎研究を進めること

が出来た。



さて、この珍しい菌はグリセリン、オートミールを主成分とする液体培地で長時間培養すると多剤耐性ブドウ球菌を含むグラム陽性菌、抗酸性菌に対して抗菌活性を示すので、有効物質の単離を行った。通常こういった抗菌スペクトルでは、既知物質に一致する可能性が高いので単離の対象にしないのであるが、この場合はやはり菌が珍しいことで単離に踏み切った。活性物質は脂溶性で、培養液及び菌体のアセトン抽出物中に存在するので、酢酸エチルで抽出した後、シリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して純粋なナトリウム塩の結晶として単離することに成功した。この物質は塩であるにもかかわらず強い脂溶性を示すことから、イオノフォア抗生物質であることが推定され、特徴ある紫外吸収スペクトルから新しい物質であることがすぐにわかった。イオノフォア (ionophore) とは適当な訳語が見つからないが、“イオンをささえるもの”を意味する。これは化学構造の解析によりはっきりと示された。化学構造の決定は結晶解析に適したよい結晶を得るためにイオンの種類をいろいろに変えて試した結果、タリウム塩が最も良いことがわかり、X線解析室の小林さんの努力で解析に成功した。最初、あまり奇妙な構造だったので、桜井さんが、これはどこか間違っていると首をかきあげていたのを思い出す。写真2は解析室のパソコンに描かせたもの

で、分子全体がおたまじゃくしのような形をしており、環状構造をとる頭の部分にタリウムイオン (黄)が包み込まれている様子がよくわかる。エーテル結合、水酸基、カルボキシル基の合計7個の酸素(赤)が内側を向いて丁度うまく金属イオンに配位しており、分子の外側は疎水性のグループに覆われている。このため、塩であるにもかかわらず分子は極端な脂溶性を示す。このように、この分子は陽イオン (カチオン) のイオノフォアであることからカチオノマイシン (Cationomycin) と呼ぶことにした。



カチオノマイシンは一価の陽イオンに対して選択性を有し、 $K^+ > NH_4^+ > Rb^+ > Na^+ > Cs^+ > Li^+$  の順に親和性を示すが、これはイオン半径と密接な関係がある。カチオノマイシンの特徴であるおたまじゃくしの尾にあたる芳香環の側鎖部分は、このイオンの選択性には影響しないが、四塩化炭素のような有機溶剤層中の輸送性には大きな影響を与える。つまりこの尾を切ってしまうと輸送性が大巾にダウンする。

さて、このようにカチオノマイシンは構造的にいわゆるポリエーテル型のイオノフォア抗生物質に属するが、芳香族の側鎖をもって従来の同系列の物質に見られない特徴をもつことがわかったので、早速生物活性の評価に入った。その結果、鶏のコクシジウム、特に急性猛毒と言われるエイメリア・テネラ (*Eimeria tenella*) という病原虫に対して強い抗原虫作用を示すこと、更に従来の薬

剤に比較して著しく低毒性であることがわかった。従来使用されているサリノマイシンやモネンシンでは有効濃度と毒性濃度の差が狭く、ぎりぎりの濃度で用いられるので使用上の制約や問題があった。この結果は中村さんによって、1982年マイアミで行われたアメリカ微生物学会主催の I C A A C (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy) で発表され、多くの反響を呼んだ。このような生物活性の発現は、先程のイオンとの親和性や輸送性と密接に関係している。細胞の生育に必須のカリウムやナトリウムイオンの濃度は、細胞膜上のチャンネル機構によって精妙にコントロールされているが、カチオノマイシンは、これらのイオンの脂質二重層よりなる細胞膜透過性を大巾に変えることによって、その生物活性を発現するものと考えられる。原虫に比べて宿主である動物に対する毒性が低いのは従来のものに見られぬ特徴であるが、このような選択毒性がどこから生まれるのかは今後の研究課題であるが、側鎖の芳香族部分の構造がその鍵を握っているものと予想される。従って今後の構造改変もその線で進めたいと思っている。

57年度の理研の試作費によって十数グラムの試作品をつくることが出来、国内で科研製薬を中心に抗コクシジウム試験、毒性評価試験を実施することが出来た。この結果、一昨年同社との間に技術指導契約が成立し、現在では科研製薬で数百グラムの試作が行われている。その後、世界各国の企業から引き合いが殺到し、現在主要7社にしばって活性の評価を実施している段階である。注目されるのは鶏のコクシジウム病だけでなく、家畜の飼料効率の改善にも有効な結果が得られているとのことである。

試作費について、単年度ではあったが58年度の理研の工業化研究費を受けることが出来、これによって活性の上昇や生産性の向上を目的とした化学的誘導体の研究や生合成の研究、更には生産菌の育種の基礎研究を行うことが出来た。当時特別研究生だった生方君によって行われた生合成の研究では、実際に生産性の向上や生合成的誘導体の調製に至るような成果は得られなかったが、酢酸、プロピオン酸、メチオニン等から精妙な生体

内コントロールによってつくられる基礎的な生合成経路を明らかにすることが出来た。また、化学的に側鎖の入れ替えを行うルートを開くことも出来た。育種の面では新たに研究員補として研究室に加わった長田君がプロトプラストの生成及び再生に成功して、変異株の育成に大いに貢献してくれた。前にも述べたように、生産菌であるアクチノマジユラ・アズレアは生育が遅いだけではなく、殆んど胞子の形成が起こらないために一個一個の細胞を切り離すことが出来ず、したがって従来の変異株技術によっても殆んど効果を上げることが出来なかったが、プロトプラスト再生の成功によって菌株改良の道が開けた。科研製薬では、現在原株の数十倍の生産能力を獲得したものが得られているが、実用化のためには更に数倍の力価上昇が必要ということである。このために同君は今、この解決に向けて細胞融合の技術開発を試みている。この他、この研究は理研ライフサイエンス研究(新微生物利用技術)によっても支持され、“細胞表層の機能の制御物質の研究”で、この物質の構造と作用に関する研究を進めることが出来た。我々は今では作用面から、この種の物質を選択的に見いだす方法を開発することに成功している。

以上のようにこの研究は、研究所の研究費面での支持と企業の協力によってここまで進めることが出来た。やはり人間の生活に役立つような研究をしたいというのが我々の偽らざる気持ちであり、同時にそういった研究は基礎的な研究の積み上げを背景にして、初めて可能であり、またその研究から新たな基礎研究のシーズを見いだすことが出来るというのが実感である。まだ実用化された訳でもないのに、この4月、科学技術庁長官賞を受けることになって、いささか面映ゆい感もないではないが、これも研究室全員の名誉だと皆で受けとめている。

抗生物質研究室主任研究員 磯野 清

## 新主任研究員紹介



中川 威 男

(変形工学研究室)

私がかつて理研に籍を置いていたのは昭和42年から3年間です。駒込に通うこと一年余りで和光市に引越すことになりましたが、当時としてはとびきり上等でピカピカの研究室が与えられ、大いに意気に燃えていたものでした。今回は思いがけずかつての古巣へ舞い戻ることとなりましたが、建物は少々薄汚れてはいるものの植木は立派に成長し、研究所らしい落ち着いた雰囲気をかもし出しており、懐かしさでいっぱいです。何より気心の知れた昔の研究仲間のほとんどが健在で、これから一緒に頑張ると下さると思うと頼もしい限りです。

六本木にある東大の生産技術研究所の先端素材開発研究センターが本務で、理研が兼務ということで毎日こちらに通えないのが残念です。今のところ週一日の割合でこちらに来ていますが、六本木での戦場のような毎日の生活に比べると、電話も少なく来客もない研究生活はまさに研究者の天国のようです。このような貴重な研究の時間を有効に活用したいと願うと同時に、のんびりムードに浸っていないでいずれはエンジンを全開したいものと思っています。

現理事の吉田前主任研究員と当時一緒になって考え出しました「変形工学」研究室の名称を改めることがまず私の初仕事になるでしょう。メンバーは古くとも、新しい研究室へ発展・変身をはかることが私共の研究室の責務と考えています。着任と同時に前主任研究員より大河内正敏先生が使用されていたという古い事務机をいただきましたが、この由緒ある机と伝統に恥じないためにも大いに研究を発展させたいものと考えています。



谷 口 維 紹

(真核生物研究室)

私は和歌山の田舎で育ちましたので、小さい頃から生物と接する機会が多く、生物学に対する興味がふくらんで現在の分野に入ることを決心したのは高校時代でした。大学を出た後、見聞を広める目的でヨーロッパに出かけたのですが、ふとしたきっかけでチューリッヒ大学のワイスマン教授の所で5年程勉強する機会を得、分子生物学を専門とするようになった訳です。その後は癌研究会癌研究所でインターフェロン、インターロイキンなどの遺伝子のクローニングを行うと共に、これらの遺伝子の発現に関する研究を行って来ました。昨年からは大阪大学細胞工学センターにも勤めております。

理研でこの度新しくスタートしました真核生物研究室ですが、現代の分子生物学の大きな課題であります真核生物細胞における遺伝情報の発現制御機構の解明を分子レベルで解析することに焦点を当てて行きたいと思います。また細胞増殖の機構を明らかにすることも、近年増殖因子やその受容体の構造が徐々に明らかになるにつれ、進んできました。今後分子生物学的手法を駆使してこの問題にとり組むことも大切であると思っております。

## 沙漠研究所を訪ねて

この5月21日から6月3日まで、中根副理事長ご夫妻、千葉研究業務部次長らと一緒に筆者は北京、ウルムチ、トルハン、上海、杭州と中国各地を巡る機会を得た。それらの都市にある中国科学院および化工部の付属研究施設を視察し、多くの研究者らと忌憚のない意見の交換を行ってきた。紙数の都合もあるので、ここでは筆者の印象がとくに深かったウルムチ、トルハン両市、および新疆生物土壤沙漠研究所（以下「沙漠研」と略します）について紹介させて頂く。

5月26日、北京市での視察を十分堪能したわれわれ一行は、朝早くウルムチへ飛んだ。緑の大地は間もなく視界から去り、茫漠とした曠野が眼下に続いた。4時間ほどで急にあおおとした木立が見え出した。ウルムチ空港であった。日曜日ということもあって街は人また人でごったがえしていた。ここで筆者ははじめて漢詩で歌われている紫髯緑眼の胡人を見た。ウイグル族の人達である。バザールで彼らは絨氈、装飾品、スカーフなどを商いしていた。聞けば、この市にはウイグル族、漢族の他に蒙古族、ハザック族、回族など13の民族が住んでいるという。

ウルムチ市は新疆ウイグル自治区の首都だけあって人口百万を越え、この自治区の政治・経済・文化の中心である。シルクロードの一つのオアシス程度の前知識しか持っていなかった筆者には、前段で述べたように市の盛況ぶりに驚かされた。ウルムチとは、ウイグル語で「緑の牧場」という意味だそうである。たしかにポプラの街路樹とそれに沿って小川が流れている市の景色は、「緑の牧場」にふさわしかった。われわれの宿舎は市のはずれの新緑に燃えた林の中であって、朝には小鳥たちののどかな囀りを聞くことができた。この辺りもまたゴビ（砂礫）の上に人工的に建設

されたものであることは直ちにわかった。林の中に水路が規則正しく敷かれ、一定周期で放水されているからである。

沙漠研はこのウルムチ市にある。1961年に設立され、夏訓誠所長以下現在所員総数が227人、うち研究者数が175人であるという。微生物、動物、植物、土壌、沙漠の5研究室と共同利用施設、および5か所の地方ステーションから構成されている。研究所の使命は、極めて明確であって、それらは主として、

- ①中国内陸部乾旱地域における土壌・沙漠の特徴、成因およびその変遷過程の解明
- ②生態系の保護対策の検討
- ③風・砂・礫・アルカリ性土壌などの不利な自然条件の改造・改善対策の検討

などである。これらの研究成果に基づいて、工業、農・牧畜業の近代化のために科学的根拠を提供することを沙漠研は目標としている。

1961年以来、沙漠研は新疆草原を資源調査し、大規模改良利用、新疆薬用植物（例えば甘草）の資源調査および利用、アルカリ土壌の大規模総合改善対策、大規模な防風・固砂試験、石油発酵微生物のスクリーニングなど多大な成果を収めてきた。

われわれがこの沙漠研に興味を持ったのは、上記のような所のアクティビティを核化学研究室に来ていた黄子蔚さんから聴いたからである。黄さんはまた、タクラマカン沙漠（ウイグル語で「生きては戻れぬ死の沙漠」の意味）辺縁にあるオアシスを拠点にして、営々と農場を開拓されておられる夏所長に会うことをわれわれに熱心に勧めてくれた。そのような経緯もあって、われわれはトルハンにある実験農場を見学することを中国科学院に申し込んだわけである。

トルハン市はウルムチ市から東南へ170km下ったところにある。「下った」と述べた理由は、トルハン市は現に、海拔0mの中国で一番低い盆地（トルハン盆地）にあるからである。われわれは、二台の車に分乗してシルクロード（詳しくは天山北路）をひたすら走った。途中、巨大な天山山脈を南と北に分け、タリム盆地（トルハン盆地はこの一部分である。そのほとんどがタクラマカ

ン沙漠で占められている)へ通ずるダバン峠を越した。かつて幾多の異民族がラクダを率い、馬を走らせて往来した峠でもある。この峠はまた、風の入口とも言われ、明治の末にここを通過した橋端超は、「車馬をも吹き倒す烈風に見舞われた」と記録している。

ダバン峠を過ぎるとそれまで覆っていた雲がうそのように無くなり、まさに「天は蒼蒼、野は茫茫」という形容がぴったりしたゴビの原へ出た。太陽がぎらぎら照り輝き、砂塵と熱風がひどく、車の窓をあけることもできなかった。トルハン市の中心地にある宿舎に着いたとたんに暑さのためか、われわれが乗っていた車のタイヤがパンクしてしまった。5月というのに気温は40℃を記録していた。実際、トルハン盆地は中国で一番暑い所で、夏の最高気温は47℃を超え、地表温度が70℃に達するそうである。年間雨量が10数mmに対し、蒸発水量は3,000mmを超すそうだ。まさに、「火州」である。

宿舎でひと休みしたあと、夏先生は、われわれを歴史に名高い高昌国の城址、アスタナ古墳群、火焰山の麓にあるベゼクリクの千沸洞に案内してくれた。これらの遺跡の印象記を書けば長くなるが、一言でいえば、実にあっけらかんとしたたずまいなのである。漢族と異民族との間の血なまぐさい歴史上の事件がたくさんあったにもかかわらず、そんな人間的な情緒も微塵も残されていないのである。

翌日われわれは、沙漠研の実験農場に案内された。これが沙漠に住み、自然と戦っている民の姿かと感服することしきりであった。とくに筆者は、カレーズ（アラブ諸国ではカナート）と呼ばれる地下水路の土木技術に眼を見はった。カレーズは、周辺の高地帯に母井戸を掘り、そこからオアシスまで30～50メートルおきに堅穴を掘り、これらの坑底をトンネルで結び、なだらかな傾斜で水を引いて来る地下水道である。カレーズの出口を写真1に示す。とうとう流れ出る清涼な水を口にふくむとにがかった。相当塩分濃度が高いと感じた。

夏所長らは、百数十種類の植物を世界各地の荒野からとり寄せ、それらの中からこのトルハン地

区の気候、風土に耐えるものを7種類選び出した。それらの植物群で流砂をとめ、土地を固め、最後にポプラのような大木を植えて防砂林、防風林をつくった。防風林の内側は青々とした麦畑が広がっていた。「研究はやはり人だな」と中根副理事長は夏所長を見やりながら言われた。写真2



写真1 カレーズ（地下水路）の出口



写真2 トルハンにある沙漠研究所の実験農場

は、この農園の入口で撮影したものである。ここだけはポプラの並木がずっと続く「緑州」であった。夏先生をはじめ沙漠研の人達が万里の長城ではなく、緑の長城を一日も早く完成することを筆者は願った。

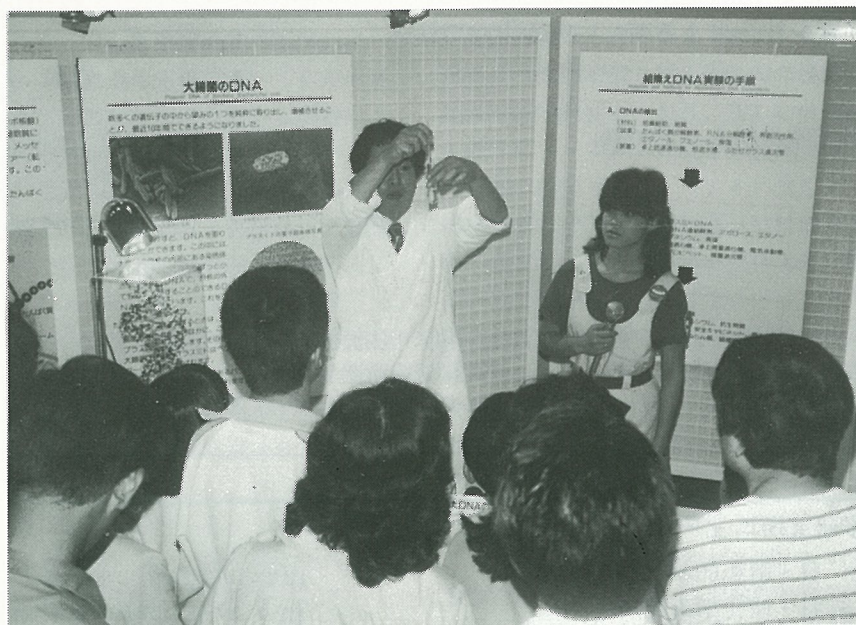
むかし読んだ小田 実の随筆の中にこういう一節があった。「眼からウロコが落ちることがなければ、旅に出かけることもない。」今回の中国行

は、とくにウルムチ・トルハン行は、筆者にとってはまさしく小田 実の言った旅行であった。最後に夏所長、黄子蔚氏をはじめ沙漠研の方々、中国科学院および化工部の方々、通訳の労をとられた王晓鳴氏、邱華盛氏ら、さらに中国科学院と実に根気よく交渉してくれた理研国際協力課の皆様に満腔の謝意を表わしたい。

化学工学研究室 主任研究員 遠藤 勲

## 遺伝子を見る

理化学研究所では、国際科学技術博覧会の会期中に、つくばエキスポセンターにおいて、「遺伝子を見る」というタイトルのもとに、組換えDNA研究関係の展示と、実験のデモンストレーションを行い、多くの入場者の関心を呼びました。



## 理化学研究所第8回科学講演会

—— 未来の材料を目指して ——

日 時 : 昭和60年10月25日(金)

13時開場, 18時閉会

場 所 : 九州厚生年金会館 2階会議室(玄海の間)

北九州市小倉北区大手町12-3 Tel. 093-592-5401

後 援 : 科学技術庁, 福岡県, 北九州市, 北九州商工会議所

協 賛 : 関連学協会

入 場 : 無 料

### プ ロ グ ラ ム

レーザー科学とその応用の新しい動向	半導体工学研究室 主任研究員 豊田 浩一
ハイブリッド材料の開発研究	生体高分子物理研究室 主任研究員 雀部 博之
イオン注入による新しい表面表層の創成	ビーム解析室 研究員 岩木 正哉
機能性材料としての鍍	新日本製鉄㈱第1技術研究所 特別基礎第3研究センター 所 長 村田 朋美

問合せ先 〒351-01 埼玉県和光市広沢2-1  
理化学研究所開発調査室  
Tel. 0484-62-1111 内線 2362, 2302, 2304

理化学研究所ニュース No. 82, Oct. 1985

発 行 日・昭和60年10月7日

編 集 発 行・理化学研究所

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (0484) - 62 - 1111 (代表)

編集責任者・中根良平

問合せ先・開発調査室(内線 2304)