

# RIKEN ニュース

理化学研究所

## トウトマイシン 日中共同研究の産物、変构霉素

中国におけるアブラナ菌核病の特効薬として期待された中国産新抗生物質トウトマイシン（変构霉素）は、いま動物細胞の増殖や運動機能の制御に関与する蛋白脱リン酸化酵素の特異的阻害剤として生命科学の基礎研究分野で注目されている。

私が主任研究員を拝命してまだ間もない頃、国際協力事業団から電話の問い合わせがあった。「中国の上海市農業研究所から、研修の希望者がいる。受け入れてもらえるか」というものだった。私はとっさにOKの返事をした。当時主任研究員会議の人員枠配分はまことに厳しく、主任研究員になっても、何年間も1人の枠ももらえない時だったから、猫の手も借りたい思いだったし、今でこそ国際化の理研であるが、当時は中国人の留学生もまだ珍しい頃であった。こうして昭和56年の11月、沈寅初氏が来日した。

農業用抗生物質の研究は日本が世界をリードしていることは云うまでもないが、世界一の人口をもつ農業国中国でも農業用の抗生物質に対する関心は極めて高いことを、この時沈さんの口から初めて知った。彼自身は稲の紋枯病に有効なバリダ

マイシンを中国で独自に開発、実用化し、国から表彰を受けた経歴の持ち主だった。しかし、新しい化合物を単離同定する技術レベルは中国では低く、彼は農業用抗生物質の先進国、日本から先端の技術を学ぶために来日したのだった。そして農業用抗生物質ポリオキシシン（中国名を多気黴素という）のふるさと理研に来る機会を得たことを非常に喜んでいた。私は後日、彼の指導で出来た浙江省桐廬にあるバリダマイシンの生産工場を見学する機会を得たが、そこでは放線菌の培養液を直接濃縮し瓶詰して製品とするものであった（図1）。

沈さんは1年間の滞在中に私の研究室で中国で遅れている抗生物質の単離・同定の技術研修を行ったが、最後の3ヶ月位を微生物薬理研究室で生物検定法の習得に当てることを希望した。これより先当時同研究室の主任研究員であった見里先生



図1 中国浙江省桐廬にあるバリダマイシン生産工場場で野積みされているガラス瓶。培養液の濃縮液はこの瓶に入れ、製品として積み出される。

は、科学技術庁振興調整費、「熱帯、亜熱帯の微生物、植物の総合的な開発利用技術」を企画しておられ、そのパートナーとして沈さんの属する上海市農業研究所を選ぶことを思いつかれた。亜熱帯に属する中国の土壤に生息する微生物より農業用に役立つ抗生物質を見出そうという国際共同研究である。

中国側の意志決定の遅さは現在でも少しも変わらないが、当時の私達にとってこれは一種のカルチャーショックであった。第1年目が終わろうとするのに音沙汰のない中国にしびれを切らして昭和57年の3月末上海5日間という旅行社のツアーによって強引に人民服一色の上海を訪れた。私は研究者との討論を期待していたのだが、そこで私共を待っていたのは、化学工業部（北京にある上部機構）のお役人達が殆んどであり、討論の対称は研究の方法ではなく成果の取り扱いと学習目的の短期留学が中心であった。そんな訳で理研との共同研究の実施協定の調印が行われ、やっと中国産の放線菌が持ち込まれて研究がスタートしたのは、3年間の振興調整費の研究期間の最終年であった。それでも今日までこの共同研究を継続してこれたのは、見里先生の指導力によるものであったと思う。見里先生の中国に対する情熱と信頼は、何故か誠に深いものがあり、それで中国と日本の間をとりもって来られた。また終始援助を惜しまな

った科研製薬株の貢献も大きい。私も中国とのお付き合いのペースというものを身に滲みて学んだので以後はそれ程焦らなくなった。

上海市農業研究所での土壤放線菌の農業活性のスクリーニング方法は“盆栽試験”と呼ばれ、鉢植えの植物に微生物の培養液を噴霧し、それに病原菌を接種し、発病度をみるもので、我々がポットテストと呼んでいるものに近い。これは医薬で云えば動物試験に担当するもので、手間はかかるが最も実用面に近いアッセイ法である。我々の共同研究がスタートする10年以上も前から、この方法でスクリーニングを行い、活性を示す何十株かの菌株を持っていたが、精製技術が十分でないために化学的な解明が遅れていた。アルボペプチンは日中共同研究の成果第1号としてこうした中国産の放線菌の一株 *Streptomyces albofaciens* の培養物より単離された。特殊な脂肪酸をもつペプチド化合物で、植物病原性糸状菌に抗菌作用を示し、特に稲の紋枯病に良い防除効果を示したが、残念ながら効果が十分でなくまだ実用に至っていない。見里先生は中国産の菌がつくるのだからパンダマイシンと命名しようと言われるので、私は内心困っていたが、そのうち実用になったら商品名にしようと言って下さったのでほっとした。

トウトマイシンもこうした中国手持ちの菌株のつくる物質の1つである。よく知られるように中国料理ではナタネ油を多量に使うからアブラナは重要な作物の1つである。そして *Sclerotinia sclerotium* という糸状菌の寄生によって起こる菌核病は重要な病害であり、これに有効な薬剤は少ない。図2に中国で行われた圃場試験の写真を示すが、粗製のトウトマイシンはこの病害に優れた防除効果を示したのだった。昭和60年、成杏春氏がこの生産菌（後に *Streptomyces spiroverticillutus* と同定）を携えて来日し、早速、抽出精製にとりかかり、程なく純粋な白色粉末として単離することに成功した。この物質は中性溶液中で二種の平衡混合物として存在し、これを互変異性(tautomerism)によるものと考えトウトマイシン(tautomycin)と命名した。中国語ではこれを 变构霉素と

呼ぶ。後に構造が解明されてからこれは互変異性ではなく無水マレイン酸の開閉環によるものであることが判った。微生物薬理研究室（山口主任研究員）でのポット試験ではトウトマイシンは6ppmという低濃度でキウリ菌核病を防除した。成さんは又別の放線菌のつくる似た活性をもつ物質も単



図2 中国で行われたトウトマイシンのアブラナ菌核病圃場試験。写真上、対照区。写真下、トウトマイシン処理区（粗製だが約100ppmの濃度と推定される）。

離して、これにはトウトマイセチン (tautomycetin) という名前をつけた。

成さんは昭和63年末2度目の来日で、生方研究員と共に化学分解、スペクトル解析、生合成的手法を駆使してこれらの化学構造を解明することに成功した。トウトマイシンは図3に示すように分子の左半分にジアルキルマレイン酸無水物の環構造を持ち、生合成的にポリケタイドと呼ばれる右半分の部分とエステル結合をしており、従来にはみられない新しいタイプの抗生物質と云うことが出来る。成さんはこの研究で東京大学から学位を授与され今は米国にいる。

さて、当研究室では農薬活性物質に限らず、必ずしも実用にこだわることなく幅広く、生物活性を追っている。それは微生物のつくる多彩な二次代謝産物があるの特異な生物作用の故にしばしば生命現象の分子レベルでの解明に有力なプローブ（探索子）となり得るからである。

プロテインキナーゼCは動物の細胞が細胞表面の受容体で外からのシグナルを受けた後この情報を細胞の中の種々の器官へ伝達する上で鍵となる重要な働きをする蛋白リン酸化酵素として神戸大学の西塚博士らによって見出された。又、発癌プロモーターとして重要なフォルボールエステルやテレオシジンはこの酵素の活性化を促すジグリセリドの強力なアゴニストとしてこの酵素を活性化することが知られている。私達はヒト白血病細胞K562の特異な形態変化の誘導とプロテインキナーゼCの活性化に相関のあるらしいことを見出し、

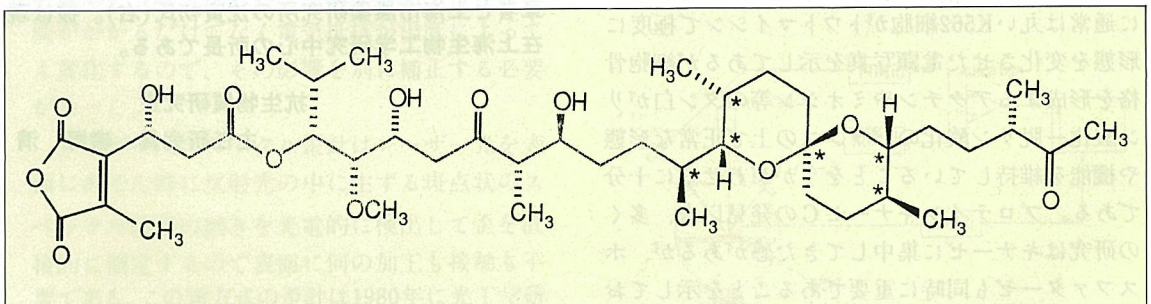


図3 トウトマイシンの化学構造  
\*は相対配位を示す。

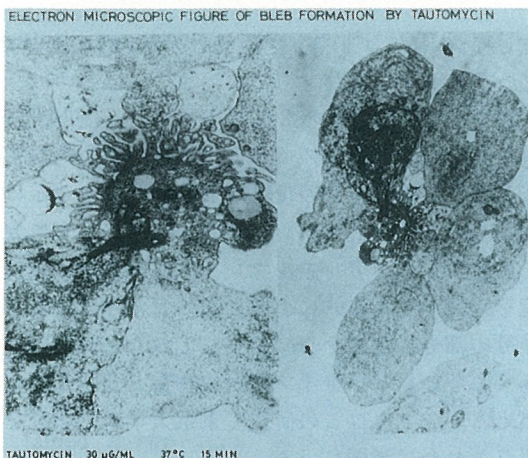


図4 トウトマイシンによるヒト白血病細胞K562の形態異常の電子顕微鏡写真。

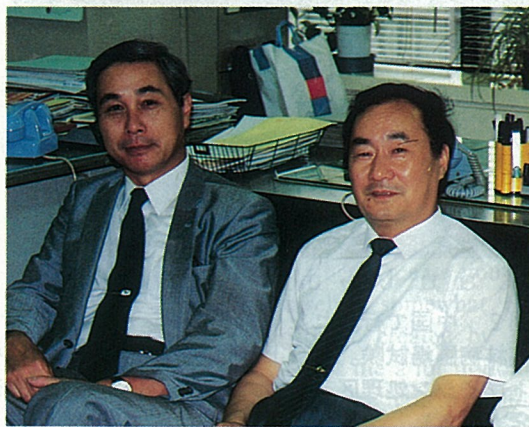
もともと丸い細胞は分葉化しその一つに核が偏在しており(写真右)、中心部に細胞内諸器管が押し込められている(写真左)。

(東京大学応用微生物研究所 日下教授提供)

これを使って発癌プロモーターの拮抗物質を見出す研究を行っていたが、トウトマイシンをこの細胞に与えると、フォルボールエステルと同じような形態変化を誘導することを見出した。最初私たちはトウトマイシンはプロテインキナーゼCを活性化すると考え実験を進めたが、実はトウトマイシンの作用はプロテインホスファターゼ(蛋白脱リン酸化酵素)の阻害であることが国立がんセンター藤木博士の協力で明らかにすることが出来た。蛋白の脱リン酸化の阻害は、リン酸化タン白の増大をもたらし、細胞レベルでは蛋白のリン酸化酵素の活性化と似た状況をもたらす訳である。図4に通常は丸いK562細胞がトウトマイシンで極度に形態を変化させた電顕写真を示してあるが細胞骨格を形成するアクチンやミオシン等のタン白がリン酸化-脱リン酸化のバランスの上で正常な形態や機能を維持していることをうかがわせるに十分である。プロテインキナーゼCの発見以来、多くの研究はキナーゼに集中してきた感があるが、ホスファターゼも同時に重要であることを示しており、今後遅れているホスファターゼによる調節機能の研究に有効なプローブとなるであろう事を期

待している。既に国の内外で発癌のプロモーション、平滑筋の収縮、ゾウリムシの繊毛の運動の研究等に利用されて反響を呼んでいる。私達もあわてて細胞の形態変化とホスファターゼ阻害に関する報文を日本学士院紀要(Proc. Jap. Acad. 66B, 209, 1990)に速報した。早くも海外の試薬メーカーから開発の問い合わせもあり、近い将来には世界中の研究者によって使われるようになるであろう。

こんな訳で日中の共同研究で生まれたトウトマイシンは本来の目的であった農薬としての利用は難しい状況となり、中国側では大変落胆しているようである。しかしトウトマイシンが、生命現象の機微を探るプローブとしての役割を担う事になればこれはもっと重要なことではないだろうか。基礎研究の芽は意外なところにあるものだとつくづく思う。大切なのはその芽を見出す我々の目ではないだろうか。



筆者と上海市農業研究所の沈寅初氏(右)。彼は現在上海生物工程研究中心の所長である。

抗生物質研究室

主任研究員 磯野 清

## ——科学技術週間行事のご案内——

### 理研一般公開

和光本所 研究室公開、講演、技術相談

日時：4月18日(木)午前10時～午後4時

一般向け講演：「エレクトロニクスの挑戦」

(午前)

青柳主任研究員

「脳の不思議」

伊藤グループディレクター

専門向け講演：「生細胞は遺伝文字の並び変え

(午後)

を行う」 柴田主任研究員

「切削と研削はどこまで進むか」

—ある塑性加工屋の挑戦—

中川主任研究員

☎0484-62-1111 内線2243

ライフサイエンス筑波研究センター 講演2題

日時：4月18日(木)午前10時～午後4時

☎0298-36-9111

### サイエンスNOW'91

(展示会Technology Japan '91)

日時：4月10日(水)～4月13日(土)

午前10時～午後4時30分

会場：東京国際見本市会場(晴海)

先端技術開発部門など300社以上が出展し、一角には科学技術庁関係の研究機関が研究成果等を展示します。

理研コーナーでは8点の最新の研究成果を、パネル・実物などで紹介します。

☎0484-62-1111 内線2744

東京駅より無料バス。浜松町・芝浦から水上バスも快適。

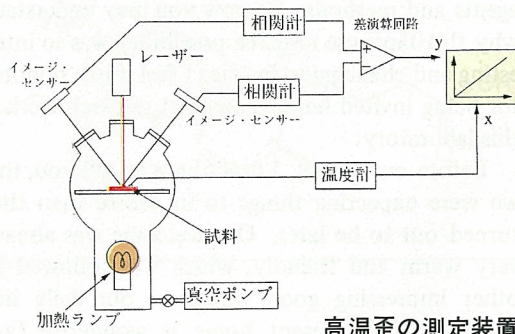
### スポットニュース

## 表面に触れずに瞬時に歪を測る レーザー・スペックル歪計

種々の材料や機械部品に力や熱を加えたり、表面の各部が伸び縮みする。この伸び縮みの割合を歪という。かけた力や温度変化に対する歪の変化は、材料や機械部品の強度の評価に重要である。歪の測定には抵抗線歪ゲージを表面に貼り付け、その電気抵抗の変化を検出する方法が従来から良く使われているが、貼り付けに手間がかかるだけでなく電気抵抗が温度によっても変化するので、その影響を別に補正する必要があった。

レーザー・スペックル歪計はレーザー光を表面にあてた時に反射光の中に生ずる斑点状のスペックル模様の動きを光電的に検出して歪を直接的に測定するので表面に何の加工も接触も不要である。この新方式の歪計は1980年に光工学研究室で発明され、光学系は簡単なので主にエレクトロニクスの進歩を取り込んで多くの改良が加え

られ、昨年製品化(浜松ホトニクス)した。今回、抵抗線歪ゲージで特に問題のあった、高温歪の測定装置を製作した。試料を真空槽の中に入れて、表面の酸化や空気のじょう乱を抑えて、精度を確保している。径数mm以下の小さな試料で金属や高分子、セラミックスの熱膨張係数が $10^{-5}$ の感度で測定できる。最高温度は現在の赤外線加熱を用いる装置で $1200^{\circ}\text{C}$ であるが、 $2000^{\circ}\text{C}$ 程度までは問題なく測定できると予想される。



高温歪の測定装置

## DOUBLE MISSION, DOUBLE CHANCE

Dr. Adrien FONAGY

Plant Protection Institute of the Hung. Acad. Sci.  
Budapest, Hungary

It has been always one of our dreams to come to Japan. The possibility came suddenly and unexpectedly . . . , and we (my husband and me) didn't hesitate a minute. With the kind recommendation of my host researcher, Dr. T. Mitsui I obtained a two years' STA JISTEC postdoctoral fellowship and we arrived to Japan on the last days of fiscal year 1989 (i.e. in March '90). For me — being a biologist — it is an outstanding opportunity to work here, in the field of Insect Physiology which, let's say, is my specialization. You'll never believe, but I study insect endocrinology, biochemistry, or more precisely I work with insect peptide hormones; at present I'm investigating the mode of action of a hormone which is responsible for pheromone (sexual attractant material) production in female moths. Have you ever thought of the fact that insects tend to have almost equally as complex endocrinological system as for example the vertebrates do? To tell you the truth they have! The study of mode of action of isolated, identified insect neuropeptides is a relatively new and promising field and not at all surprisingly the Japanese insect endocrinological research works are well advanced and well known all over the world. Such (fundamental and basic) endocrinological studies always tend to serve some future goals as for example to find environmentally sound, specific, well targeted insect control agents and methods. So now you may understand why this Japanese research possibility was so interesting and challenging for me. I feel much honored for being invited here to conduct research work in this laboratory.

Before our arrival, I don't have to tell you, that we were expecting things to be worse than they turned out to be later. Our welcome was already very warm and friendly, which was followed by other impressing good things in our daily life. Primarily, our present home is wonderful (and

fully equipped) and very comfortable (except for the chilly winter days) and secondly, you can enjoy your free time (if you have any) in and out of Tokyo tremendously, since there is so much helpful information available for the "gaijins" that you usually don't know which exciting program to choose or which attracting place to see. Besides these — if you are creative enough — you'll never (really) get lost in Japan. One just has to combine the tons of information (pamphlets, maps, guides) and friendly advises with some "nihon-go" and off you go! And you must go and see as many things as possible. To discover Japan by your own is the best way to "understand" and "learn" Japan, the country a bit. Of course the more you will know might mean you'll feel you know less and less, but still one must try and it worths it! Believe me this is a marvellous place to work and live, and if you are lucky (or flexible enough? . . . ) to make good compromises than you'll soon realize that this country will turn out to be one of the best and also most peaceful corners of the world! Its kind people also do their best to ease you off and so we really feel ourselves somewhat like home. The familiar atmosphere created by my colleagues in our lab also helps me a lot in doing successful research work (because you probably know that there are many "ups" and "downs") which experience also contributes to my general "feeling OK." So the overwhelming majority of good things and the interesting experiences help me to overcome some few inconveniences like continuous changing (on and off) of shoes, slippers (I'm afraid we'll never really understand the strict philosophy of this custom), the jammed trains (and specially roads), being "illiterate" or the messy and odd outlook of the otherwise very well equipped labs at the institute.

You may have noticed that most of the time I'm not just speaking about myself, but about our-

## US TOGETHER

selves. I do so because for my husband – Laszlo Nagy – who is a photoreporter, photographer this possibility to “experience” and “feel” Japan closely is equally extraordinary and inviting. With his cameras he captures the charming beauties of Japan, the life of its people and all the wonders available throughout this very traditional but technologically highly developed country. We both feel ourselves a bit like pioneers in our mission due to the fact that as far as I know I was the first recipient of a STA JISTEC fellowship from Hungary (or from all East European countries?) and at

the same time this provides the possibility for my husband as well, to prepare photoalbums about “Japanese culture,” “Japanese festivals,” “Japanese handicraft” and “Tokyo,” which books will be (hopefully) the first ones published in Hungary introducing Japan via such artistic aspects.

After all we cannot emphasize how grateful we are for this lifetime experience and we still have and other year to go, to fulfill our plans in this double mission and double chance. The possibility is open for both of us for an even better continuation.

Many thanks to you!

ハンガリーより昆虫生態制御研究室にこられた女性研究者(要約)

### 二人の訪日、ふたつのチャンス

日本に来ることは、常に私たちにとって夢のひとつでした。その夢が現実になる可能性は、突然予期せずに来たのです。私たちは全くためらいませんでした。私は昆虫のペプチドホルモンについて研究し、今は、雌の蛾のフェロモン（異性を引きつける物質）の生成に関するホルモンの働きについて研究しています。分離・同定された昆虫の神経ペプチドの働きについての研究は、比較的新しく展望のある分野です。日本の昆虫内分泌学研究が、世界の中で先行し、また有名であるとしても全く不思議ではありません。このような基礎研究は、昆虫制御剤やその方法といった、環境的に安全で、特別な目的を持つものの発見という将来のゴールにつながるものです。そうした意味で、日本での研究が、私にとっていかに興味深く、やりがいのある

ことであるかがお分かり頂けると思います。

日本に来る前は、私たちは、ずっと悪い条件を予想していました。しかし、暖い歓迎からはじまり、理研のすばらしい家、さらに「外人」にとって便利な多くの情報があり、魅力的な見物の対象を自分自身で発見することができることなどを知りました。

写真家である私の夫、ラスロー・ナジも日本が非常に気に入っています。彼は、自分のカメラで日本の魅力的な美、この非常に伝統的でしかも技術的には高度に発展した国中の不思議さを撮っています。「日本文化」、「日本の祭り」、「日本の工芸」、「東京」といった写真集は、おそらく日本を芸術的にとらえた紹介として、ハンガリーで最初に発行されるものになるでしょう。





昨年の6月下旬、昼食時、我が「星のオジイサマ(?)」の旧友Brinkmann博士が、「例のヤツ財布に入れてるよ」と。「座席は主翼の近くに?」「もちろん」の答。X線天文学の共同研究でミュンヘン近郊の研究所から宇宙放射線研へ、3度目、昨日来日したという。小生研究上の付き合いはないが、理研構内の「創造の水溜り(?)」で「潜水泳法時代からの古い大脳皮質を刺激し」、「金曜バー」で「新皮質を眠らせ」、「既成概念からの脱却と創造性の発揚」を図った仲である。

小生、酒は飲むが、タバコは吸わない。話題が途切れた時に相手を煙に巻く芸当はできない。無理に喋ろうとして気まずい思いも何度か、言葉の不便な海外ではなおさらである。そこで、海外へ出かける際は必ず折紙を携行することになっている。手持ち無沙汰の解消やタバコの煙への対抗以外にも、子供達と仲良くしたり、美人と話し合うきっかけを作る(?)にも重宝し、また、「老化防止にも効果がある?」とか。

1979年5月、陽春で花盛り。ビールの街、ミュンヘンを初めて訪れた。「ホッフ・ブロイ・ハウス」へと。陽気も良く、満員御礼。メツチェンが、片手で1レジョッキを5個も抱え各テーブルへ配る。こちらに向いかけても途中で捕まり、また、両手一杯ジョッキを配る。なかなか来てくれない。同席の連中もイライラ。目だつ色で大きな孔雀を折りメツチェンに向かって振る。効果適面、途中の手を振り切りやって来た。同席の連中、やっと打ち解け、談笑できるようになった。

孔雀は当然メツチェンに進呈したが、同席の連中、他にも作れと催促する。得意満面、鶴、蛙、鼠、チューリップ……と作る。隣のデュッセルドルフの男がテーブルに並べ講釈する。視きにくる人、一つほしいという人、写真を撮る人、メツチェンも時々視きに。注文しないのにビールが運ばれてくる。写真を撮った人からのプレゼント。次にはおつまみといった具合に、6杯ものビールが届けられ、デュッセルドルフの男と、

新皮質を十分に眠らせ、親交を深めた。

さて、国際会議のパーティなどで、語学達者な偉い先生とご一緒したら、河童を作り、美しい御婦人と話すきっかけのお節介も面白い。河童の概念が無い外国人への説明は、大変難しい。小生、しばらく、海外には河童の概念が全くないものと思っていた。1987年9月、Ernst Abbe没後百年を記念して開催された国際会議に招待され、統一前の東独イェーナへと出かけた。帰りかけ、何度目になるか、ホッフ・ブロイ・ハウスを訪れた。アメリカの若夫婦、イギリスの男女、オーストラリアの若い男が同席。ドル安の折、1ドル紙幣の象で財布を重たくしてあげ、アメリカの若夫婦に喜ばれた。もちろん「座席は主翼の近くに!」と。

河童を作った。驚くなかれ、オーストラリアの男が突然、イギリス人、アメリカ人たちに説明し出した。子供の頃、「日本の“Kappa”という怪物に川の中へ引き込まれる」と、川に近づくのは「相当な勇気が要り、大変スリルに富んでいた」という。河童が古き良き時代の日本の素朴な形のままオーストラリアに息づいていたのに感激し、同時に「子供向TVや酒のラベル(?)」などでしかお目にかかれぬ今日の日本における環境保全の不十分さを痛感させられた。

ともあれ、子供の頃には誰でも鶴をはじめ数種類は折れたと思う。「ピース・バード」と呼び、「千羽鶴」の話で世界平和運動にも寄与できる。



Benka博士(No.103で紹介)宅(オーストリア・リンツ)。息子さんと娘さん(合宿で不在)は折り紙(左側の花と右下の動物)で歓迎してくれた(1987.9)。

情報科学研究室 副主任研究員 出澤正徳