本田財団レポート　No.143
第121回 本田財団懇談会（2012年3月30日）

「先駆けた国際産学連携研究は何をもたらしたか」
～エバーメクチンの発見とその後の展開～

学校法人北里研究所
名誉理事長
大　村　　智

公益財団法人 本田財団

講師略歴



大　村　　智（おおむら　さとし）

学校法人北里研究所　名誉理事長

《略　　歴》

１９３５年	山梨県韮崎市生まれ
１９６３年	東京理科大学大学院理学研究科修了
１９６５年	社団法人北里研究所入所
１９６８年	薬学博士号取得
１９７０年	理学博士号取得
１９７１年	米国ウエスレーヤン大学客員教授
１９７５年	北里大学薬学部教授
１９８４年	社団法人北里研究所理事・副所長
１９９０年	社団法人北里研究所理事・所長
２００１年	北里大学北里生命科学研究所教授
２００７年	北里大学名誉教授 学校法人女子美術大学理事長 韮崎大村美術館寄贈、館長
２００８年	学校法人北里研究所名誉理事長

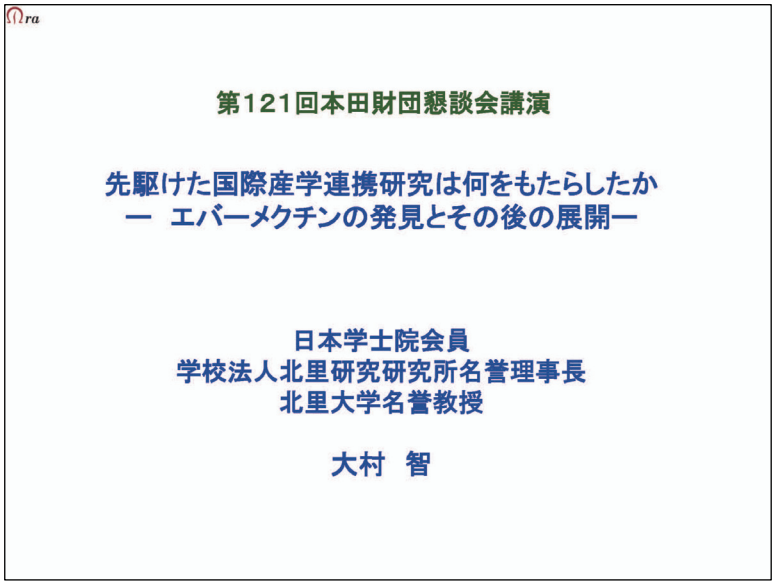
《主な受賞歴》

１９８５年	米国微生物学会ヘキスト・ルセル賞
１９８９年	上原賞
１９９０年	日本学士院賞
１９９７年	ローベルト・コッホ金牌
１９９８年	プリンス・マヒドン賞
２０００年	ナカニシ・プライズ
２０１０年	テトラヘドロン・プライズ
２０１１年	瑞宝重光章　　ほか多数

　また、英国王立化学会、日本化学会等の名誉会員および日本学士院、米、独、仏、ベルギー、ロシア、中国などの科学アカデミー会員に選出

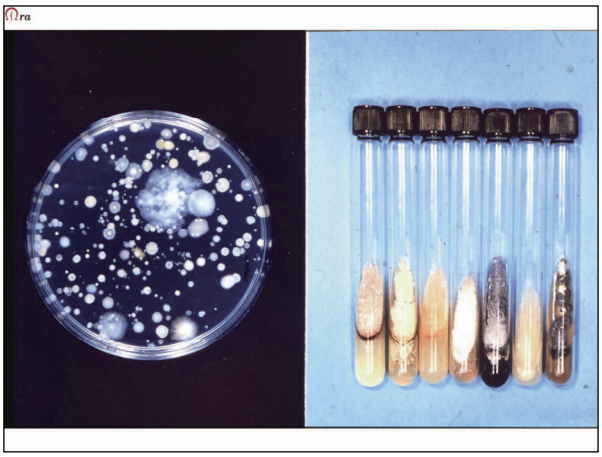
《主な著書・編著、他関連刊行物》

１９９２年	『The Search for Bioactive Compounds from Microorganisms-Strategies and Methods-』Springer-Verlag
２００２年	『Macrolide Antibiotics, Second Edition: Chemistry, Biology, and Practice』Academic Press
２００３年	『微生物薬品化学　改訂第４版』南江堂
２０１２年	『大村智 ２億人を病魔から守った化学者』馬場錬成著　中央公論新社 ほか多数



このたび、本田財団からお招きいただき、講演をさせていただくことをたいへん光栄に存じます。本日は、「先駆けた国際産学連携研究は何をもたらしたか」というタイトルでお話をしたいと思います。

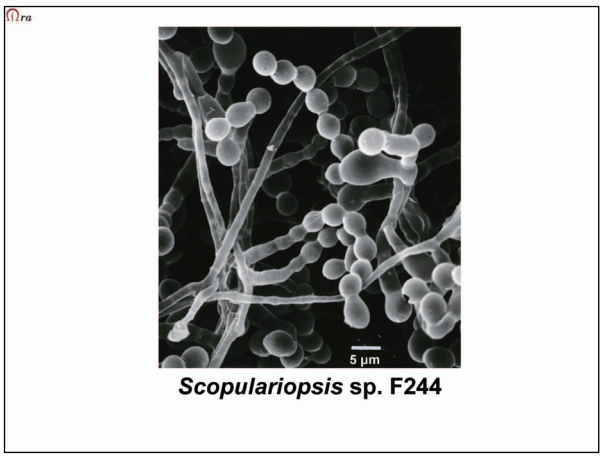
■ 有用な化合物を自然の中に見つける



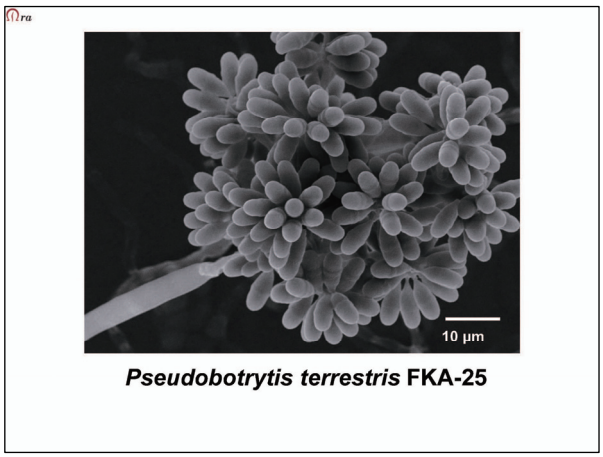
図−1

〈図－1〉　私どもは、目に見えない微生物を土や海、川の泥などから集めてきて培養し、その中に目指す薬が入っていないかを探す、という研究をしています。例えば土の場合、土 1g を 5cc ぐらいの蒸留水に溶かして、10cm 幅のシャーレの中に白金耳（はっきんじ）1 滴を入れてかき混ぜると、1 週間もすればたくさんの微生物が生えてきます。こういう中からいろいろな菌を純粋分離すると、それぞれ色が違います。色が違うということは、微生物が作っている物質が違うからです。それらの顔を見たり、出している物質の色を見たり、あるいは形を見たりということをしながら菌を分類しますが、私どもの部屋でも、年間約 2500 株を様々なところから集めてきて

分離・培養し、目的とする物質が入っているかどうかを調べています。これはかなり手間のかかる仕事です。

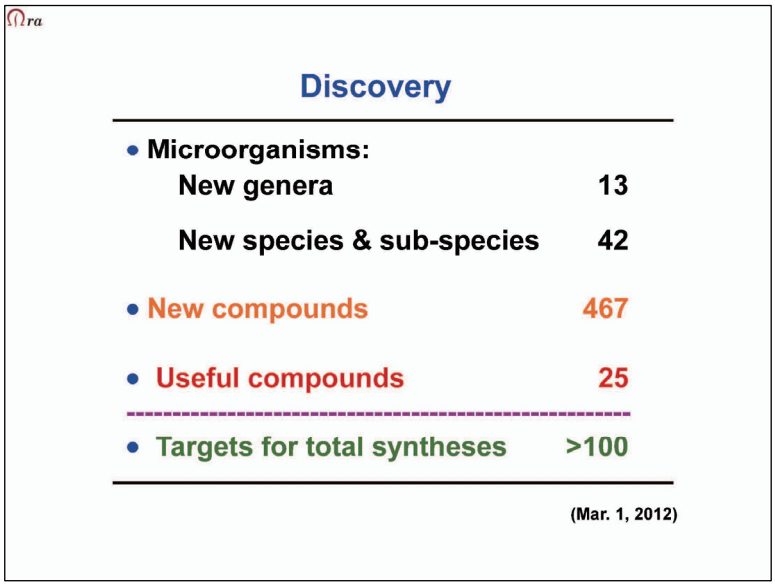


図−2



図−3

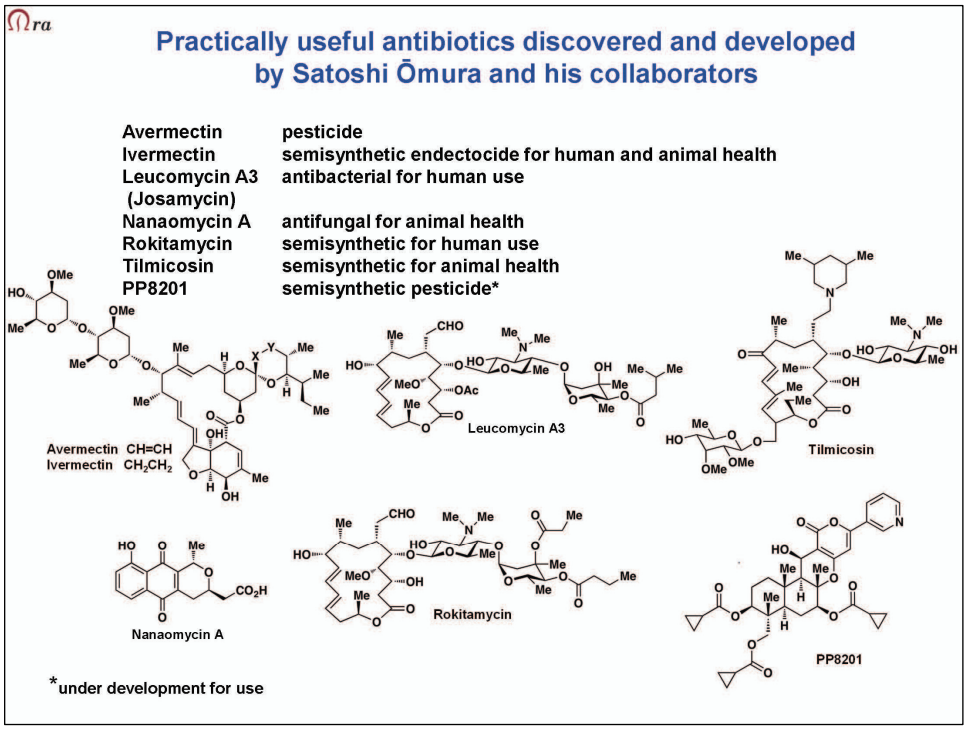
〈図－2、3〉　いったん菌が見つかって、新しいものであるということが分かると、電子顕微鏡写真などと共にその性質を発表していきます。目には見えませんが、顕微鏡で見ると様々な形のものが土や川の中にいます。



図−4

〈図－4〉　私どもでは属で 13、種で 42 を見つけていますが、おそらくこれだけ新しい微生物を分離した部屋は、世界でも私ども以外にはないと思います。通常 1 つか 2 つ、新しい属を見つければ立派なものなのです。その中から、現時点で 467 種類の化合物を見つけました。しかし、新しければすべてが使えるわけではなくて、現在 25 種が何らかの形で使われています。例えば農薬として、あるいは医薬、動物薬、ときには研究になくてはならない試薬など、様々な用途があります。また、微生物からはいろいろ変わった構造を持つ化合物が見つかってきますので、今度は

そうした微生物が作っているものを人が作ってみようということで、有機合成を目指します。ですから、有機化学の発展にも貢献できることになり、100 種以上の化合物が合成されています。



図−5

〈図－5〉　私が部屋を初めて持ったときに、自分の教授生活の中でどれぐらい有用な化合物を見つけられるかを考えました。1 つか 2 つ見つければたいへんなことなのですが、私は目標を高くして 7 つ見つけようと決めて、若い人たちと一緒にやってきました。現在 6 つまで見つけ、1 つ申請準備中のものがあります。これは農薬ですが、許可が降りて使われるようになれば目標の 7 つに達することになります。

その中に、「エバーメクチン」というものがあります。その二重結合を接触還元したもの（半合成抗生物質ともいう）、つまり人工的に手を加えたものがよく使われています。それが「イベルメクチン」です。イベルメクチンは動物薬やヒト用に使われており、農薬として使われるものが、天然の「エバーメクチン」です。そこで今日は、この 2 つを中心にお話します。

■ アメリカで拓かれた産学連携研究

事の始まりは、私が 1971 年にアメリカへ渡ったことでした。私ももう三十何歳になっていましたが、アメリカへ行って研究の経験を積みたいと思ったのです。そのときに、日本抗生物質学術協議会の八木沢行正常務理事が、「私がアメリカの主だったところに紹介状を書くから、まず研究機関を回っていらっしゃい」と言ってくださり、2 月から 1 ヶ月かけてアメリカ、カナダを回りました。

そして主だったところを 5 カ所ばかりピックアップして、ポスドクとして受け入れてくれないか、という手紙を出しました。その前の旅で講演に行ったこともあり、私をよく知ってくれていて、5 つすべてから採用してくれるとの返事をいただきました。

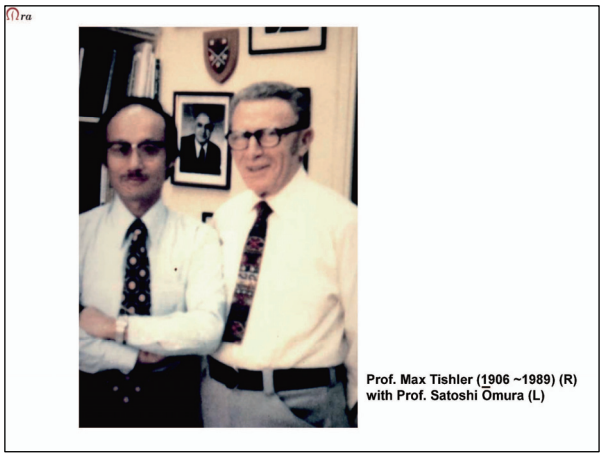


図-6

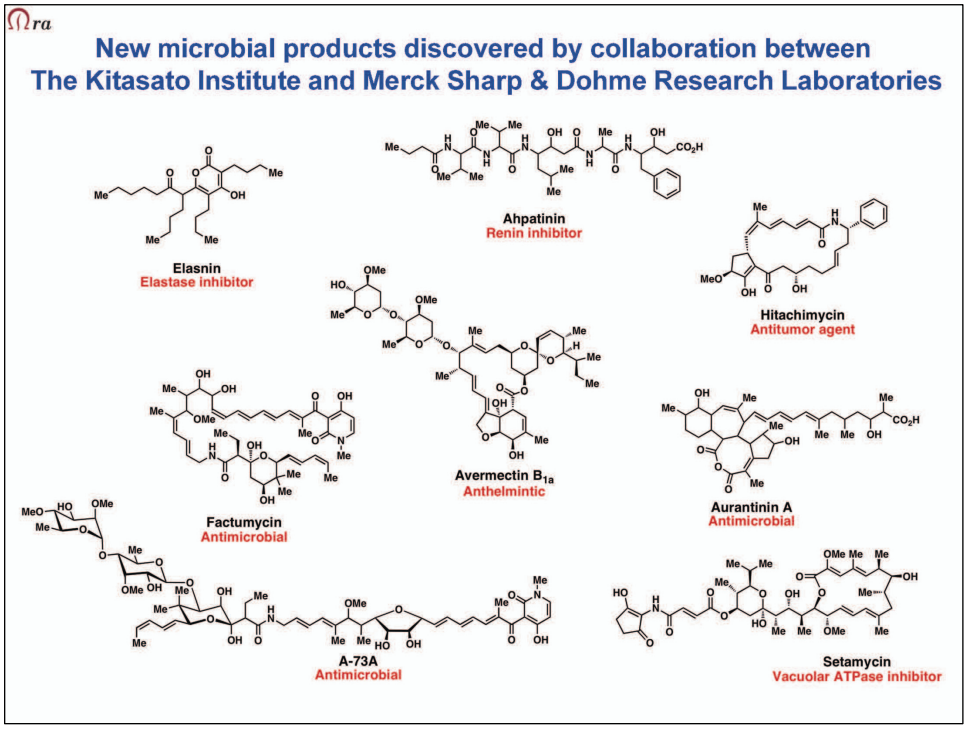
〈図－6〉　アメリカのウエスレーヤン大学教授である Max Tishler 先生は、年に 7000 ドル（当時で 215 万円）で迎えたい。ついては、ビジティング・プロフェッサーという肩書きを差し上げましょうと言う。ところが、他の所からは 1 万 6000 ドルとか 1 万 4000 ドルをくれると言っていたので、半額でした。そこでどうしたものかとワイフとも議論しましたが、ワイフはもちろん高いところに行こうと言う。

しかし、この低いことに意味があるのではないかということで選んだら、それが正しかったのですが、この先生は間もなくアメリカ化学会の会長になった大先生でした。すると、彼は自分の研究室の仕事を全部私に任せてくれました。ポスドクもいるし、大学院の学生もいる。研究費は自由に使っていい。機械もたくさんある。しかも、その部屋をそっくり私が使わせていただきました。

アメリカには１年４ヶ月程いましたが、日本へ帰っても研究費はないし、日本には帰りたくないという話を、遊びに来た私の同僚にしたら、それが研究所の所長に届いて、すぐに帰ってこいと呼び戻されてしまいました。しかし、こんな中途半端で帰るわけにはいかない。とにかく何か一仕事しようということで、日本に帰って少なくとも数年間は十分に研究ができるだけの資金を持って帰ろう、と考えました。

そこで、八木沢先生からご紹介いただいた会社を訪ね、私はこういう研究をしたい、北里研究所は伝統的に微生物学分野が得意だし、うちのグループは微生物の分離に関しては優れているから、うちではこういうことができる、といった話をして、研究費の導入を図りました。そして、メルク社から年間約 8 万ドル、向こう 3 年間の研究費を持って日本に帰ることができました。当時、東京大学の先生でも 200 万円ぐらいの研究費でしたが、8 万ドルというのは当時で 2500 万円近い価値がある。これを持ち帰り、メルクとの共同研究が始まりました。

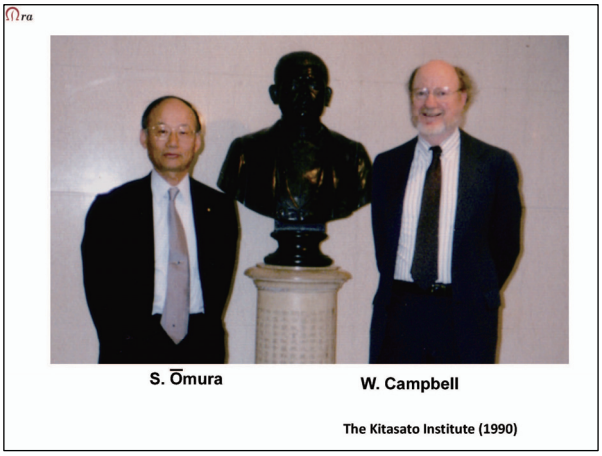
そこで何をやるかということですが、大会社がやっているようなことをしても、うちの貧弱な研究室では太刀打ちできないから、とにかく特色を出そう。それでやったのが動物薬でした。エジプトのピラミッドの壁画にもあるように、人と動物のかかわりというのは昔からありますが、以前は、ヒト用の薬の使い古しを動物に使うことがほとんどでした。それならうちでもできるだろうと考え、私どもは動物薬を狙いましたが、結果として後からヒトにも使うようになったわけです。1991 年の九州場所で、舞の海が横綱の曙を倒しましたが、舞の海でもやりようによっては曙を倒せるのだから、我々も小さな研究室であっても負けずにできると確信しました。



図−7

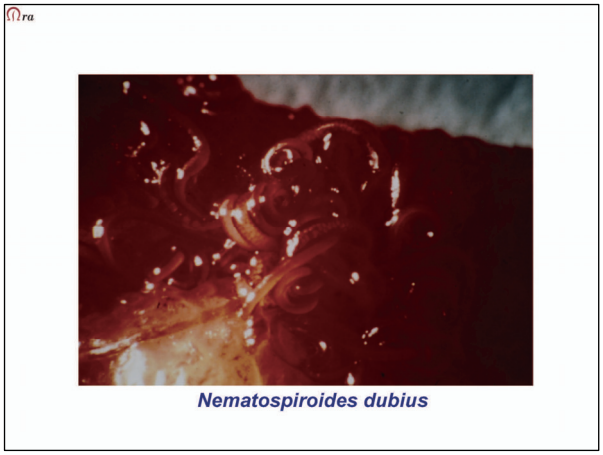
〈図－7〉　そしてメルクとの共同研究で、いろいろなものを見つけました。普通、抗生物質というのは感染した微生物を殺してしまって、感染から人間を守ります。しかし化合物の中には、病原微生物を殺す作用は非常に弱いのですが、微生物が毒素を作るところをストップするというものもあります。だから、その微生物がおなかの中にいようが、どこで増殖していようが、感染した人や動物に悪さをしない。そういった形で感染症から身を守ることができるという最初の化合物も、このときに見つけています。

■ 抗寄生虫薬イベルメクチンの開発

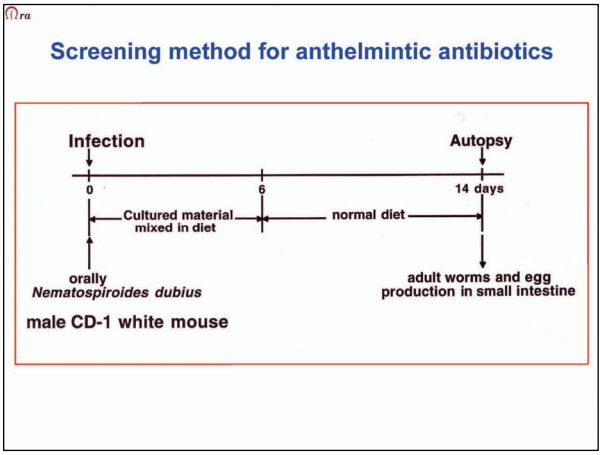


図−8

〈図－8〉　共同研究ですから、相棒がいます。相棒は William Campbell 氏といって、これが実にいい組み合わせだったのです。彼は動物の寄生虫、しかも線虫の研究をしている人物でした。

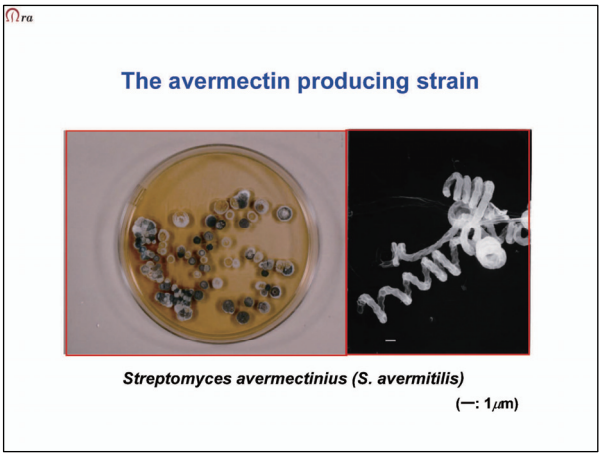


図−9

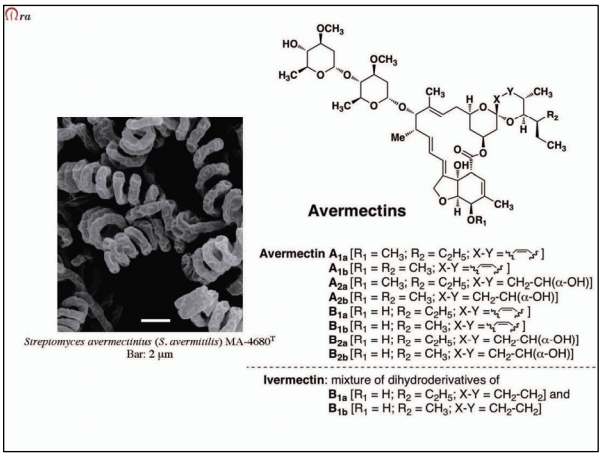


図−10

〈図－9、10〉　線虫というのは、動物の体の中にいて、餌の効率を非常に悪くする。いくら動物に餌をやっても、その養分をみんなこうした虫が吸ってしまう。こうしたものをやっつければ、動物は早く太ります。この薬の見つけ方を彼が開発しましたが、まずマウスに線虫を経口で感染させます。そして、私どもが送る菌のサンプルを餌と混ぜて、6 日間投与する。その後普通の餌だけを与え、14 日後におなかを開いてその中の虫を数える。こうした工程で抗線虫活性物質のスクリーニングを行いました。

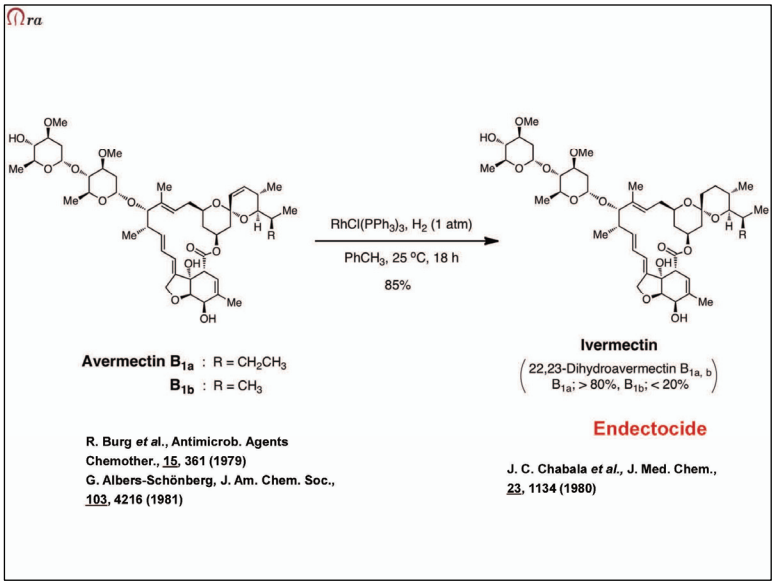


図−11



図−12

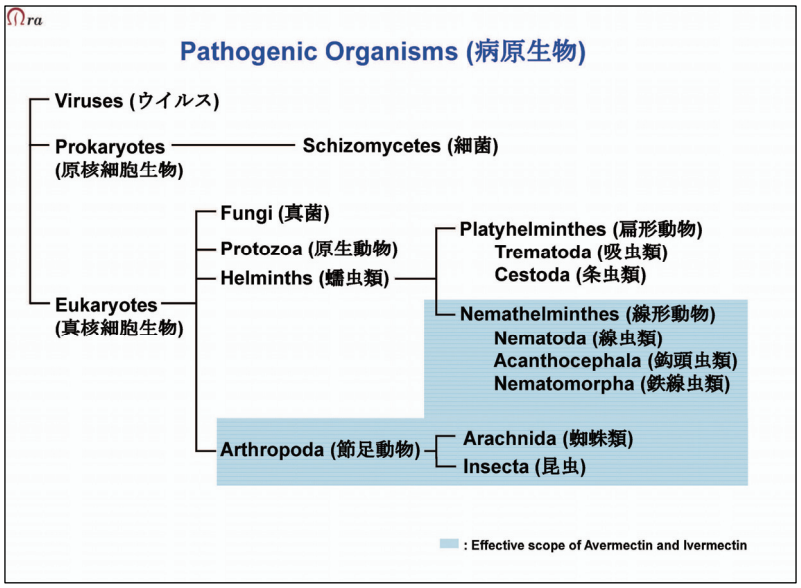
〈図－11、12〉　そこで見つかったのが「*Streptomyces avermectinius*」です。これが、二億何千万もの人を救う抗寄生虫物質を作るものであり、世界中の動物が、家畜であれ、ペットであれ、この薬の投与を受けています。しかもこの私どもが分離した菌は、工業的にエバーメクチンを生産する唯一のものです。



図−13

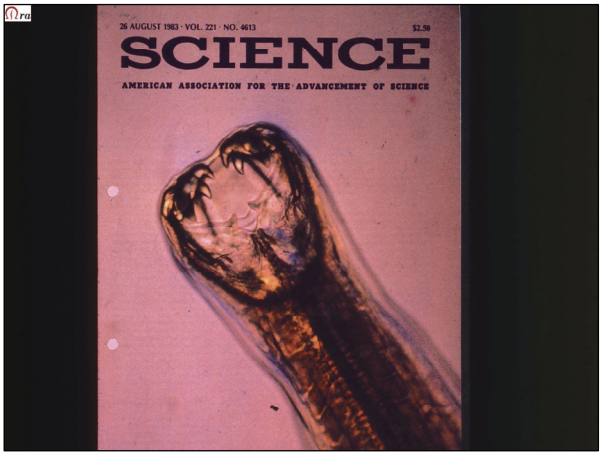
〈図－13〉　この化合物の構造を見ると、二重結合があります。天然のエバーメクチンの B1a と B1b の活性が一番強いのですが、B1a、B1b の 4 つある二重結合のうち、22、23 の二重結合を埋めることによって、さらに強力な抗寄生虫作用を示すようになりました。これを「イベルメクチン」と名付けて使っています。この菌は、静岡県伊東市川奈の土壌から分離された放線菌です。

　このイベルメクチンですが、経口または皮下注射するだけでおなかの中の虫も殺しますし、皮膚に住んでいる虫も殺します。こんな薬は今までない。そこで新しく、「endectocide」という用語が使われていますが、これは辞書を引いても出ていません。つい最近、このような呼び名が付けられたばかりです。



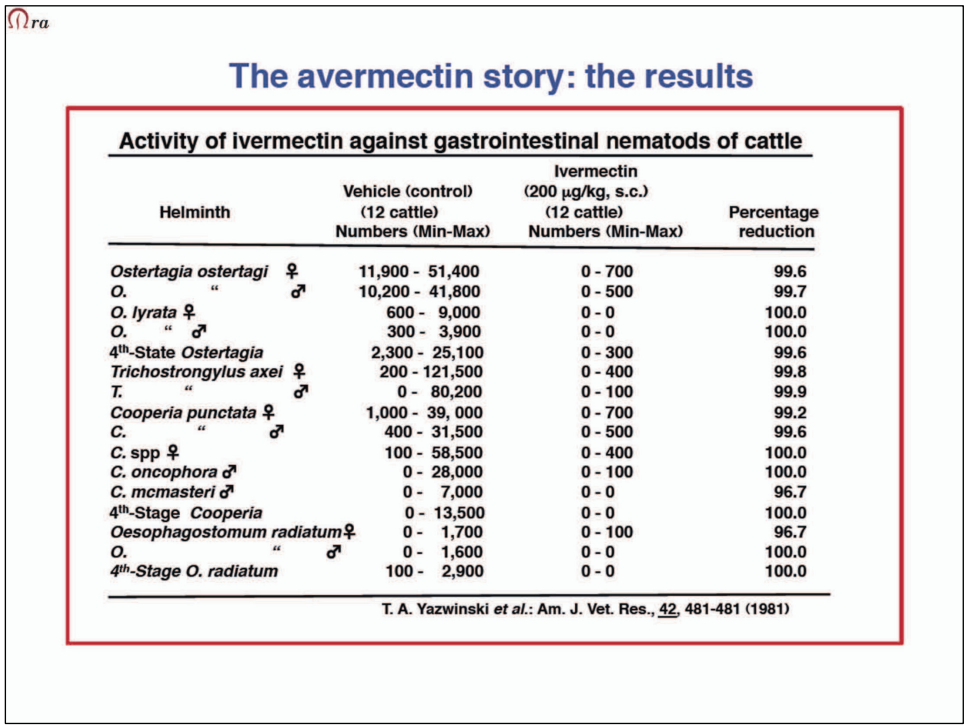
図−14

〈図－14〉　どういうものに効くかと言うと、先ほど言った線虫だけでなく、おまけとしてダニや昆虫類などの節足動物にも効果がある。シラミもそうです。そのため、特にエバーメクチンは抗昆虫薬として農業用に使われています。そして、イベルメクチンはまず動物薬として使われ、その後ヒトにも使えるようになりました。



図−15

〈図－15〉　世界トップクラスの雑誌である「Science」に、イベルメクチンの特別記事と共に、線虫が表紙になりました。線虫が消化管の中に食い付くと、何もしないでも養分を吸って大きくなります。その上卵を産んで、またそこで増えていく。こんなことをやっているから、ウシやヒツジが太らない。それをイベルメクチンが殺す。



図−16

〈図－16〉　有効性を示す例はたくさんありますが、１つだけこちらの発表されたデータを挙げてみます。イベルメクチンの発売が 1981 年なので、これはちょうど発売になったころのデータになりますが、ウシを 24 頭集めてきて、12 頭ずつに分け、片方は何も処理しない。片方には、体重 1kg 当たり 200µg（マイクログラム）のイベルメクチンを皮下注射します。そうすると、おなかの中にはいろいろな寄生虫がいますが、*Ostertagia ostertagi*（オステルターグ胃虫）という線虫などは、ウシ 1 頭につき 1 万 1900～5 万匹いたのが、イベルメクチンを 1 回投与するとほとんどゼロ、残っていても 700 匹程度となっています。駆除率を見るとほぼ 100％、あるいはそれに近い値を示しています。

この薬は 1 回でこのように駆除できますが、ほかの抗生物質にそのような効果が見られるものはありませんでした。1979 年に私どもがこれをアメリカで発表したときには、とにかく１回ということで、皆さん非常に驚かれたことを今でも思い出します。日本の朝日新聞でも、「フィラリア退治の特効薬開発」と出ました。〈図－17〉



図−17



図-18

〈図－18〉　翌日、横山泰三画伯が「社会戯評」に、「寄生虫万能薬エバーメクチン開発、高齢化時代来る」という見出しで、イヌが杖をついている絵を描いています。実際、現在イヌは長生きになり、虫歯の増加や糖尿病など、ヒトの高齢者と同じような病気を持ったイヌが出て来ています。

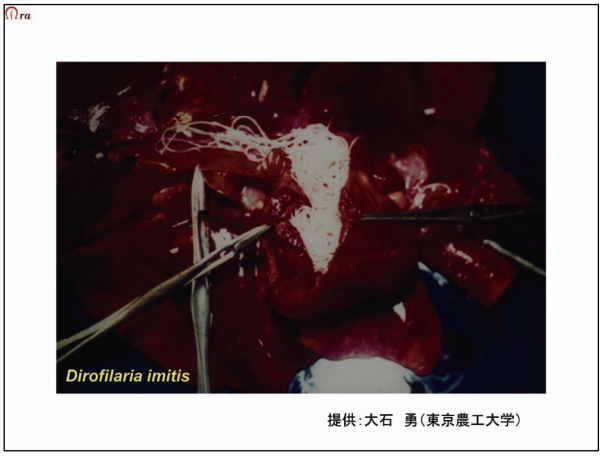


図-19

〈図－19〉　イヌの場合、Dirofilariasis（ジロフィラリア症）があります。フィラリアの一種である *Dirofilaria immitis*（イヌ糸状虫）が、心臓に詰まってしまう。これは蚊によって媒介されます。フィラリアに感染しているイヌの血を蚊が吸い、次いで他のイヌの血を吸う時に、幼虫をうつしていきます。成虫となった寄生虫は行くところがなくなり、心臓へ集まってしまう。そして、ほとんど歩けなくなって亡くなっていきます。

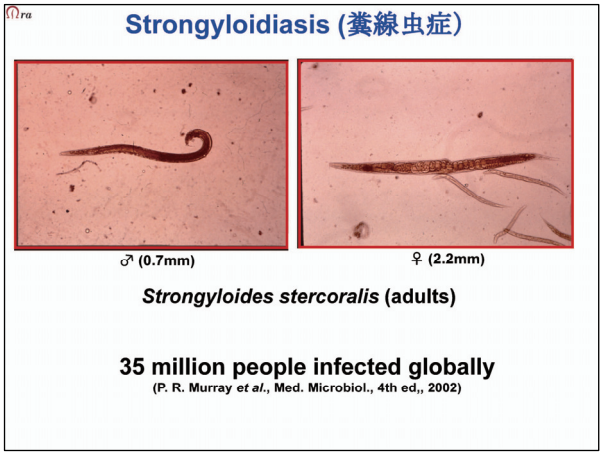
また、*Sarcoptes scabiei*（ヒゼンダニ）というダニは、動物の皮膚にもたいへんな悪さをします。しかし、イベルメクチンを 1 回投与すると、2、3 ヶ月もすればきれいに治ります。もちろん、そのときにはおなかの中のいろいろな寄生虫も駆除されています。

この間も獣医さんと話をしていたら、彼は自慢気に「僕は日本で一番イベルメクチンを使っているぞ」と言っていましたが、今度はそのおかげでイヌが長生きし、また別の病気を持ったイヌが来て、これでまた繁盛していると言っていました。

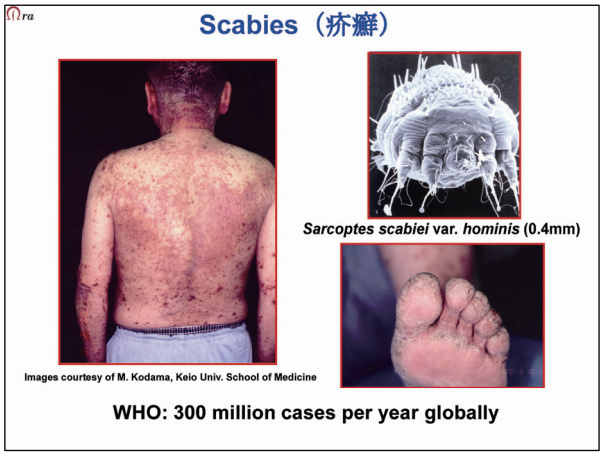
■ ヒト用医薬への展開

そして、いよいよイベルメクチンがヒトにも使えることが分かってきました。

日本では 1947 年に、ペニシリンが最初の抗生物質として使われるようになりました。いろいろな病原微生物がいますので、ペニシリンが効かないものもある。そこにペニシリンが効かなかった結核にも有効な、ストレプトマイシンが登場しました。そして、今までずっと効くものがなかった線虫症に、イベルメクチンが登場します。



図−20



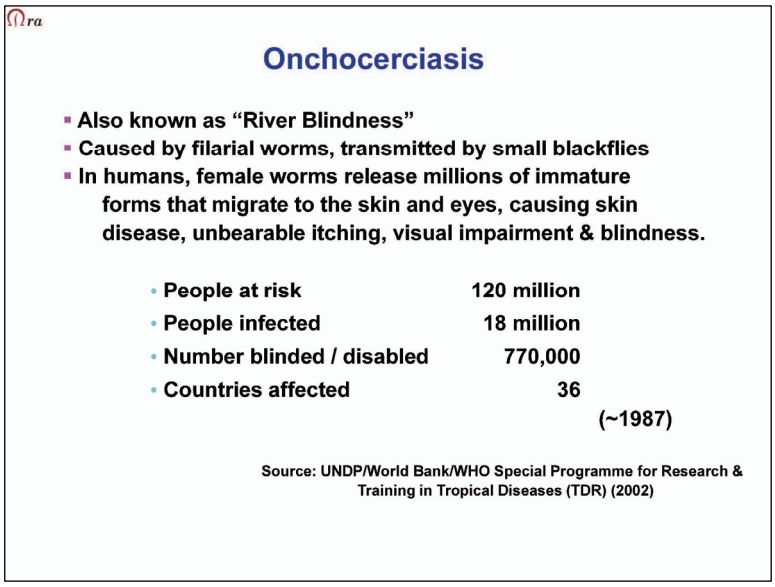
図−21

〈図－20、21〉　これは糞線虫症といって、東南アジア一帯で 3500 万人が感染していると言われています。日本では沖縄も含まれていますが、この特効薬として使われるようになりました。それから、scabies（疥癬）という病気があります。これはダニが皮膚に付いて、背中や足がひどい状態になります。老人ホームにこういう患者さんが 1 人入ってくると、ほとんどの老人が感染し、またこの患者さんに接触した看護師さんなども、感染してしまいます。ですから、老人ホームではそういう人を見たら入所させない。普通の病院へ行っても、そういう患者さんは来てくれるなというくらい、厄介な病気です。

この病気は、世界中で年間 3 億人の感染が報告されています。今までは、農薬のような薬を塗ったり、ステロイドを何回も塗ったりして、時間をかけてようやく治すというような病気でしたが、イベルメクチンは 1 回、ないし 2 回できれいに治ってしまいます。そこで、「ストロメクトール」という名前で糞線虫症、あるいは疥癬の薬として使われています。

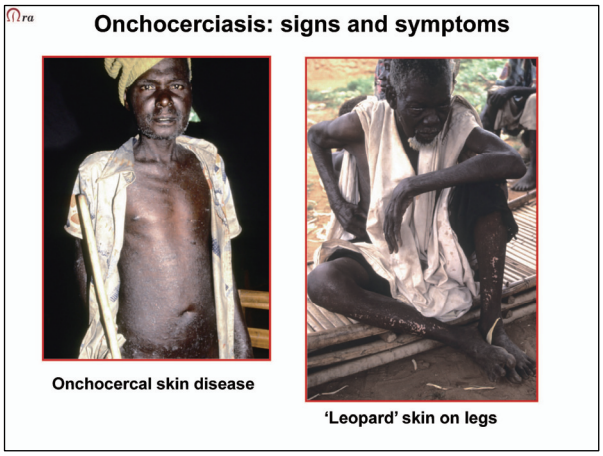
これは 2、3 年前から売り出され、皮膚科領域の革命だと言われています。疥癬だけは、皮膚科の先生もお手上げの状態だったのが、これが登場することで疥癬は何の心配もない、という話を皮膚科医の方がされていました。

■ オンコセルカ症撲滅作戦

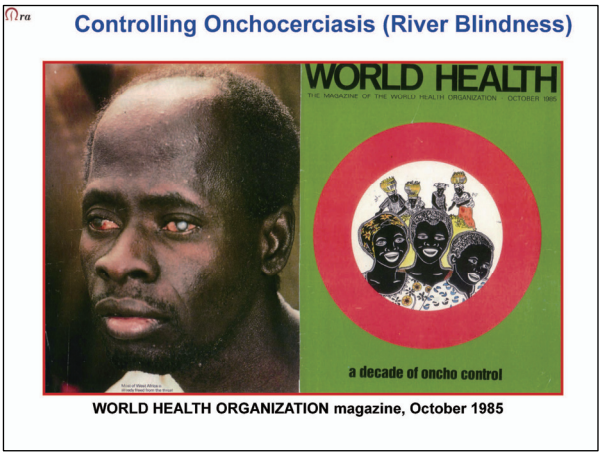


図−22

〈図－22〉　さらに、オンコセルカ症（河川盲目症）の撲滅作戦にも、この薬が使われています。このオンコセルカ症というのは、イベルメクチンの投与が行われ始めた当時は、1 億 2000 万人が感染の危機にさらされる中、1800 万人が感染しており、目が見えない、あるいはそれに近い視力障害者が 77 万人もいたという病気です。世界で 36 カ国にこれが蔓延していました。



図−23



図−24

〈図－23、24〉　*Onchocerca volvulus*（回旋糸状虫）という虫は、ブヨによって媒介されます。成虫は 14 年間人の中に住みつき、何百万という小さなミクロフィラリアを産み付けます。それが皮膚へ行ったり、目に入ったりする。皮膚へ行ったものは、ひどいかゆみを引き起こす。目に入ったものは、それが死ぬと目が見えなくなる。こういう恐ろしい病気です。

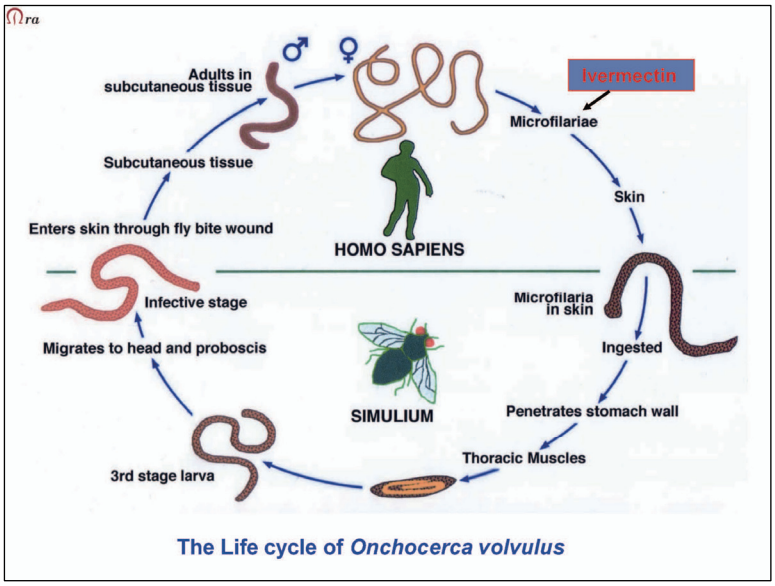


図-25

〈図－25〉　この産み付けられたミクロフィラリアの内、ブヨが人を刺したときにブヨの中に吸入されたミクロフィラリアだけが、別の人の体内へ入ると成虫になれます。成虫は 15 年程生き続け、この間にメスは何百万というミクロフィラリアを産みますが、ほとんどは数ヶ月で死んでいき、目に入って死んだミクロフィラリアは、目の障害を引き起こします。そしてイベルメクチンが、そのミクロフィラリアを殺すことが分かりました。

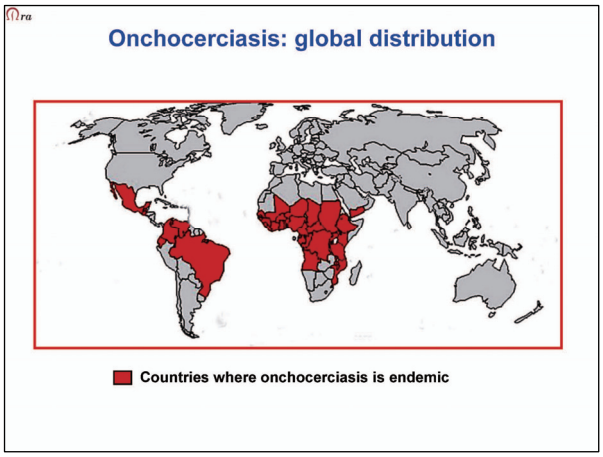
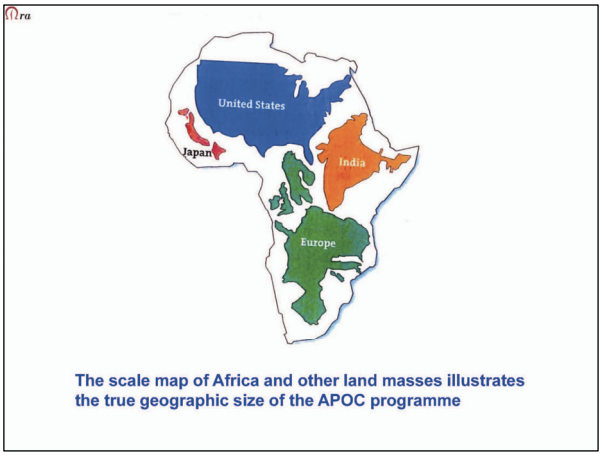


図-26



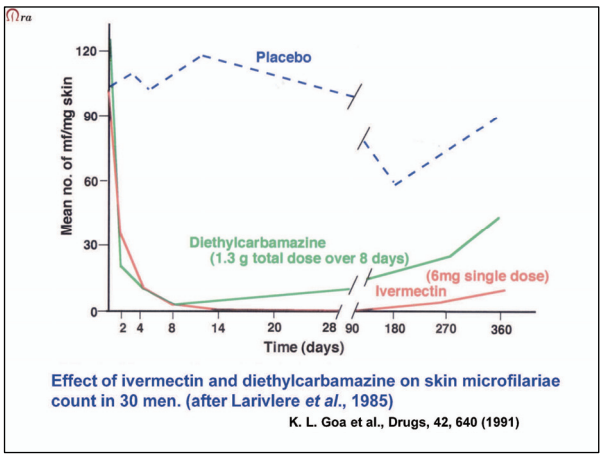
図-27

〈図－26、27〉　オンコセルカ症はアフリカ中部に蔓延していますが、南米にもあります。その歴史を見てみると、17～18 世紀にアフリカから連れて来られた奴隷が持ち運び、南米で蔓延したと言われています。2004 年には、イギリスの BBC がアフリカのガーナとブルキナファソで現地の状況を報道するというので、私も一緒に行きました。そこは緑豊かな地方ですし、作物も取れます。ところが、突如として廃屋が現れてきます。ここにいるとオンコセルカ症に感染するので、みんな逃げてしまったのです。



図−28

〈図－28〉　ブヨは川で生まれて成虫になりますので、そのブヨの幼虫を殺すために、1975 年から殺虫剤をヘリコプターで散布する撲滅作戦（OCP）が開始されました。しかしアフリカ大陸は非常に大きく、アメリカもインドもヨーロッパもそっくり入るぐらいの大きさです。こういう大きなところに、オンコセルカ症が蔓延している。ですから、ヘリコプターで殺虫剤をまくというのはたいへんなことです。もちろん、一部は成功しました。しかし、撲滅には至らない。



図−29



図−30

〈図－29、30〉　そして、1987 年からイベルメクチンが使われ始めました。なぜイベルメクチンがいいのか。例えば、日本はジエチルカルバマジンという薬でリンパ系フィラリア症を撲滅していますが、1.3g を 8 日間に分けて投与したときに、皮膚のミクロフィラリアがどれぐらい減ったかと言うと、完全にはゼロにならない。それに対して、イベルメクチンは 6mg を 1 回 1 錠投与するだけで、完全にフィラリアがなくなる。また増えてきますが、1 年経ってまた投与すると、ほとんどゼロに近い状態を保つことができます。そうすると、ブヨに刺されても他の人へうつすことがなくなる。また、目が見えなくなることもなくなる。150～200 μg/kg を年に 1 回でいい。これがいいわけです。アフリカのあの広大な地域で、特に医学的な知識もない人々に、8 回も薬を投与することはとてもできない。しかし、イベルメクチンは 1 回でいい。商品名を「メクチザン」といいますが、1 錠に 3mg が入っています。

■ 効率的な配布ネットワークの確立

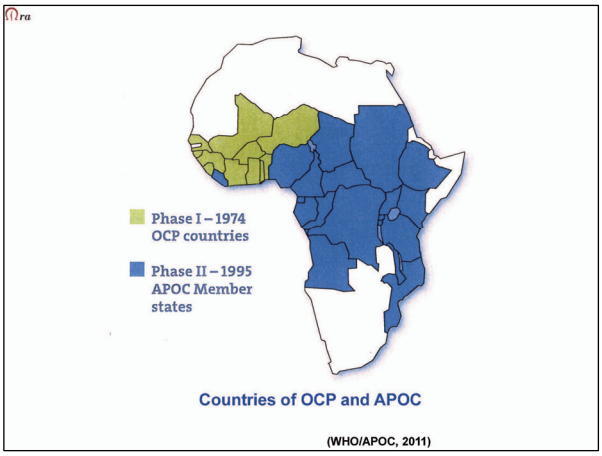


図-31

〈図－31〉　この薬を、フェーズⅠ「オンコセルカ制圧プログラム（OCP）」として 1987 年からガーナ、コートジボワールなどのアフリカ中西部で使い始め、2000 年には、この地域での新しい感染はほとんどなくなっています。それを受けてフェーズⅡ「アフリカ オンコセルカ制圧プログラム（APOC）」の時代に入り、現在はスーダン、ザイール、エチオピアなどアフリカ中部まで拡大し、この薬が使われるようになっています。



図-32

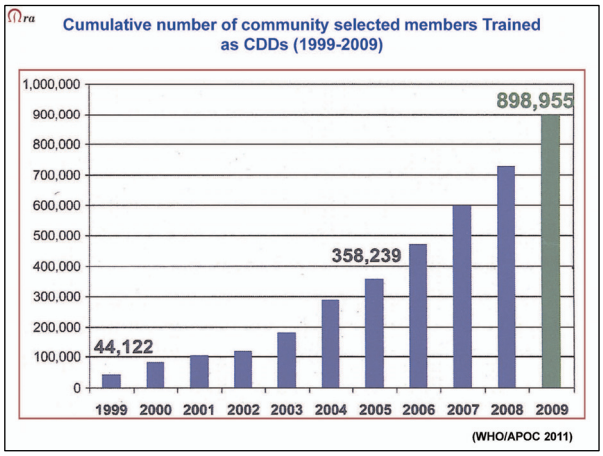
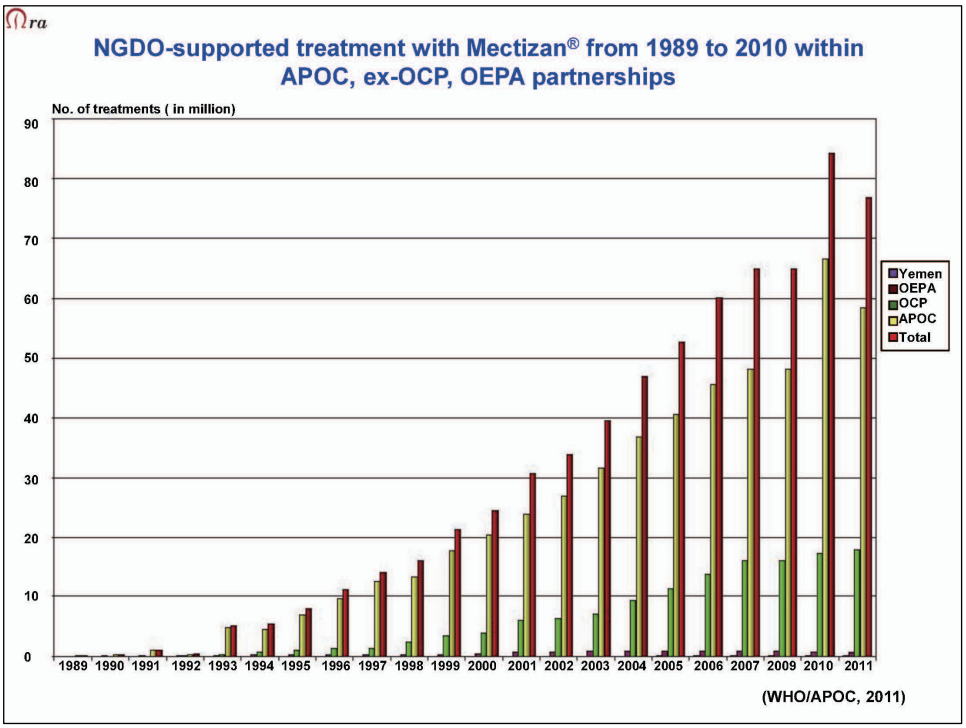


図-33

〈図－32、33〉　どういう方法を取っているかと言うと、この薬はお医者さんも看護師も要らないのです。少し英語ができる村の代表者を 1 人選んで、簡単なテキストを読んでもらい、この薬を村の人たちに分けることができるよう、トレーニングしています。そして、村ごとにメクチザンが毎年何人分と届けられる。すでに 2009 年には、薬を分けることができる知識を持った人が、アフリカ全土に 90 万人近くいます。



図−34

〈図－34〉　現在どれぐらいの人に投与されているかと言うと、2010 年の時点で、8500 万人が投与を受けています。これがもっと増えて、9000 万人になるだろうと推測されます。WHO（世界保健機関）の報告によると、2015 年には、9000 万人がこのイベルメクチンを投与される。これによって、1 億 2000 万人を感染から救うことができる。目が見えなくなった人は、薬を使っても見えるようにはなりませんが、その目が見えなくなる人を 70%減らすことができる。そのころには、かゆみを訴える人はいなくなります。

さらに大事なことは、数千万人の人が働けるようになることです。これは経済的にも大きな貢献につながります。2020 年にはこの病気を撲滅できるという見通しを立てて、現在 WHO および APOC により、この撲滅作戦が展開されています。



図−35

〈図－35〉　私が現地に行った時、目が見えない人たちが子供に連れてこられて、朝から大きな

木の下にいました。1 日座って過ごすしかない。一家には必ず 1 人や 2 人、目の悪い人や、ほとんど見えない人がいます。

小学校の先生が少し英語を話せましたので、その人を介していろいろ質問しました。そうすると、彼は２つのことを言っていました。1 つは、言われたとおり毎年この薬を飲んでいる。それによって、皮膚のかゆみはまったくなくなったそうです。もう 1 つは、自分はこれから目が明くということはないけれども、この病気を若い子供たちにうつさなくていいと聞いて、とにかくうれしい。彼はこう言っていましたが、まさにそのとおりです。

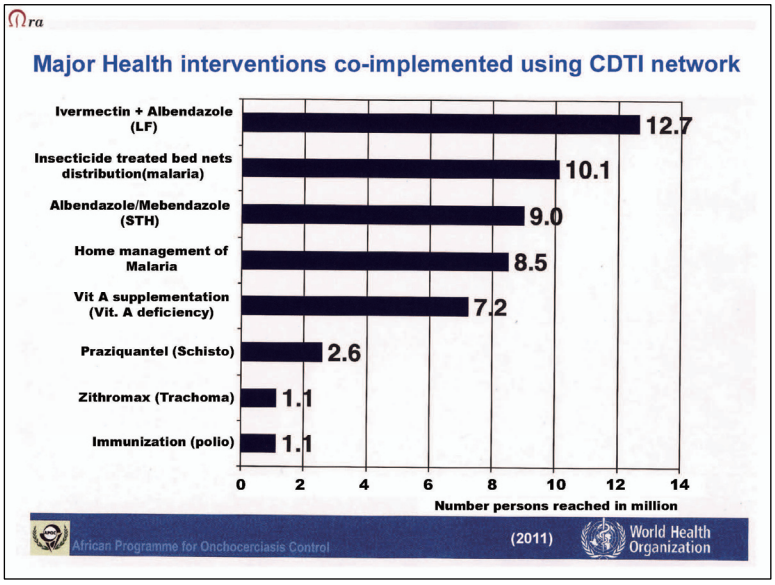
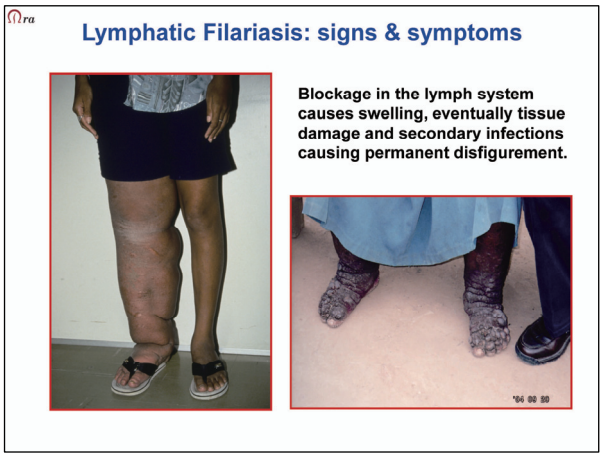


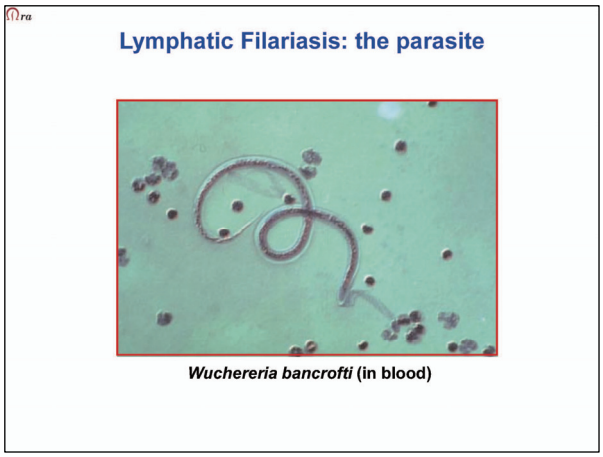
図-36

〈図－36〉　集落ごとに薬を届けて、その責任者が集落のみんなに投与するシステムは、WHO 主導で作り上げたものですが、何もイベルメクチンだけではなくて、ほかの病気の薬もそのネットワークを使って配布すれば、非常に効率よく風土病を撲滅できる。例えばマラリアなどにも適用できる。目が見えなくなるビタミン A の欠乏症も、ビタミン A をそのネットワークで配布できることになりました。このように、ほかの病気にもこのイベルメクチンのプログラムが影響を与えています。

■ リンパ系フィラリア症撲滅作戦

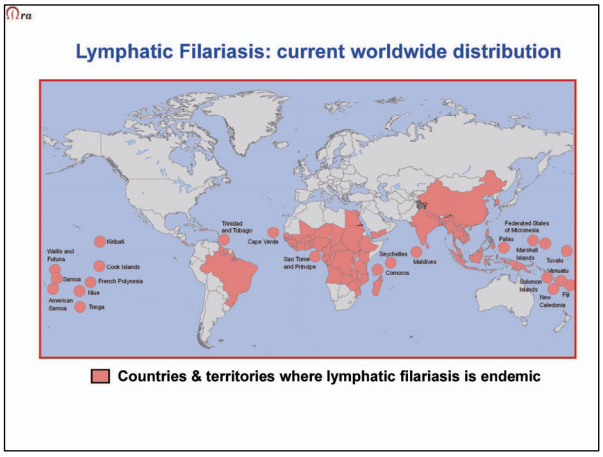


図−37



図−38

〈図－37、38〉　リンパ系フィラリア症という病気があります。これは、リンパ液が流れなくなるために腫れて、感染を繰り返すと、人の足とは思えないような足になってしまいます。13 億人がこの病気のリスクのあるところに住んでいますが、すでに 1 億 2000 万人がかかってしまっています。先ほどはブヨでしたが、これは蚊がうつす。蚊が人の血を吸ったときに、蚊の中にいた寄生虫がうつり、感染して、成虫になっていくというサイクルを取ります。

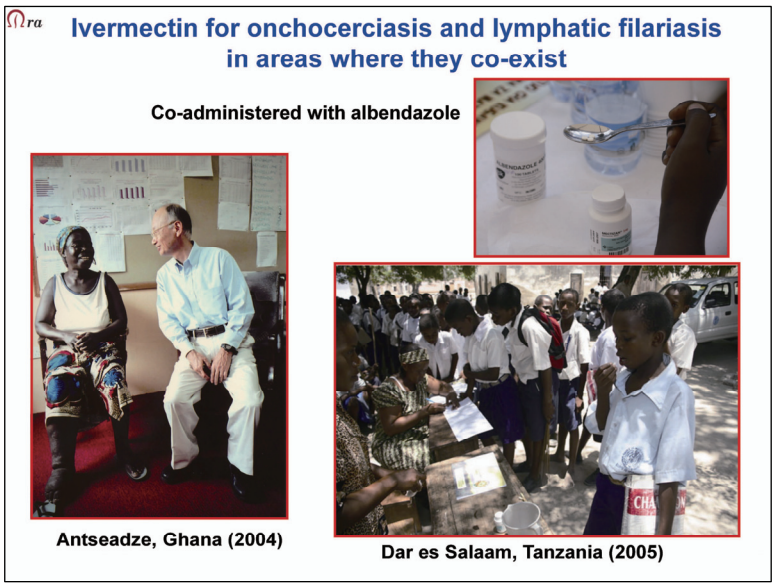


図−39



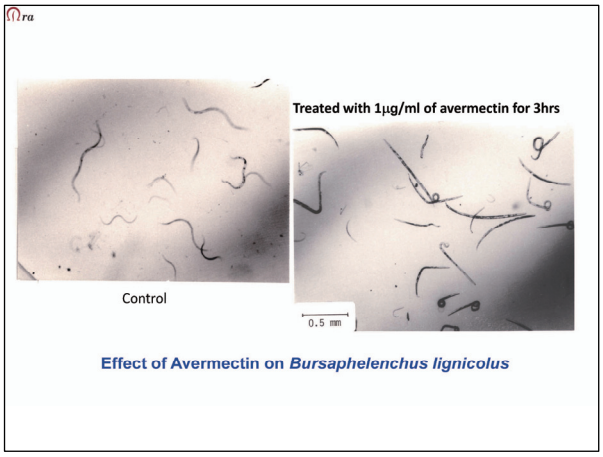
図−40

〈図－39、40〉　83 カ国が蔓延地域になっていますが、幸い日本には現在ありません。昔はあったようで、その証拠に鎌倉時代だか平安時代の絵に、リンパ系フィラリア症のご婦人が描かれています。足が腫れてまさに特徴が出ていますが、日本では 1978 年に撲滅されています。ジエチルカルバマジンという抗寄生虫薬を何回も飲まなければなりませんでしたが、日本の生活レベルというのは非常に高くて、それが徹底的にできました。したがって、1978 年にこの病気が撲滅された、という発表をしています。

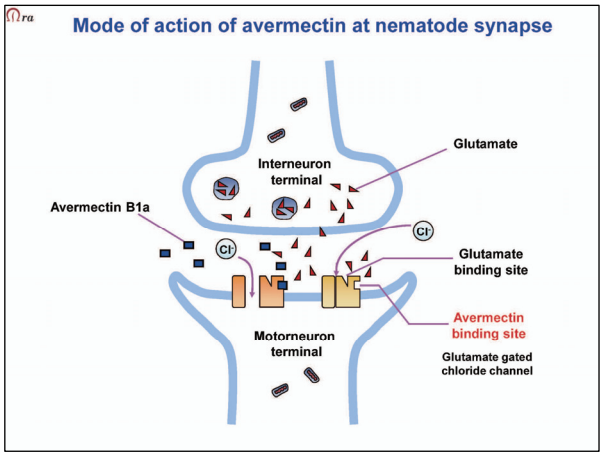


図−41

〈図－41〉　このプログラムでは、イベルメクチンとアルベンダゾール、あるいはジエチルカルバマジンという、2 つの種類の薬を同時に飲みます。それでフィラリアを防ぐことができますが、現在 1 億 5000 万人が薬の投与を受けられるようになりました。2020 年には、この病気を地球上から消すことができるのではないかと考えられています。



図−42



図−43

〈図－42、43〉　この薬がなぜ効くかということですが、例えばマツノザイセンチュウは、フザリウム属のカビを餌に増やすことができます。1µg/mL という量のエバーメクチンを水の中に入れてやると、動いていたのが 2 ～ 3 時間でみんなのびてしまいます。これは神経毒の特徴です。神経節に存在するタンパク質に結合して、神経伝達を阻害してしまう。こういうことが分かっています。



図−44



図−45

〈図－44、45〉　1987 年に、イベルメクチンによる撲滅作戦を開始したときの WHO の部長は Dr. Ebraham Samba という方ですが、この方が「このイベルメクチンは有望である。これは、この病気が撲滅されたときにおまえにやる勲章だ」と言って、子供が大人を引いている人形を私にプレゼントしてくれました。それがいまや、西アフリカで成功したのを記念して、WHO の正面玄関脇にこの記念碑があります。西アフリカのブルキナファソにもこの銅像が建てられていて、もう感染することがないということが報告された地域に、こうしたメモリアルがあります。

■ ロイヤリティ収入を先端研究の推進に

Top 10 Animal Pharmaceuticals (2003)

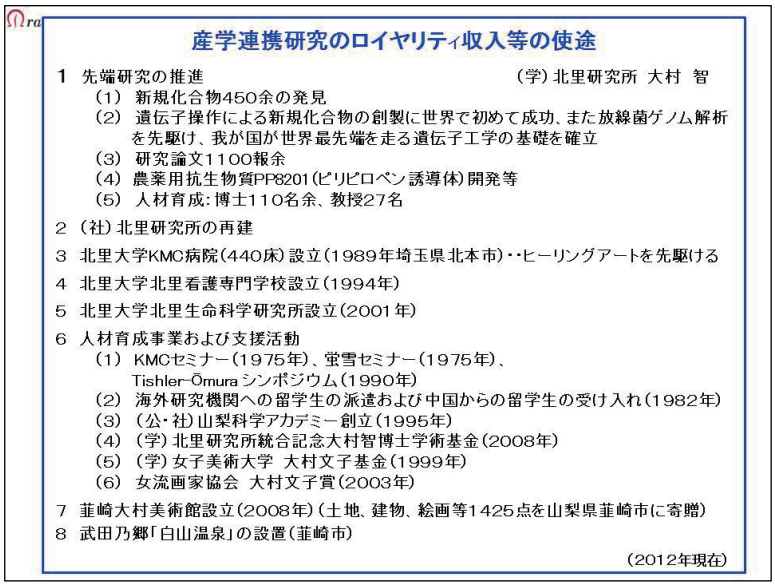
Rank	Active	Company	Sales($M)
1	Avermectins	Merial, Pfizer	858
2	Fipronil	Merial	577
3	Tylosins	Elanco	368
4	Oxytetracycline	Pfizer	299
5	Chlortetracycline	Alpharma	255
6	Bovine somatotropin	Monsanto	250
7	Imidacloprid	Bayer	221
8	Enrofloxacin	Bayer	210
9	Monensin	Elanco	205
10	Ceftiofur	Pfizer	174

Source: Wood Mackenzie

図−46

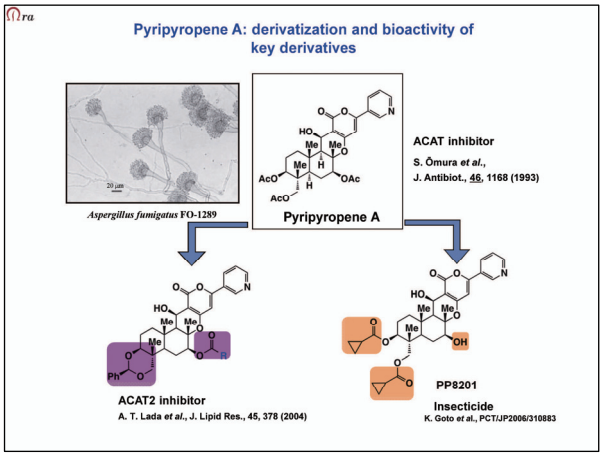
〈図－46〉　次にロイヤリティの話になりますが、2003 年当時の動物薬の売り上げを見ると、エバーメクチン、フィプロニル、タイロシンがトップスリーです。エバーメクチンが効くということが分かり、作用のメカニズムが分かり、そういうものを新たに探して、今度はフィプロニルというのが見つかりました。ですから、エバーメクチンがなかったらこれも登場しなかった。ま

た私は、タイロシンの構造を明らかにし、その誘導体の開発にも関わりました。したがって、トップスリーは、何らかの形で私が関与していると言っていいと思います。

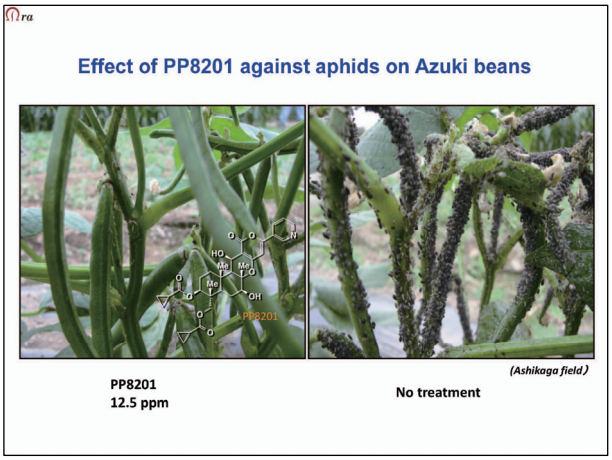


図−47

〈図－47〉　産学連携研究のロイヤリティ収入の使途ですが、抗生物質の生合成など先端研究の推進に加え、農薬用抗生物質開発などにも使われました。また、エバーメクチンの特許料がなくなったらあとは何もないということでは困りますから、その次が必要です。特許料を使って、さらに次を見つけています。

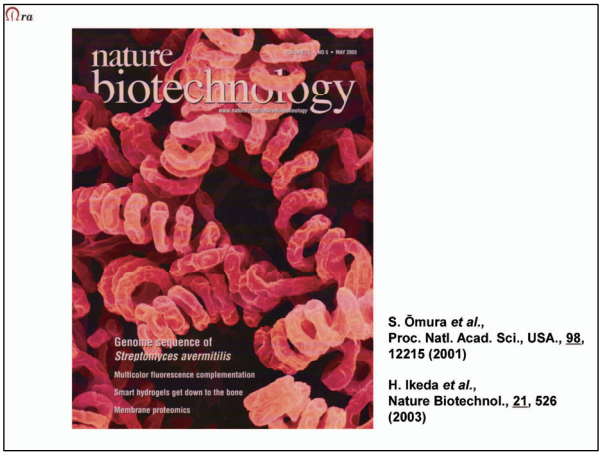


図−48



図−49

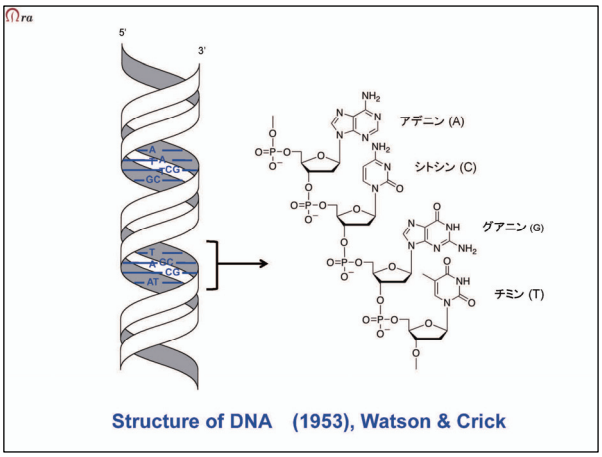
〈図－48、49〉　これは、カビが作る化合物ピリピロペンです。こちらは「ピリピロペン誘導体」ですが、これはおもしろいことに、1 つは血管にコレステロールがたまるのを阻害する薬、もう 1 つは、農業用の殺虫剤として使えるように開発しました。写真のように、アズキにアブラムシがたかって見るも無残になりますが、この薬を 12.5 ppm（パーツ・パー・ミリオン）散布するだけで完全に防除できます。



図−50

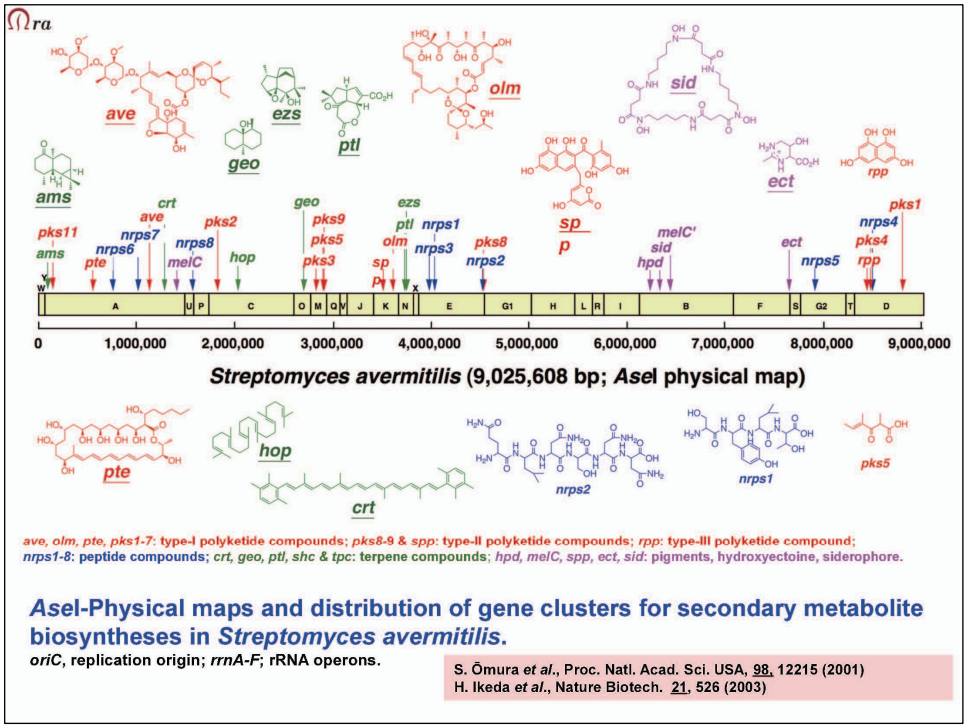
〈図－50〉　では、エバーメクチンを作る遺伝子はどうなっているのか。こんなに有用な薬を出しているけれども、遺伝子はどうなっていて、どのようなメカニズムで生合成されているかというのは、非常に興味があるところです。今度はすぐに工業化とか、特許料がどうのこうのという仕事には結び付かないけれども、私どものところでもこの基礎研究をやる必要があるだろうと思い、先ずこの放線菌のゲノム解析に取り掛かりました。

それには、イギリスのジョンイネス研究所に Hopwood 教授という私の友人がいますが、そこに私のところで学位を取って間もない池田治生君を送って、1 年間勉強してきてもらい、いろいろな研究を一緒にやってきました。



図−51

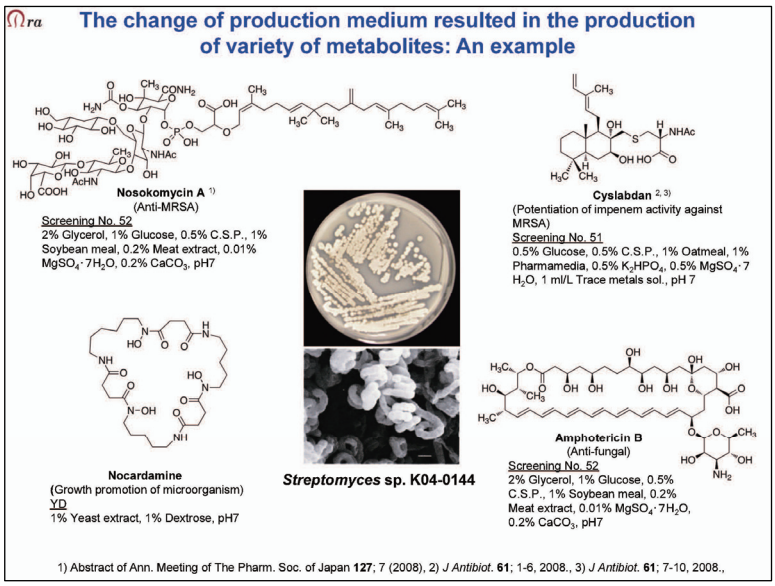
〈図－51〉　例えば、DNA を解析することによって、どんな物質を作っているかということも予想できます。有名なワトソンとクリックの二重らせんがありますが、DNA は、デオキシリボースとリン酸が交互に長くつながった 2 本の鎖が、らせん状にねじれた二重らせん構造になっています。A、T、G、C の 4 種類の塩基が、それぞれデオキシリボースにくっついています。いろいろな組み合わせがありますが、その並び方によって遺伝情報が変わってくるのです。



図−52

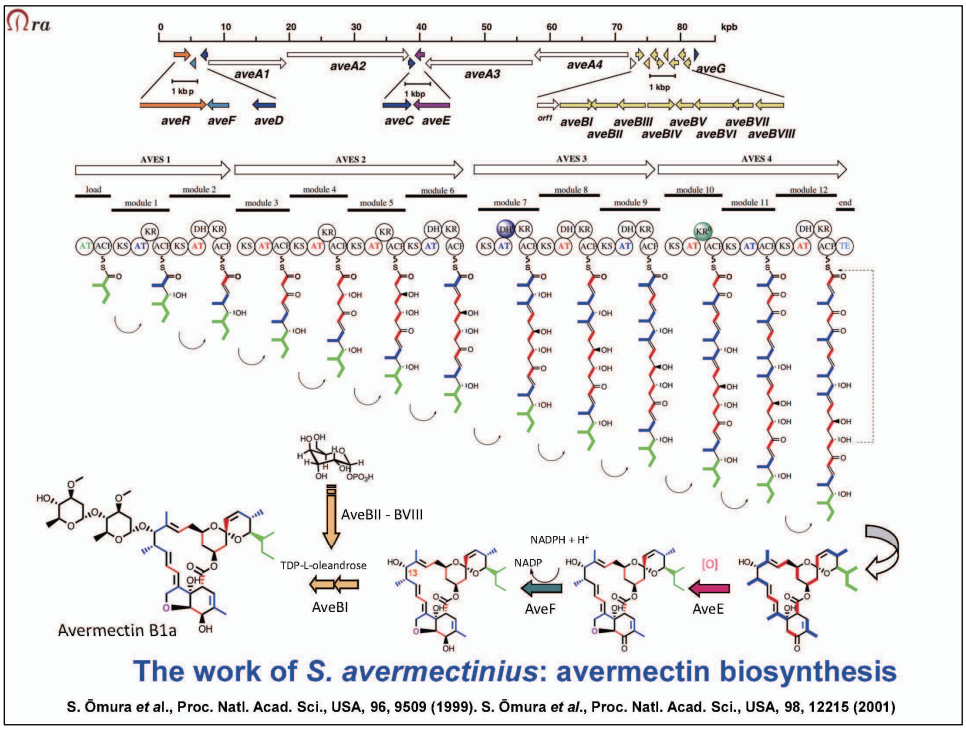
〈図−52〉　私どもは、*Streptomyces avermectinius* のゲノムを解析しました。DNA の塩基配列を調べると、どういう蛋白質を作っているかということがまず分かります。今度は、その蛋白質がどういう機能を持っているかを、データーベースで検索します。そして、私どもが調べている蛋白質がどういう作用を持っているかが分かってくると、だいたいどういう化合物を作っているかが予測できます。

それで分かったことは、900 万個余りの塩基が並んでいて、その中に二次代謝産物を作る遺伝子が乗っかっている。そして遺伝子情報を解析して、そういうものを作っているだろうと予測したところを実際に培養して、その中で作られているかどうかを調べていきます。そうするとほぼ当たります。私どもの研究から、三十何個の化合物を作るという遺伝情報が乗っかっていることが分かりました。



図−53

〈図－53〉　ところが、それがすべて生合成されているわけではない。遺伝子を多く持っていても、すべて同時に作られるのではなく、培養条件を変えることによって、あるときはある化合物をたくさん作り、あるときは違う化合物をたくさん作るということも、分かってきています。



図−54

〈図－54〉　次にエバーメクチンの生合成ですが、17 個の遺伝子によってエバーメクチンの骨格が作られるということが、解析できました。この遺伝情報に基づいて、先ず 4 種類の大きな蛋白質が作られます。その大きな蛋白質の中には、またさらに触媒作用を持つアミノ酸配列が乗っかっています。そういったことが次々と分かってきましたが、グルコースというお砂糖から、オレ

アンドロースという糖を作るのに関係する遺伝子がいくつかあって、この遺伝子がすべて働くと、最終的な化合物になるということが分かりました。

エバーメクチンに非常に似通った、ネマデクチンという天然物を出す菌がありまして、この遺伝情報も解析しました。この構造を見ると、2 つの糖が欠けている。したがって、抗寄生虫活性が弱く、少量で効くという活性はない。そこで、遺伝子操作でネマデクチンにエバーメクチンと同じ糖を入れました。入れたことでどのように活性が変わったかというと、200 倍ほど活性が上がっていました〈図－55～59〉

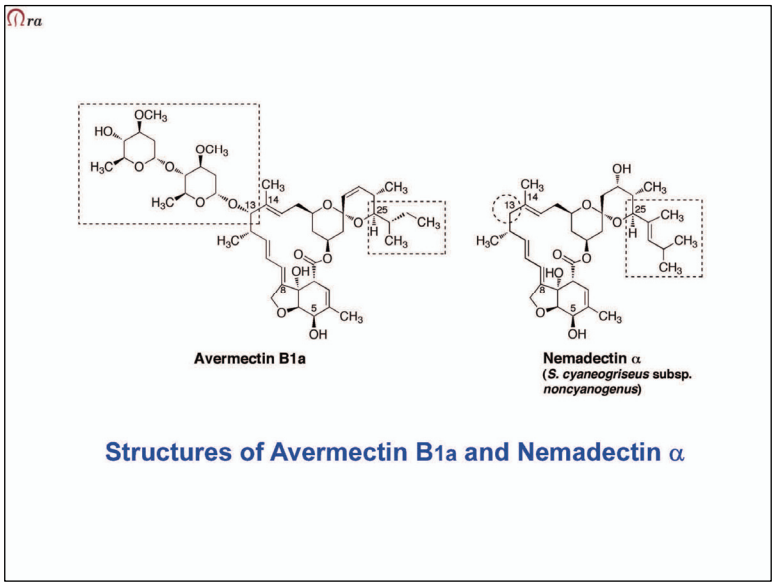


図-55

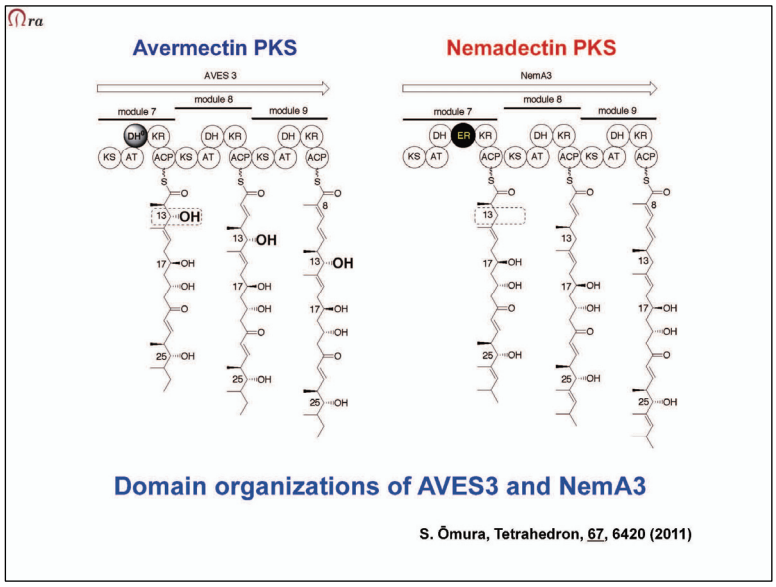
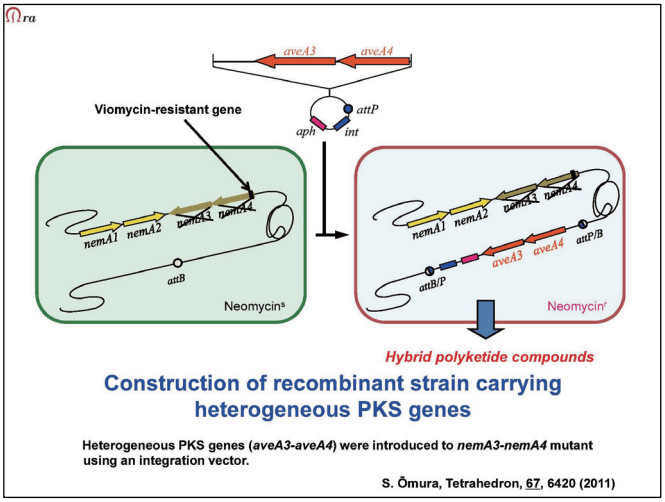
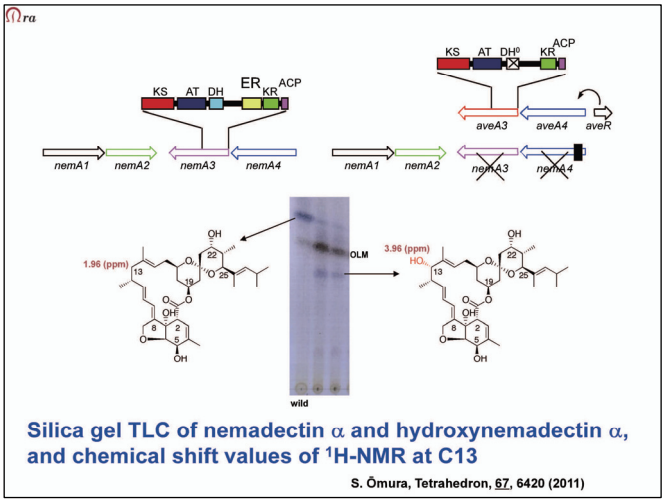


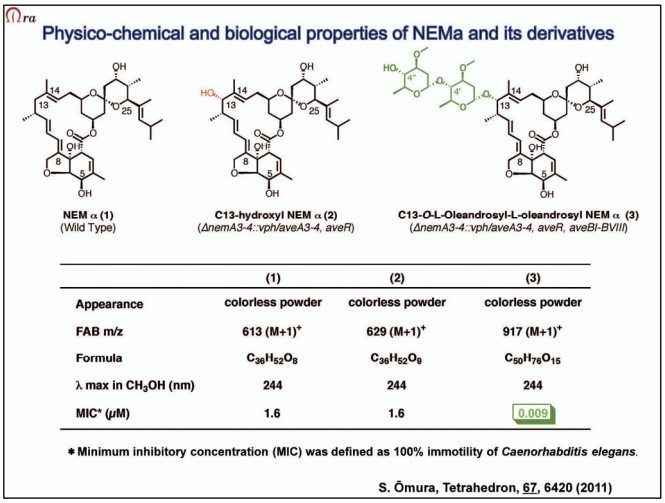
図-56


aveA3
aveA4
Viomycin-resistant gene
attP
aph
int
nemA1
nemA2
nemA3
nemA4
attB
Neomycin^s
attB/P
aveA3
aveA4
attP/B
Neomycin^r
Hybrid polyketide compounds
Construction of recombinant strain carrying heterogeneous PKS genes
Heterogeneous PKS genes (aveA3-aveA4) were introduced to nemA3-nemA4 mutant using an integration vector.
S. Ōmura, Tetrahedron, 67, 6420 (2011)

図−57


KS
AT
DH
ER
KR
ACP
KS
AT
DH^0
KR
ACP
aveA3
aveA4
aveR
nemA1
nemA2
nemA3
nemA4
1.96 (ppm)
3.96 (ppm)
OLM
wild
Silica gel TLC of nemadectin α and hydroxynemadectin α, and chemical shift values of ^{1}H-NMR at C13
S. Ōmura, Tetrahedron, 67, 6420 (2011)

図−58


Physico-chemical and biological properties of NEMa and its derivatives
NEM α (1)
(Wild Type)
C13-hydroxyl NEM α (2)
(ΔnemA3-4::vph/aveA3-4, aveR)
C13-O-L-Oleandrosyl-L-oleandrosyl NEM α (3)
(ΔnemA3-4::vph/aveA3-4, aveR, aveBI-BVIII)
(1) (2) (3)
Appearance colorless powder colorless powder colorless powder
FAB m/z 613 (M+1)$^+$ 629 (M+1)$^+$ 917 (M+1)$^+$
Formula $C_{36}H_{52}O_8$ $C_{36}H_{52}O_9$ $C_{50}H_{76}O_{15}$
λ max in CH_3OH (nm) 244 244 244
MIC* (μM) 1.6 1.6 0.009
* Minimum inhibitory concentration (MIC) was defined as 100% immotility of Caenorhabditis elegans.
S. Ōmura, Tetrahedron, 67, 6420 (2011)

図−59

私どもがこのような研究を最初に発表したのは「Nature」という雑誌で、これは 1985 年のことです。遺伝子を操作することによって、天然にはない新しい抗生物質を作ったという論文です。しかし、その後そういう研究はあまり活発ではありませんでしたが、しばらくして急に活発になりました。今では日本でも、文部科学省がかなり大型の予算を、この研究領域に注ぎ込んでいます。このように、私どもが遺伝子操作による新規化合物の創製に世界で初めて成功し、また放線菌ゲノム解析を先駆け、我が国が世界最先端を走る遺伝子工学の基礎の確立に大きく貢献できたのも、特許料のおかげだと言えます。

■ 心を治し、人を育てる

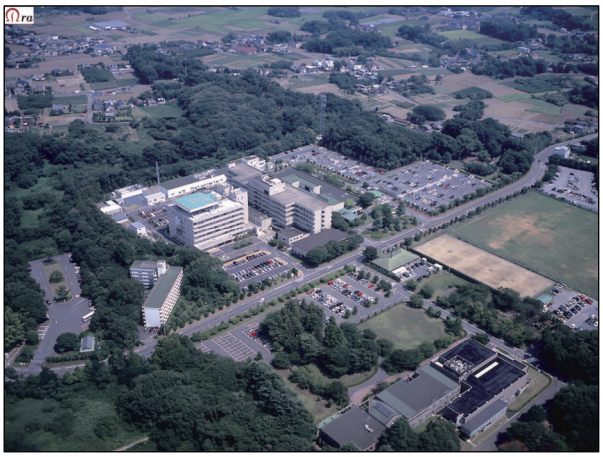


図-60

〈図－60〉　実はもっと大事なことをやっています。研究開発もさることながら、北里研究所がこれからも存続して食べていくには、さらに他の事業もやらないといけない。そこで何をやったかと言うと、この特許料を使って病院を造りました。抗生物質というのは病院で使われますが、その特許料で病院を造ったという抗生物質は、イベルメクチンだけだと思います。



図-61



図-62

〈図－61、62〉　1989 年に 440 床の北里大学 KMC 病院を建て、看護師さんの養成所をエバー

メクチンの特許料で創設しました。病院の中へ入ると、非常に広いエントランスホールがありますが、ここでコンサートができるように、音響効果も考えて設計されています。エントランスホールの椅子を片付けて、また別の椅子を入れて並べると、300 人近くがここでコンサートを聞けるように造りました。最初から、そういうことができるように造ってあるわけです。



図-63



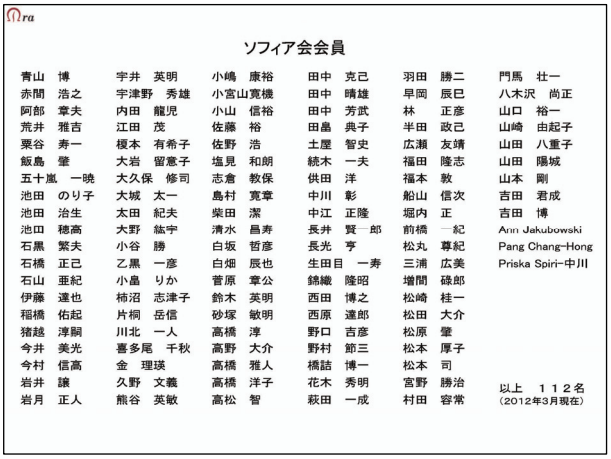
図-64

〈図－63、64〉　また特に有名なのは、四半世紀前から病院の中に、絵画が展示されています。今では「ヒーリングアート」という言葉が使われていますが、その当時はそんな言葉もなく、ヒーリングアートの先駆けといえます。病院へ入ると、場所を間違えたのではないかと思うぐらい、絵が飾られています。看護師さんの学校にも、美術館のように絵を展示しています。

なぜこんなことをやったかと言うと、造ったときはまだ 20 世紀でした。20 世紀の科学の発展はめざましいが、一方心の問題がとり残された。21 世紀は心を大事にする時代にならなければならない。その心の時代に、絵画というのは大きな役割を果たすだろう、このように考えました。絵を見て元気づけられて、子供を連れて自殺しようと思ったのを思いとどまった、という話もあります。

岡田謙三画伯の絵がたくさんありますが、この岡田謙三という画家は、藤田嗣治と交流があり、特にアメリカで活躍した有名な画家です。そのご夫人が、船で日本に持ってこられた作品の内、150 点を私どもの病院に寄付してくださいました。こういう事業を展開していることによって、そうした恩恵を受けることができました。

かの後藤新平伯爵は、「金を残すのは下。仕事を残すのは中。人を残すのが上」だと言っています。私もこういう研究をするために、なるべく教育的なことを考えながら、若者を励まし、アメリカへ行きたい人には行けるようにしてやる、国内外の優れた研究者を招いてセミナーをやるといった、人材育成事業をやってきました。



ソフィア会会員

青山　博	宇井　英明	小嶋　康裕	田中　克己	羽田　勝二	門馬　壮一
赤間　浩之	宇津野　秀雄	小宮山寛機	田中　晴雄	早岡　辰巳	八木沢　尚正
阿部　章夫	内田　龍児	小山　信裕	田中　芳武	林　正彦	山口　裕一
荒井　雅吉	江田　茂	佐藤　裕	田畠　典子	半田　政己	山崎　由起子
粟谷　寿一	榎本　有希子	佐野　浩	土屋　智史	広瀬　友靖	山田　八重子
飯島　肇	大岩　留意子	塩見　和朗	続木　一夫	福田　隆志	山田　陽城
五十嵐　一暁	大久保　修司	志倉　教保	供田　洋	福本　敦	山本　剛
池田　のり子	大城　太一	島村　寛章	中川　彰	船山　信次	吉田　君成
池田　治生	太田　紀夫	柴田　潔	中江　正隆	堀内　正	吉田　博
池口　穂高	大野　紘宇	清水　昌寿	長井　賢一郎	前橋　一紀	Ann Jakubowski
石黒　繁夫	小谷　勝	白坂　哲彦	長光　亨	松丸　尊紀	Pang Chang-Hong
石橋　正己	乙黒　一彦	白畑　辰也	生田目　一寿	三浦　広美	Priska Spiri-中川
石山　亜紀	小畠　りか	菅原　章公	錦織　隆昭	増間　碌郎	
伊藤　達也	柿沼　志津子	鈴木　英明	西田　博之	松崎　桂一	
稲橋　佑起	片桐　岳信	砂塚　敏明	西原　達郎	松田　大介	
猪越　淳嗣	川北　一人	高橋　淳	野口　吉彦	松原　肇	
今井　美光	喜多尾　千秋	高野　大介	野村　節三	松本　厚子	
今村　信高	金　理瑛	高橋　雅人	橋詰　博一	松本　司	
岩井　譲	久野　文義	高橋　洋子	花木　秀明	宮野　勝治	以上　１１２名
岩月　正人	熊谷　英敏	高松　智	萩田　一成	村田　容常	（2012年3月現在）

図-65

〈図－65〉　私の研究室を出た人のうち、112 人が何がしかの博士号を持っています。その中から、27 名の教授が生まれました。私立の大学で、これだけの人材を育成できた部屋はそうないのではないかと思います。

こうしたことができたのも、やはりロイヤリティ収入があったからだと思います。国の予算を取ろうとしても、これまで私立はだいたい冷遇されてきました。5 件申請があると、国立が 4 件を取って、1 件だけ私立が入るぐらいの状況です。そういう中で国立の皆さんと競争するというのは、容易なことではなかったのです。

■ 故郷山梨県への貢献活動

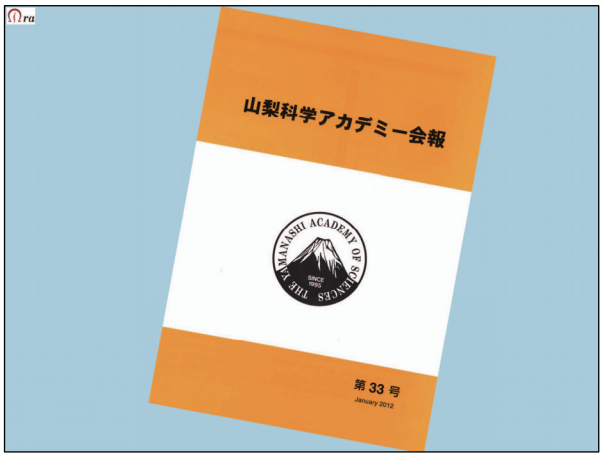


図-66



図-67

〈図－66、67〉　教育が人を作り、人が国を作る。現在、日本は一極集中です。私は、これは将来非常に危険であると言っていますが、言うだけではなくて、実際に国のために自分でもやってみせようということで、山梨県に山梨科学アカデミーという団体（現在は公益社団法人）を今から 17 年前に設立しました。何をやっているかと言うと、ここの会員には大学の先生、あるいは研究所の所長さんや副所長さんなど、県下の研究機関のトップクラスの人たちに入ってもらいました。そして、県下でいい仕事をした人に、アカデミー賞、奨励賞等を差し上げています。

このアカデミーの特色の一つとして、山梨県の教育委員会と連携した「未来科学者訪問セミナー」があります。これは、会員の先生方が毎年県下の 30 校の学校に出向いていって、自分の領域を分かりやすくお話するというものです。例えば、環境の話や宇宙の話を分かりやすくしてあげる。こういう授業を続けています。教育が人を作り、人が山梨を作る。山梨が良くなれば、国も良くなる。

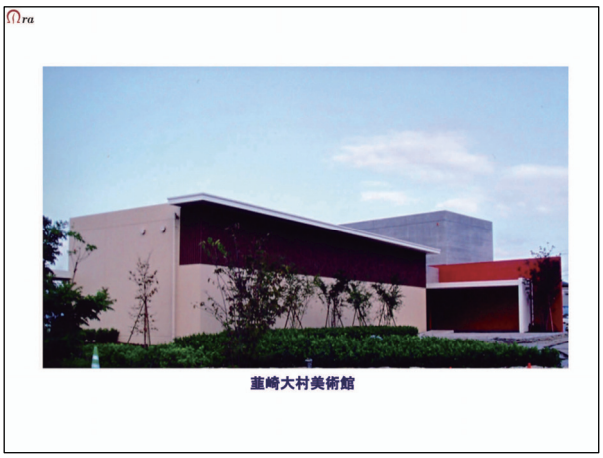


図-68

〈図－68〉　もう 1 つは、文化をおろそかにする国は国際的には通用しません。同じことが県単位でも言えます。文化を大事にする県でなければいけないのではないかということで、韮崎大村美術館を造りました。私が 40 年もかけて集めてきた美術品の中から、いいものを選んで、1600 点ほどを収蔵しています。市で私の名前を付けてくださって、現在は市立の韮崎大村美術館となっています。



図-69

〈図－69〉　また、私は田舎に生まれて、若いころ近所のおじさんやおばさんに励まされたり、お菓子をいただいたり、叱っていただいたりしたことが忘れられません。そこで何か恩返しをしよう、何がいいかなといろいろ考えましたが、お年寄りはお風呂が好きですので、温泉を掘ろう。そこでうまい具合に神が助けてくれていい温泉が出たので、皆さんに喜んで入っていただいております。

このように私は最初、少なくとも 7 つの有用な化合物を作ろうとやってきました。あと一歩で、目標を達成できそうです。華道草月流の創始者の勅使河原蒼風も、「求めていなければ授からない」と言っていますが、絶えずそうした姿勢で取り組んでいくと、成し遂げられるのだと思います。

ちょうど時間になりましたので、私の話を終わりたいと思います。ご清聴ありがとうございました。



〈イベルメクチンの投与によりオンコセルカ症から救われた子供たちと〉
（2004 年 9 月ガーナ共和国アズベンデにて）

■ このレポートは平成 24 年 3 月 30 日東京會舘において行われた、第 121 回本田財団懇談会の講演の要旨をまとめたものです。本田財団のホームページにも掲載されております。
講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得て下さい。

発 行 所　公益財団法人 本田財団
104-0028 東京都中央区八重洲2-6-20ホンダ八重洲ビル
Tel.03-3274-5125 Fax.03-3274-5103
http://www.hondafoundation.jp
発 行 者　原 田 洋 一