

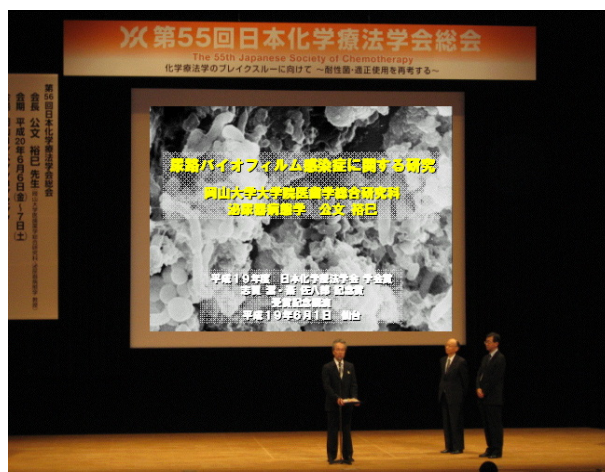
【岡山医学同窓会報 平成 19 年 10 月号掲載】

「志賀潔・秦佐八郎記念賞を受賞して」

ー 泌尿器病態学分野 教授 公文裕巳 ー

平成 19 年 6 月 1 日第 55 回日本化学療法学会総会(仙台)において、同学会の学会賞である「志賀 潔・秦 佐八郎記念賞」を私の長年の研究テーマである「尿路バイオフィルム感染症に関する研究」に対して頂戴しました。同日、表彰状を日本化学療法学会理事長 戸塚恭一 先生から、賞金と副賞の記念メダルを社団法人北里研究所所長 大村 智先生から頂戴するとともに、受賞講演をさせて頂きました。

島根県出身の秦 佐八郎先生(1873～1938年)は、1891年(明治24年)に岡山大学医学部の前身であります岡山第3高等学校医学部に入学、1895年に同高等学校医学部を卒業され、1年間の兵役のあと、岡山県立病院助手を勤められています。その後、北里柴三郎に師事し、エールリヒとともに梅毒の特効薬サルバルサンを開発した業績は有名であります。秦先生が岡山大学の先輩であることを知らない方も少なくないと思います。今回、世界初の化学療法剤の創始者であり、母校岡山大学の誇るべき世界的偉人のひとりである秦佐八郎先生の名前を冠する学会賞を受賞できたことを大変有り難く思っています。



志賀・秦記念賞授賞式(中央より公文・大村所長・戸塚理事長)

近代的な細菌感染症の治療・予防法は、北里柴三郎とベーリングによる免疫血清療法(抗ジフテリア毒素、抗破傷風毒素)が1890年に確立されたことに始まります。また、化学療法の分野においては、パウル・エールリッヒ(1908年ノーベル生理学・医学賞受賞)がある種の色素が動物細胞を染めずに細菌だけを染色することに着目し、感染症の原因菌のみを特異的に殺して治療するといういわゆる選択毒性の概念を確立したことに始まります。この「Magic Bullet 魔法の弾丸」の実現を目指して、種々の色素を化学合成し、砒素を含んだ606番目の試料が梅毒スピロヘータに有効であることを秦 佐八郎とともに発見、1910年に「Chemotherapy 化学療法」の名称を提唱して、サルファ剤からペニシリンへとつづく近代抗菌化学療法の礎となりました。サルバルサンは、“arsphenamine”のドイツのイーゲー社の商標登録名ですが、「救う」(salve) + 「ヒ素」(arsenic) から「サルバルサン (salvarsan)」と名付けられたそうです。

当時の梅毒の脅威は、脳梅毒や胎児への垂直感染のことを考慮すると、多分、現代のエイズをこえるものであったと想像され、「亡国病」としてエイズ発見の初期段階と同じような患者差別もあった報告されています。サルバルサンは「エールリッヒ・秦六〇六号」と呼称され、梅毒の特効薬として多くの患者を救い、二人はノーベル化学賞の推薦を受けています。しかし、サルバルサンが有毒物である砒素を成分とした砒素化合物であることから、乱用による副作用等もあり、ペニシリンの登場とともに現役を退いていきました。秦は、コッホの三原則に基づいて構築された感染動物モデル系での治療実験として、ネズミ、ニワトリ、ウサギを用いて極めて忍耐強く治療効果を検証したのですが、サルバルサンがいわゆるプロドラッグであったことも、結果としては理にかなったアプローチとなりました。なお、606号の正しい化学構造が明らかになったのは2005年、つい最近のことではありますが、エールリッヒの提唱した構造式にもとづく単一化合物ではなく、環状3量体と5量体の混合物あり、体内ではこれが酸化分解され

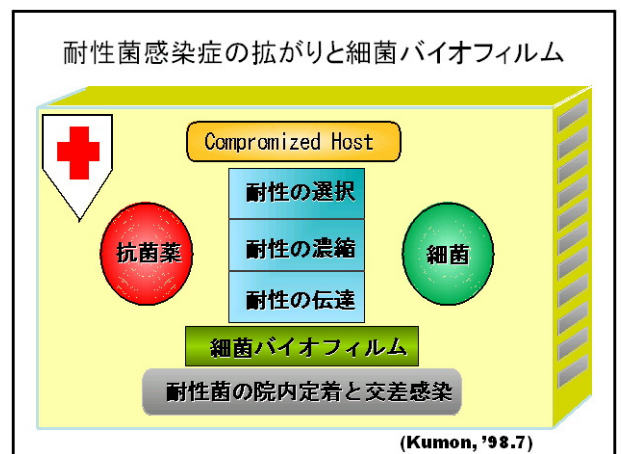
単量体となって働くことが分かっています (Lloyd NC et al., *Angew Chem Int Ed Engl* 28:44, 2005)。志賀・秦記念賞の志賀 潔先生 (1870 ~ 1957 年) は赤痢菌の発見者として有名であります。赤痢菌の発見は東京帝国大学医科大学を卒業後、北里柴三郎の主宰する伝染病研究所で研究を始めて 2 年目の快挙でありました (1898 年)。化学療法に関しては、エールリッヒのもとで、トリパノゾーマ (いわゆる睡眠病の原因となる原虫) に対して、「魔法の弾丸」の原型となる赤い染料トリパン・レッドを 1904 年に発見しています。化学療法学会賞は、北里柴三郎門下の二人の業績とその名を伝え、化学療法の発展を願って「志賀・秦記念賞」として 1990 年に制定された学会賞であります

私は、岡山大学医学部を昭和 49 年 (1974 年) に卒業と同時に、当時、俵寿太郎教授 (元高知医科大学学長) の主宰する微生物学教室 (同年ウイルス学と細菌学に分かれる) の大学院に入学、ウイルス学を専攻して主に免疫走査電子顕微鏡法の開発研究に従事しました。大学院修了後の進路に少々迷いましたが、昭和 53 年に前年の秋に川崎医科大学から岡山大学に戻られた大森弘之教授が主宰する泌尿器科学教室の門を叩きました。入局後、臨床研修とともに、研究領域としては膀胱癌を中心とする悪性腫瘍の研究を始めましたが、当時、泌尿器科は感染症研究、特に、新規抗菌薬の臨床評価として化学療法研究が盛んであります。私は微生物学関連教室の出身ということもあり、感染症班のチーフを担当するようになり、悪性腫瘍と感染症の二束のわらじを履くことになりました。お蔭様で、今もそのまま二つの領域を続けることが出来ているようであります。



志賀・秦賞記念メダル

「尿路バイオフィーム感染症に関する研究」が今回の学会賞受賞の研究テーマであります、バイオフィームという用語を私が最初に使用したのは、1989 年 5 月の第 37 回日本化学療法学会総会シンポジウムにおいて、「カテーテル留置複雑性尿路感染症の病態と治療学」について報告したときであります。多分、感染症領域で「細菌バイオフィーム」という名称を日本で最初に使用したのは私だと思いますが、その後、バイオフィームは感染症、化学療法の領域においてのトピックスのひとつとなり、最近では歯周病のテレビコマーシャルにも登場するほどになっています。バイオフィームは微生物が外敵からの攻撃を逃れて自らの生息圏を確保するために創造した生き物としての英知の結集と考えられ、自然界における液体と固体の界面において形成される主に菌体外多糖で保護された拮がりのある微生物の居城 (社会としてのコロニー) であります。慢性感染症においてバイオフィームは細菌の抗菌薬抵抗性の主たる要素であり、細菌バイオフィームの形成がMRSAや緑膿菌などの耐性菌の院内定着と交叉感染の元凶となっています。私の研究業績は、①細菌バイオフィームの臨床病態と実態の解明、②モデル実験系の構築、③フルオロキノロンとホスホマイシンとの相乗効果メカニズムの解明とその臨床的有効性の検証であります。未だ課題は山積していますが、翻って、バイオフィームは、院内感染のみならず食品感染 (食中毒: 食品容器、製造工程の汚染)、都市感染 (レジオネラ感染、配管汚染、金属腐食による配管損傷) などの環境感染の元凶でもあります。現在、その包括的な制御法の開発に向けて、癌治療と同様に異分野の先端領域の融合による新たな標的医療の研究・開発を模索しているところです。



「魔法の弾丸」として大成功をおさめた近代化学療法ですが、1980年代後半のMRSAのアウトブレイクにはじまる「細菌の逆襲」を前に、2000年以降、新規抗菌薬の開発は極端にペースダウンしています。人間よりはるかに長い時間を生き抜いてきた細菌を抗菌薬の力でねじ伏せて、その種をも根絶しようとしたことに対する逆襲といえます。生き物としての細菌とのあらたな棲み分けを前提に、人類が考案した抗菌薬に対する負の遺産ともいえる「耐性菌感染症」と変貌する「新興・再興感染症」などの多様な微生物感染症に対するあらたなブレイクスルーが待望されています。今回の受賞が内定した本年4月29-30日に、島根県益田市（旧美濃郡美都町）にある秦佐八郎先生の生家と隣接する秦記念館などゆかりの地を訪ね、平成20年に岡山で開催する第56回日本化学療法学会総会（606号を記念して6月06日を中心に開催）のメインテーマ「温故創新：化学療法イノベーション」の構想を膨らませました。岡山大学医学同窓会の皆様におかれましては、化学療法の祖である秦佐八郎先生が学んだ岡山の地で、その原点に回帰しての21世紀の「魔法の弾丸」作りとしての新たな標的医療創造の会にご期待を頂くとともに、「秦佐八郎サルバルサン探索99年記念事業」への温かいご声援とご支援をお願い申し上げます。



秦佐八郎先生のゆかりの地を訪ねて

第56回日本化学療法学会総会

平成20年6月5-7日, 岡山

メインテーマ

温故創新：化学療法イノベーション

化学療法の祖：秦佐八郎

明治29年卒業
岡山第二高等学校医学部

秦佐八郎サルバルサン
探索99年記念事業

記念講演
記念展示(6月5-8日)

サルバルサン606号を
記念して、6月06日を
中心に開催予定！

第56回 日本化学療法学会総会・岡山の概要