



微生物が誘^{いざな}ってくれた豊かで充実した研究人生

山下 道雄

はじめに

今まで本誌に掲載された多くの方々の力作を読ませて頂いていましたので、若い方々に有用なアドバイスなり道標となるような原稿をまとめるのはかなり難しそうだと思います。頼まれると断れない性格なのでお引き受けしましたが、実際に書き始めると想像以上に大変なことだと思い知りました。それでも編集委員や事務局の皆さんからのアドバイスや励ましを頂き、何とかゴールを目指す気持ちを持ち続けられました。

「これから研究者としてのキャリアを築き上げようと考えている若い方々に役立つ」ように製薬企業内の研究者がどのような経験を積み、製品を世に送り出すための能力を高めていくのか、あるいは世の中の役に立つ社会貢献や環境安全などの活動をしているのかについて私なりの書き方でまとめました。

本シリーズを企画・提案された日本生物工学会の現会長の木野邦器先生、和文誌編集委員長の藤原伸介先生、編集委員の新城雅子先生、編集担当の柏木歌織さんに心から感謝致します。

私のルーツ（祖父母・父母のこと）

私の父は、長野県飯田市で商家の次男として生まれました。その番頭夫妻（親戚筋）に子供が居なかったことから、大変可愛がられ父も二人を慕っていたそうです。その後二人は独立し、すぐそばに新たな店を起こし独立しました。父は7歳の時に請われてこの夫妻の養子となりました。

父は、戦争中、中国樺林の「満州パルプ」で会計係として働いていましたが、終戦後日本に帰国するのに大変な思いをしたそうです。自分を含め若い男性2人だけで400人を超える老人、女性や子供達を連れての引き揚げとなり、それは過酷なものでした。橋を爆破される直前に貨物列車でハルピンまでやっと移動し、そこで敗戦を知り収容所に入りました。男性だけ別の収容所に移され

るなど、いろいろな困難を体験し、帰国するまで1年余りかかったそうです。衛生面の劣悪な環境のため発疹チフスなどで亡くなる人もたくさんいました。「早期に発症したため、薬なども十分あって死なずに済んだ」などの話を小さい時に父から何度か聞かされました。父はこの時のことを『地獄への旅—牡丹江脱出記』としてまとめ、自費出版しました。父が生きて日本に帰国できたからこそ、私自身今こうして存在する訳で、「世の中の役に立つ、意義ある人生にしなければ」といつも考え意識して生きてきました。母は、女学校を卒業した後、栄養学校に進み、病院で栄養士をしていたそうです。

幼少期 小学校時代

私は父の会社の社宅があった中目黒で、1949年（昭和24年）に生まれ、小学3年生までそこで育ちました。当時は今の中目黒からは想像もできない程、長閑な景色が広がっていました。

父の養母である祖母はとてもやさしく、孫である私を大変可愛がってくれました。大好きだった祖母は、私が小学5年生の時にがんで亡くなり、悲しかったことを今でも鮮明に覚えています。祖母をがんで亡くした体験から小学校の卒業文集には「医者になってがんを治したい」と書きました。

その頃父が結核で入院し、片肺の部分切除手術を受けました。会社を長期間休み、給料もカットされ苦しい生活であったことと寂しかったことを、子供心に覚えています。これも、後に私を「医薬品探索・研究の道」に進ませるきっかけの一つであったことは間違いありません。

当時近所のお兄ちゃんに日曜日ごとに自由が丘のキリスト教会に連れて行ってもらい、説教を聴いたり讃美歌やパイプオルガンの演奏を聴いたりしました。天から降り注ぐその透き通った音色や旋律の美しさに心奪われた経験が、後にクラシック音楽全般が好きになり、多くのバロック音楽や宗教音楽を聴いたりフルートを習ったりするきっかけになったと思います。

中学・高校時代

私はチームスポーツが好きで、中学・高校は野球部でした。中学の時は練馬区の大会で優勝し、東京都の大会にも出るような強いチームで、練習も厳しかったです。顧問の峰野泰三先生（数学）に「学校の成績が落ちたら野球部を退部させる」と言われ、負けん気に火が付き、疲れた体に鞭打ちながら、成績が落ちないように勉強も頑張りました。そのお陰で、希望する都立大泉高校に入学できました。

高校では勉強ができる人も多かったですが、人間として尊敬できる文武両道の人も多く、今でも色々な交流が続く一生の友人達に多数出会いました。

私の出身高校では3年から大学受験に備えて文系と理系のクラスに分かれます。私は、迷うことなく理系クラスを選びました。体力的に大変な部分もありましたが、今思うと勉強と野球どちらも充実した高校時代を送ることができたと思います。

大学の進路選択について

前項で「卒業文集に医者になってがんを治したいと書いた」と紹介しましたが、私の上がり性、怖がり、緊張しやすい性格からは外科医は無理であろうと思いました。高偏差値が求められる医学部への入学は、何年も浪人することは許してもらえない状況では難しいと判断しました。そこで、もっとも好きで得意であった有機化学の分野に進もうと考えました。私には薬学部という選択は頭にまったくなく、薬学部は薬剤師の資格を得るためのものだと思っていました。今思えば本当に世間知らずだったと思います。しかし、結果的にはこの選択が、「製薬会社の研究所で天然物医薬品の探索・精製・工業化研究を行い、その製法に適した工場を建設する」という仕事につながります。何か不思議な力によって導かれたとしか思えない、私にとって最高の大学選択だったと感じています。

大学進学（学生運動が激しい頃）

70年安保闘争問題で揺れる時期、一浪して迎えた1969年の2回目の大学受験は、我々と同世代や少し上の世代の学生達による安田講堂への立てこもりや学園封鎖などにより、東京大学の入試がなかった年です。国立難関大学や早慶の競争率が高く、精神的にも緊張感がありましたが、幸いにして慶應義塾大学工学部応用化学科に入学できました。

しかし、入学はしたものの、入学式後すぐに慶應義塾大学日吉キャンパスでも学生による封鎖や立てこもりなどが起こり、授業もほとんどできませんでした。

二人の恩師（梅澤純夫先生・竜田邦明先生）、研究室の諸先輩、切磋琢磨した研究室同期との出会い

2年間の教養課程の後、3年生からの専門課程では梅澤純夫教授の有機化学の授業を受けました。純夫先生のお話は感動的で興味深いものでした。第二次世界大戦当時（1944年）、慶應義塾大学日吉キャンパスの地下壕で純夫先生の弟の濱夫先生（東京帝国大学付属伝染病研究所）をはじめ、多くの先生方が中心となってペニシリン研究をし、製造に成功していたそうです。そのお陰で日本ではその後、特許料を払わずに製造販売できるようになったなどの話を知りました¹⁾。

さらに、カナマイシンの発見から全合成までの各種研究成果の情報やエピソードなども面白く伺いました。是非、梅澤研究室で研究したいと思うようになりましたが、競争率が大変高いので、その人数枠内に自分が入れるか不安もありました。

当時、梅澤研究室の助手（1969年～）であった竜田邦明先生との出会いは、3年生から始まった学生実験の時でした。竜田先生は、梅澤純夫先生の研究室で、カナマイシンの全合成を行うことでその糖部分の絶対配置を決定したり、カナマイシンの耐性菌に有効なデオキシカナマイシンの合成に成功したりと、素晴らしい成果を次々とあげられている時でした。その後、主な天然抗生物質（4大抗生物質をはじめ102種類）の全合成にも成功し、2002年の紫綬褒章をはじめ、多くの褒章を受けています。当時、竜田先生は、学生実験の指導をする中で私に、「自分は最近、微生物二次代謝産物の中から有用な医薬品の候補となり得る生理活性を有するだろう官能基^{*1}と反応し、青色呈色を示すWood試薬と、グアニジン基を有する物質と選択的に反応し、桃～赤色呈色を示すジアセチル試薬を用いて化学的スクリーニング（探索）を行うことにした。この方法で薬の候補化合物となり得る新規物質を探索する実験を始めたので、私のところで卒業研究をしないか」という趣旨の言葉をかけてくださいました。とても嬉しく迷うことなく「お願いします」とお伝えしました。しかし、定員があるので最終発表があるまでは落ち着きませんでした。

^{*1} この官能基とは、生命現象、その中でも特に遺伝に深い関係を有するDNA、RNAなどの塩基部分であるプリン、ピリミジン、イミダゾールなどです。

1972年4月から工学部応用化学科4年生となった私は、同期の東君と2人で竜田先生のグループに配属になり、修士課程2年生の藤本光一先輩（後に三共入社）の指導の下、私が希望した「医薬品の種と成り得る新規微生物二次代謝産物の探索研究」のスタートを切りました。

私は、微生物が持つ可能性を信じて、醗酵・精製の実験にのめりこみました。そしてすぐに、天然物生理活性物質の探索研究やそこで見いだされた活性物質を精製する楽しさ・面白さに完全に取り憑かれてしまいました。とはいえ、微生物二次代謝産物の医薬品への応用を目指した研究は、手間暇がかかるうえに、土壌採取、菌株育種改良、培地成分検討、醗酵・培養など色々な工程でさまざまな振れる要素があり、その振れ幅を小さくし再現性の良い実験をすることがとても重要です。振れの原因解明や再現性の良い菌株育種や醗酵方法の確立は奥深く、難しく大変でした。だからこそ逆にファイトが沸き、結果的に私の几帳面な性格にとっても合っていました。これが最終的には一生の研究領域・職業となった「新規醗酵医薬品探索およびそれら活性物質の精製・単離検討」との出会いであり、私の一生の仕事の出発点でした。

この分野の研究は、「土壌採取 ⇒ そこからの微生物の育種・分離 ⇒ 得られた微生物の培養（種となる微生物を増やす種培養と活性物質を作らせる本培養）⇒ 精製検討 ⇒ 単離 ⇒ 機器分析 ⇒ 構造決定」など幅広い専門性が要求されるとともに、各工程の実施にそれぞれ長時間を要します。そのため、研究を進めるのには手際よくかつ効率的に行かないと、いくら時間があっても足りないという状況になってしまいます。それ故、夜遅くまで実験漬けの日々が続き、電車がなくなり帰れない時には、研究室に泊まったり、矢上台キャンパスや菊名駅の近くに住む友人の家に泊めてもらったりしたこともありました。訪ねて行ったらたまたま友人が留守で、電車もなくなってしまっていて家にも大学にも帰れなくなり、夏の多摩川の河川敷で寝たこともありました。

終電車で西武線練馬駅まで帰り、真夜中過ぎに、高校の友人宅に預かってもらっていた自転車で家に向います。当時は学生運動が盛んな頃だったので、麦畑が多く残っていた道を急ぎ帰る途中、警官に職務質問されたことがありました。研究に使う微生物を求めて、しゃがんで小型スプーンのようなもので土壌採取をしていた時にも（爆発物を仕かけているのではと警戒され？）職務質問されてしまいました。こういったエピソードには事欠きません。

初めて単離した新規物質

幸いなことに、私が醗酵チームに配属されてWood試薬とジアセチル試薬を用いて化学的スクリーニングを開始してすぐに、両試薬に陽性の化合物が見いだされました。私が精製・単離したその化合物は、スクリーニング方法の正しさを証明するように、ジアセチル呈色反応陽性（赤色）で、グアニジン基を有するアルギニンとヴァリンがアミド結合で環状に結びついた構造（ピラジノン環）でした。BPB（プロモフェノールブルー）での呈色反応で陽性を示し、さらには、¹H-NMR、IR、UVなどから構造が支持され、新規物質であることが分かりました。この物質をargvarinと命名し、*J. Antibiotics*（以下JA）に1973年に投稿、掲載され²⁾、私の卒業論文となりました。先輩達から「君は何か持っているね」と言われ嬉しかったです。

当時の日本の天然物医薬品の最先端の研究環境で、梅澤先生、竜田先生をはじめ素晴らしい先生や先輩、同期に囲まれて研究ができたことは、この上ない喜びでした。

しかし、一方で、自分たちがトップを走っていると思っていた化合物の特許が、ある日突然開示され優先権を失ったり、医薬・天然物専門誌に発表されたりということがあり、世界のトップと競争するというのとはこういうことかとその厳しさを肌身で感じることも多々ありました。

大学院 修士課程

梅澤純夫教授の研究室の1973年度の修士課程1年生の配属者は、他大学からの転入生1名が加わり7名となりました。とても仲が良い同期で、夏休みには北海道を



慶應義塾大学理工学部応用化学科梅澤研究室時代。カラムクロマトで精製中。

旅行したりしました。修士課程修了後は、それぞれ、製薬会社や化学系の会社に就職し、研究所などで活躍しました。今でも時々集まって情報交換したりしています。

この年（1973年）の9月から竜田先生はハーバード大学ウッドワード教授の下でビタミンB₁₂の全合成研究に携わるため留学されました。そのため微生物二次代謝産物の研究を見てくださる人が博士課程の藤本先輩のみとなってしまう、この研究は一時中断となりました。代わりに明治製菓から研究指導に来てくださっている土屋務先生の下でカナマイシン関連物質の合成研究を行うことになりました。幸い、そちらの研究は順調に進み卒業の目処はつきました。しかし、自分が一生かけて取り組みたい仕事は、合成よりも微生物二次代謝産物の中から医薬品となり得るものを見付け出し、患者さんに届けることだ。すなわち、「自分の性に合っていて、どんなに大変な時でもゴールに入るまで前に進み続けることができる」と気づきました。私の進むべき道が自分の中ではっきり定まった瞬間です。

色々な場面・分岐点で自ら決断し、また先生や先輩、友人達の助言などもあって進んできた道が、結果的には私の力をもっとも活かせる最良の道であったと、今この歳になって感じられるのは幸せなことだと思います。

就職活動

大学の卒業論文研究と大学院の修士論文研究を行って見て、私は「医薬品と成り得る微生物二次代謝産物の探索研究の面白さ」にすっかり魅了されてしまいました。

そこで、研究室の先輩達が入社し、醗酵探索研究で実績のある明治製菓や田辺製薬などに入社したいと考え、各社の人事部に問い合わせました。しかし「今年度は大卒の新規採用は人数を絞っている」「過去の実績や研究内容の点で関係の深い研究室からしか採用しない」「採用予定人数はすでに確保できた」というような回答ばかりが返ってきました。

本当にやりたい仕事であれば関東の会社にこだわることなく、他の会社にもチャレンジしようと思いましたが、まずは関東の研究開発型の製薬会社や、製薬も行っている化学系の会社に順番に連絡してみました。しかし、「大学院卒の研究員は指定研究員の推薦を貰って面接する人の中から決まってしまうことが多いので、入り込む余地はほとんどない」と言われてしまいました。

醗酵技術を基盤として新規医薬品を探索・開発する研究を一生の仕事にしようと思っていた私の夢はそのスタート台に立つことなく早くも潰えたのかと思いまし

た。しかし、薬をもつかむ思いで研究室内の先輩達に相談したところ、「天然生理活性物質の探索研究では、最近、大阪に本社がある藤沢薬品工業（以下、フジサワ）が国産初のセファロsporin系抗生物質（一般名：セファゾリン、商品名：セファメジン）を開発・販売し業績を伸ばしている。君の望んでいる土壌微生物の二次代謝産物から医薬品の種を探す研究も精力的に行い成果を出しており、今後さらに伸びる可能性があると思う。入社試験にエントリーしてみたらどうだ」とアドバイスされました。

人の細胞には細胞壁がないので、細胞壁合成阻害剤は一般的に副作用が出にくいと言えます。フジサワはそのような作用機序を有するペニシリンやセファロsporinのようなモノバクタム（WS1923、ノカルジシンA³⁾）を1973年に発見し、JA（1976年）に報告していました。

そこで、人事部に電話をして聞いたところ、「例年、同じ研究室から採用している傾向があり、先輩がいない研究室からの採用はほとんど例がない」、しかし、「エントリーシートは受け付けますので出してみてください」との回答で、すぐに作成し人事部に送りました。その後、「一応、必要書類を提出するように」と連絡があり、急ぎそれらを作成して提出しました。そして後日、東京支社で東京近郊の大学の修士課程の人達と一緒に入社試験と面接を受けさせていただきました。

フジサワからの合否の連絡はすぐにはなく、不合格だったのかと暗い気持ちになり始めた頃に合格通知が届きました。これは単に就職が決まったというだけではなく、これにより自分が一生の仕事にしたいと願っていた「微生物二次代謝産物からの新規医薬品の探索研究」をフジサワで続けることができるということなので、天にも昇る喜びでした。

なお、大学の研究室の方では、土屋務先生から、「すでに卒業は決まっているが、修士論文の研究テーマはきちんと最後まで完結させていくように」と言われ、大阪府池田市の独身寮への引越前日の夜遅くまで実験をしていました。そのため、体に相当負荷がかかり、胃が痛くて夜はあまり熟睡できませんでした。

藤沢薬品工業（株）入社

そんな状態で独身寮に引っ越し、4月1日の大阪府中央区道修町にある本社ホールでの全新社員一同に会しての入社式を経て、約1か月の研修がスタートしました。慣れない関西での1か月の研修期間を終える頃には、胃の痛みが増し、貧血はさらにひどくなっていました。

本社での研修の最終日に、配属の発表があり、私の希望する中央研究所・醗酵担当に配属されることを知りました。翌日からは加島（東淀川区）にある中央研究所（以下、中研）での研修と色々な手続きがありました。一部の人たちは名古屋工場や富士工場内の技術部に配属され、それぞれの勤務地に移動して行きました。

中研での研修最終日に、今中宏部長が醗酵担当の配属者同期5名を迎えに来てくださり、研究室で研究の方針や現状などについて説明してくださいました。今中部長（以下、フジサワ社内のさん付け運動に従って原則「今中さん」と表記します）は当時の醗酵探索研究・開発および工業化研究担当のトップで、大勢の部下を研究者や経営者として育て上げた方です。水虫薬主成分ピロリニトリンの発見者でもあります。今中さんにはとてもお世話になり、研究者としても、上司としても、組織のマネージャーとしても私が心から敬愛する方です。

こうして、私の夢であった「微生物二次代謝産物の中から医薬品の種を発見し医薬品に育て上げる」という研究生活がスタートしました。私は、素晴らしい精製技術を有する精製の神様のような先輩についてアドバイスを受けながら、放線菌の醗酵液からグラム陽性菌あるいはグラム陰性菌に対して抗菌活性を有する物質を効率よく精製・単離する方法を確立する担当になりました。

私がフジサワに入社した1975年の1年前に日本ウォーターズが設立され営業を開始し、私が醗酵担当の精製グループで実験を始めて間もなくウォーターズのHPLCが導入されました。当時はまだ高価でしたが、初めて使った時のその便利さ・有用さにはびっくりさせられました。

配属後間もなく、私は貧血がひどくなり立っているのも辛くなって、昼休みに実験室に椅子を並べて寝ていました。今中さんに直ぐに病院に行くように言われ、西九条の大阪北市民病院に行き検査を受けました。「重症の十二指腸潰瘍なので即入院し、絶食、点滴と薬物療法による治療を受ける」ことになりました。今中さんからは、



藤沢薬品工業株式会社に入社後の中研・醗酵担当時の実験室にて

「3か月の試用期間中の入院欠勤になるので、6月末日までに退院して会社に試用期間延長届を出さないと人事制度上の規則によりクビになってしまう。そうならないように6月30日までに退院し、人事部に試用期間延長届を提出するように」と言われました。

なんとかギリギリ6月30日に退院できる状況になり、試用期間延長届を提出し、7月1日から9月30日までの新たな試用期間を設定していただきました。無事この期間を無欠勤で乗り切り、10月1日に正式採用されました。

当時、胃潰瘍や十二指腸潰瘍の原因はストレスと考えられていたので、再発予防のために精神安定剤を処方され、制酸剤と一緒に服用していたので、実験していても眠くて仕方がありませんでした。実験機の前に座ってカラムクロマトを行っている時、無性に眠くなりコックリをしてしまいます。先輩から「スリーピング山下」と言われたこともありましたが、まさにその通りでした。

その後も、胃・十二指腸潰瘍を何回か再発し、周囲からはストレスに弱いと言われました。ただし、ガスターなど良い薬も開発されましたので、入院せずに服薬だけの治療で回復しました。

正式採用後、色々な活性物質の精製に力を注ぎました。自ら精製したり、精製グループのリーダーとして新人を教育したりしながら単離した化合物については紙面がいくらあっても足りませんので省略します。大阪やつくばの探索研究所で新入社員などに精製指導し、新物質が単離できた菌株としては14株、それらの株の醗酵液から単離された関連物質の数としてまとめると27化合物になります。WS-6897 (FR900482) の精製では、TLC上に完全分離したきれいな丸いスポットが2つ観察できるのに、その溶媒系でいくらシリカゲルカラムをしてもきれいに分離することができませんでした。思い悩んでいた時、上司の向阪さんに「これらは互変異性体だろう、TLCで二次元展開したらどうか」とのアドバイスを頂き、早速実施したところ、正にその通りでした。フジサワの醗酵探索研究の経験の豊富さ、天然物の奥の深さに感動したことを覚えています。

私自身が精製・単離した新規化合物は、私の名前を第一著者としてJAに投稿しました。その数は3報です。また、私の名前が2番目以降の著者名のところに入っているJA投稿論文は第一著者が私の指導を受けながら精製し、論文をまとめて投稿したもので、計11報です。

つくば市東光台に建設していた探索研究所の第一期工事が終了し、1983年4月に第一陣が大阪の中研からつくばに移動しました。免疫抑制剤FK506 (WS9993)^{4,6)}

は、1984年3月25日に発見されました。精力的に新規物質の探索研究を開始しほぼ1万株になろうとした時期でした。菌株番号WS9993は抗免疫活性を調べた9993番目の菌であることを示しています。

博士号

私がフジサワに入社してからの10年間の研究成果として、JAに投稿し掲載された14種の新規物質のうち、①Cryscandin (抗Candida活性物質の単離・構造決定・全合成)、②FR900109 (抗グラム陽性菌抗生物質の単離と構造決定) および、③FR900318 (新規ペニシリンの単離と構造決定) の3種の新規抗生物質について博士論文としてまとめました。母校・慶應義塾大学理工学部の木下光博教授 (梅澤先生の門下生) に主査になっていただき論文審査をお願いしたところ無事パスし、1985年10月の学位授与式で博士号を授与されることになりました (梅澤純夫先生はすでに名誉教授になっておられ、竜田先生は英国ケンブリッジ大学に移られていました)。

論文博士にチャレンジする機会を与えてくださった私の上司である、藤沢薬品工業取締役の今中宏さん (博士)、探索研究所長 (後に社長) の青木初夫さん (博士)、探索研究所部長研究員の向阪正信さん (博士) には、感謝の気持ちで一杯でした。しかし、以下に記す米国FDA研究所への留学が9月1日からと決まっていました。私自身は残念ながら三田キャンパスにある「演説館」での学位授与式には出席できず、父に代理出席を頼みました。

米国FDA (食品医薬品局) への留学

入社から10年経った1985年9月から1年間、FDA研究所のDirectorのお一人であるDarrel T. Liu博士の研究室に留学させていただくことになりました。その研究室は米国ワシントンDC郊外のメリーランド州ベセスダに広大な敷地を有するNIHキャンパス内にありました。テーマはカプトガニの淡青色の血液に含まれる高分子タンパクの精製とその生理活性の研究でした。Liu先生は台湾ご出身で、お父様が同志社大学付属小学校の先生をされている時に京都で育ち日本語も完璧でしたので、私とは、日本語で話して下さることが多かったです。私はここで米国の研究者の仕事に対する向き合い方、計画の立て方と進め方、ライフスタイルなどを近くで学びました。文化・国の豊かさも含め、どれをとっても刺激的でした。私にとっても妻や子供達にとっても、とても良い経験となったと思います。Liu先生との交流は私の宝物の一つで、今も続いています。ただ残念だったの

は、私自身、1年間の留学期間内に良い研究成果が出せなかったことです。

探索研究所 (つくば市) に転勤、 ハーベストシーズン

私の1年間のFDA留学期間中に、探索研究所が大阪の中央研究所からつくば市東光台に新しくできた研究所内に移転していました。帰国後1986年9月初旬につくば市に引っ越しました。そして、探索研究所・醗酵探索研究・精製グループのリーダーとして、若手や新入社員の新規指導を行いつつ、自らも精製を行いました。この時期、探索研内の他グループや特薬研究所など他の研究所から「ギムネマ茶の成分のうち、糖や脂肪の吸収を抑える成分を単離し、新規性を調べて欲しい」などの依頼が私のところに来るようになりました。可能な限り私が精製しましたが、若手教育に良い材料だと思える時には、そのように対応し結果報告しました。

私が探索研に移動してからの最初の大プロジェクト (以下PJ) は、1989年に福島県いわき市の土壌より分離された*Coleophoma empetri* F-11899の培養液中からのFR901379発見に端を発しています。

FR901379は溶血活性を有しており、そのままでは開発が不可能です。そこで、側鎖のパルミトイル基をFR901379アシラーゼで脱離した母核に新たに合成した側鎖を導入して化合物を創生しました。この物質の溶血性や抗原性の有無をモルモットでチェックし、安全な抗真菌剤FK463⁷⁾を見いだしました。こうして誕生したのが深在性真菌症治療薬ミカファンギンです。

所員それぞれが色々な課題を抱えて忙しい時期だったので、モルモットを使った動物実験は私自身が行いました。実験中に動物が鳴くと他の動物に影響を与え、データに振れが生じますし、実験する我々にもストレスがかかります。この時も1週間実験したら、私自身が円形脱毛症になっていることに気がきました。

1984年～1994年はFK506, FK463, FK228などの大型新薬候補品が次々発見され、とても忙しい時期でした。これらすべての化合物の開発が順調に進めば、ほぼ同時期に工業化研究が開始されると予想されました。

名古屋 工業化研究所へ

私は、本部長の向阪さんから「工業化第二研究所は、研究というより作業に追われている状況なので研究所として機能するよう、組織風土改革を行うように」との指示を受けました。1994年10月には、つくばの探索研か

ら名古屋市西春日井郡の工業化第二研究所に精製グループリーダーとして赴任しました。

フジサワの名古屋工場は元々三洋本社と東洋レーヨンの折半出資会社であった三洋油脂の工場で、1949年11月からペニシリン生産を主軸とする企業として、三洋化学をスタートさせた場所です。先に説明させていただいた梅澤先生ご兄弟の業績と関わるこの場所で、これから3品目の工業化研究を行っていく訳で、因縁を感じ嬉しかったのを覚えています。

工業化第二研究所は醗酵品の工業的製造方法の検討・確立を行う研究所です。1年半で、FK506（成分名タクロリムス、商品名プログラフ、以下タクロリムス）とFK463（成分名ミカファンギン、商品名ファンガード、以下ミカファンギン）の工業的製造法の確立を行いつつ、組織風土改革を完遂しました。

1996年4月に工業化第二研究所所長となり、2000年10月から組織改革による名称変更により醗酵技術研究所の所長となりました。タクロリムスとミカファンギンの2品目の工場建設を完成させ、それぞれの新工場医薬品としての基準を満たす製品が製造できるように、生産本部やエンジニアリング会社（製造工場を造るだけでなく、規格通りの製品を作るための自動化装置やソフトウェアを構築し、その維持・管理をする会社）と連携して、計画通りに試験操業を成功させました。

こうして確立した製造方法は、タクロリムス、ミカファンギン、FK228（導出）の3品目とも、実生産に入った後も1回も雑菌汚染することなく基準の生産量と純度を確保できていると聞いています。

タクロリムスは、臓器移植後の拒絶を抑える薬ですので、規格外の純度で出荷できないとか、当該バッチの生産量が大幅にダウンして計画通りの生産量が確保できず製品が欠品してしまうということは、患者さんの生死に関わるので、許されません。そのようなことが起きない安定した製造法の確立に、所員一丸となり活発な意見交換をしながら心血を注ぎました。

このようなタクロリムスとミカファンギンの開発研究で忙しい状況下で、FK228（HDAC阻害剤で抗がん剤としての開発が期待できる）の工業的製造法の検討を続けるかどうかの議論が持ち上がりました。タクロリムスとミカファンギンの開発の足を引っ張り兼ねないので止めるように会社上層部からは言われました。

私としては、すでにPhase 2試験（安全性が確認できた範囲の用量で少数の同意を得た患者さんに投与する）で有効性が期待できそうな値が出ているので、製造法を

確立し、導出して今までかかった費用を取り戻したいと考えました。全所員に考えを聞いたところ、タクロリムスとミカファンギンの開発に影響を及ぼすことなく少人数で製造法の確立を達成してみせるという担当者の意気込みを感じることができました。そこで直属上司の向阪さんに直談判し、他のPJに影響が出そうな時にはすぐ中止することを条件に了承していただきました。

一時期に工業化が重なり大変な思いをしましたが、研究所の仲間がそれぞれ自身の役割を果たし、時間に余裕がある時は、手が足りないチームを自然にサポートしていました。皆楽しそうに仕事をしているように見え、とても嬉しかったです。これら3品目の医薬品の製造ノウハウを計画通り完成させることができたということは、大きな喜びであり、全所員に感謝する気持ちで一杯でした。大変貴重な経験をしたと思っています。

なお、製造法確立後の導出交渉でFK228はHDAC阻害活性を有する抗がん剤として米国Gloucester Pharma社に導出し、皮膚T細胞リンパ腫治療剤（点滴用抗がん剤）Istodaxとして発売されました。フジサワがFK228の製造ノウハウ確立に要した経費以上の金額で導出できました。本PJに関わった人達は、抗がん剤を世に送り出すことができたという達成感とともに、他のPJに迷惑をかけずに済んだという安堵感でいっぱいでした。全員が良い顔をしており、皆一回り大きくなったように見えました。

私の会社および研究者人生において、役立ったと思えることは何か、と考えました。最後まで諦めないでやりきる力や気持ちを持つこと、人を教えることが大好きだということ、皆と協力することで総合力を発揮できる組織を作り上げること、人を活かし、何かあるとお互いが助け合える人間関係を作ると単なる足し算以上の成果を出せるものだということを経験的に学びました。そして、成果に対し正當かつ平等に評価することも、さらなる成長を促すためには、とても重要なことだと思っています。

この頃は、色々な開発候補品が出てきて、醗酵研究所のハーベストシーズンと言える大いに盛り上がった時期でもありました。

「抗真菌剤ミカファンギンの原体発見（1989年）と誘導体開発」「抗がん剤FK228（HDAC阻害剤）発見（1994年）」など、その後、製品にまでつながった化合物の発見が相次ぎました。これらのうち、タクロリムスとミカファンギンについては、生物工学技術賞を受賞した時に、『生物工学会誌』に「総合論文」という形でそれぞれの「工業化研究」について投稿しています⁷⁾。ご興味



平成16年度生物工学技術賞受賞（2004年9月21日）

ある方は、ご一読ください。

ミカファンギンについては、第38回のICCAACでのポスター発表を私と実験担当者がそれぞれ行いました（下記欄外*2①）。また、タクロリムスについては、韓国生物工学会での招待講演を私が行いました（下記欄外*2②）。

研究所が盛り上がり、仕事が忙しくなると、私の胃に負担がかかります。そんな時にピロリ菌に関するニュースが報道され、私は、大変興味を持ちました。

それは、1979年にオーストラリアのロイヤル・パース病院の病理専門医のウォーレンとマーシャルが胃炎患者の胃粘膜からヘリコバクター・ピロリ菌の単離・培養に初めて成功したというものです。ウォーレンとマーシャルは2005年に、この功績によりノーベル医学生理学賞を受賞しています。

日本において、ピロリ菌の除菌が開始されたのは1995年だったと思います。私もピロリ菌の除菌を行ったところ成功し、それ以後は胃が痛むことはほとんどなくなりました。ウォーレンとマーシャルの2人の医師が住むオーストラリアの方に足を向けて眠れません。

合併しアステラス製薬に

バイオ履歴書から少し外れますが、2005年の藤沢薬品工業と山之内製薬との合併でアステラス製薬が誕生しました。と同時に私はCSR部長となり、製薬協の環境委員長に任じられました。薬業界としてのCO₂排出削減

*2 ①38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Sep. 24–27, 1998, San Diego, CA. 「ミカファンギンFK463の骨格となる新規物質FR901379の発見。溶結活性があったので酵素による側鎖切断法開発。溶血性が大幅低減した誘導体(FR131535)の創出で、この周辺から抗真菌薬開発の可能性が高まった。」などを発表。注目を浴びた。

②韓国生物工学会・年次大会での招待講演（免疫抑制剤タクロリムスFK506の発見・開発）2004.10.12–16 青州

減計画策定と温暖化防止計画策定を行いました。その後、65歳までの5年間、継続雇用という形で、財団法人病態代謝研究会の事務局長として公益財団法人化対応を行いつつ、患者会支援活動としてピアサポーター研修（同じ立場の仲間が体験を語り合い、回復を目指す取組み）も実施しました。

患者会の皆様と直接お話をする中で、「私（あるいは私の家族）は、タクロリムスのお陰で元気になりました」というような感謝のお言葉を直接言って頂くという体験を何度もしています。夫婦間生体肝移植をされて健康になられたご夫妻から握手を求められたこともあります。こんな幸せなことはありません。

それとは別に、大学や公立研究機関の先生方に研究助成金を交付する活動も行いました。本質から外れてきたので、これ以上の説明は控えます。

醗酵天然物医薬品の開発物語などを執筆

その後、私が関わった新規物質の発見・単離やそれらの製品化に関するエピソードなどを発表することを私自身が直接依頼され、『生物工学会誌』に「タクロリムス開発物語」^{5,6)}を書かせていただきました。

また、「医学のあゆみ 創刊70周年記念企画」にもタクロリムスについての執筆を上司が依頼され、連名で投稿させていただきました⁸⁾。

退職後

私は2017年からJICA(国際協力機構)のSATREPS(地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム)の「インドネシアの生物資源多様性を利用した抗マラリア・抗アメーバ赤痢新規薬剤リード化合物の探索」というPJにボランティアとして参加しています。これは梅澤研究室の後輩の紹介によるものです。インドネシア ジャカルタ郊外の国立研究所およびスラバヤのイルランガ大学の熱帯病研究所で「微生物二次代謝産物の精製指導」をしています。日本では、東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻生物医化学教室(野崎智義教授)において、熱帯地方の国からの留学生や研修生に対し、インドネシアと同様の精製指導を行っていて、とても充実した毎日を送っています。

おわりに

これまでの人生を、仕事を中心にして振り返ってみました。原稿が進まない時にはお引き受けしたことを後悔したりもしました。しかし、こうしてとにかく書き上げ

ることができた今となつては、このような機会を頂けたことを大変光栄なことだったと感謝しています。とりとめのない文章になってしまいましたが、もしこの文章の一文でも、研究者人生を歩もうとしているどなたかの役に立てば、これほどの喜びはありません。若い皆さんが、バイオ研究の世界で充実した人生を送られるようにお祈りして、筆を置きたいと思います。

参考文献

- 1) 角田房子：碧素・日本ペニシリン物語，新潮社（1979）。
- 2) Tatsuta, K. *et al.*: *J. Antibiot.*, **26**, 606 (1973).
- 3) Aoki, H. *et al.*: *J. Antibiot.*, **29**, 492 (1976).
- 4) Kino, T. *et al.*: *J. Antibiot.*, **40**, 1249 (1987).
- 5) 山下道雄：生物工学，**91**, 141 (2013).
- 6) 日本生物工学会 編：生物工学よもやま話—実験の基本原理から応用まで—，p. 313，学進出版（2013）。
- 7) 山下道雄ら：生物工学，**83**, 123 (2005).
- 8) 山下道雄ら：医学のあゆみ，**250**, 1139 (2014).

<略歴> 1975年3月 慶應義塾大学大学院工学研究科 修士課程修了，1985年10月 慶應義塾大学大学院工学研究科 論文博士（工学）取得，1975年4月 藤沢薬品工業（株）入社（中央研究所・醗酵担当配属），1985年9月 米国FDA研究所留学，1986年10月 探索研究所醗酵探索（つくば市）精製グループリーダー，1994年10月 工業化第二研究所（愛知県西春日井郡）精製グループリーダー，1996年10月 工業化第二研究所 所長，2000年1月 第13回中日産業技術賞 中日新聞社賞受賞「免疫抑制剤プロテグراف（その発見および工業化研究）」，2000年4月 醗酵技術研究所所長，名古屋大学工学部非常勤講師，日本生物工学会理事，2004年9月 生物工学技術賞受賞「深在性真菌症治療薬ミカファンギン（FK463）の工業化研究」，2005年4月 アステラス製薬 CSR 部長，日本製薬協環境委員会委員長，2007年4月 財団法人病態代謝研究会 事務局長（公益法人化に対応，製薬他社の財団の公益財団法人化に助言協力），2009年4月 公益財団法人アステラス病態代謝研究会事務局長，2014年10月 アステラス製薬退職，2017年6月 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻生物医化学専攻 客員研究員
2005年6月～2007年5月 日本生物工学会 副会長

<趣味> 旅行，美術鑑賞，音楽鑑賞，フルート演奏，水泳，テニス，ゴルフ

お詫びと訂正

『生物工学会誌』97巻5号（2019年5月25日発行）に以下の誤りがありました。謹んでお詫び申し上げるとともに、下記の通り、訂正させていただきます。

バイオ系のキャリアデザイン（私のバイオ履歴書編）

「微生物が誘ってくれた豊かで充実した研究人生（山下 道雄 著）」

・ p. 287 著者紹介欄

【誤】 東京大学大学院医学系研究科専攻

【正】 東京大学大学院医学系研究科（“専攻” 不要）

・ p. 295 略歴欄

【誤】 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻生物医化学専攻

【正】 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻生物医化学教室
