

カイコ感染症モデルを利用した微生物資源からの抗生物質の開拓

内田 龍児, 供田 洋

近年、抗生物質の簡易的な *in vivo* の評価方法として、哺乳動物以外の生物を宿主とした感染評価系が構築されている。著者らは昆虫カイコ 5 齢虫に、真菌カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を感染させることにより、3 日目にカイコが感染死する *in vivo* 類似の評価系を構築した。これをスクリーニングの初期に導入することで、実際の *in vivo* でも効果を示す可能性のある抗生物質のリード化合物を微生物資源に求めた。その結果、従来のペーパーディスク法と比較するとヒットする確率は著しく減少したものの、実際に単離された化合物は実用化された医薬品やその関連化合物を高頻度で含んでいた。さらに MRSA の感染評価系からはノソコマイシンと命名した新規化合物群を発見し、マウスでの MRSA 感染に対する治療効果を示すことができた。

1. はじめに

1928 年フレミングによって人類初めての抗生物質ペニシリンが糸状菌 *Penicillium noctum* の培養液から発見されて以来、人類はさまざまなタイプの感染症治療薬を創出しながら感染症へ対応してきたが、その脅威は今なお制圧しきれていない。たとえば医療現場での抗生物質の乱用が原因で生じたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を代表とした薬剤耐性菌の出現、結核など一度は制圧されたと考えられていた再興感染症、さらに 1970 年以降新たに認識されるようになった腸管出血性大腸菌 (O157) や重症急性呼吸器症候群 (SARS) などの新興感染症の出現など、感染症はいまだに克服すべき大きな課題として存在する。しかも感染症は世界で第 2 位、先進国にだけ目を向けても第 3 位の死因を占めるにも関わらず、大手製薬企業による創薬研究は慢性疾患や抗がん剤の開発に注力されており、抗生物質の開発は後回しになっているのが現状である。その結果として現在使用されている抗生物質に対する耐性菌が出現したときに使用できる新しい抗生物質が不足するこ

とが懸念されている¹⁾。したがって、アカデミアによる新しいタイプの感染症治療薬の開拓は社会的にも重要であり、発見されたシーズを創薬までに展開できるシステム作りが強く望まれる。

感染症治療薬のスクリーニングには、古くからペーパーディスク法に代表される生物学的検定法 (bioassay) や、微生物の生育に特異的な DNA・RNA 合成経路、細胞膜あるいは細胞壁の生合成経路などを標的にした *in vitro* 評価系が広く用いられてきた。しかし、*in vitro* 評価系で選択された化合物が、感染症のモデル動物を用いた *in vivo* 評価系では効果を示さなかった例も少なくない。確かにペーパーディスク法は、試験サンプルの抗菌効果を生育阻止円として観察でき、多数のサンプルを短時間で評価できることから、抗生物質のスクリーニングには欠かせない簡便な方法ではある。しかし、微生物の多くは従属栄養性であり、好氣的で栄養豊富な *in vitro* のペーパーディスク法での生育条件に比べ、宿主への感染や増殖に必要な栄養、温度、pH などの *in vivo* の条件とは大きく異なる。また微生物の中には、培地中と宿主内とでは増殖に必要な遺伝子の発現が異なることも明らかになっている²⁾。さらに、たとえ *in vitro* 評価系で優れた活性と選択性を示した化合物であっても、*in vivo* 評価系での体内動態の悪さや毒性などが薬効に大きく影響してしまい、薬剤開発の対象から外れる場合も多々ある。したがって、このような *in vitro* と *in vivo* 評価系での薬剤効果のギャップをいかに小さくするかが重要な課題と考えられる。

近年、*in vitro* と *in vivo* 評価系でのギャップや、*in vivo*

北里大学大学院薬学研究科 (〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1)

Discovery for antibiotics in an *in vivo*-mimic infection model using silkworm larvae

Ryuji Uchida and Hiroshi Tomoda (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo Japan, 108-8641)

評価系では大量の哺乳動物を犠牲にするといった倫理面の問題を解消する手段として、魚類、昆虫、線虫など哺乳動物以外の生物を代替モデルとし利用する試みがある³⁻⁵⁾。確かに *in vivo* 評価系をスクリーニング初期段階に導入できれば、治療効果を示す可能性のより高い化合物を選択できるが、実際にはその手間や費用を考えると非現実的である。そこで、著者らは関水らが報告したカイコを宿主としてカンジダや MRSA などの病原微生物を感染させた *in vivo* 様の評価系（カイコ感染評価系）を抗生物質の 1 次スクリーニング系に利用した。本稿では微生物資源からのスクリーニングを通じて得られたカイコ感染評価系の有効性、そして本評価系の導入によって放線菌培養液中より発見した新規抗 MRSA 物質ノソコマイシン類について紹介する。

2. カイコを宿主としたカンジダおよび MRSA 評価系

浜本、関水らはカイコ 5 齢虫を宿主として黄色ブドウ球菌を感染させ、現在臨床で使用されているさまざまなタイプの抗生物質を投与しその治療効果、吸収や代謝などを調べた結果、従来の哺乳動物を宿主とした場合をよく再現していると報告した⁵⁻⁷⁾。その一部を表 1 に抜粋させていたが、抗生物質の治療効果の指標である ED₅₀ 値（50% 有効濃度）をカイコとマウスを用いた評価系間で比較するとよく一致していることから、カイコ感染評価系の有用性が期待された。そこで著者らはこのカイコ感染評価系を 1 次評価系として用い、微生物の培養液中より新しい抗真菌剤と抗 MRSA 剤の探索を実施することにした。抗真菌剤は抗細菌剤と比較して圧倒的に薬剤数の少ないことと、MRSA は院内感染の原因菌として社会的に問題視されていることから、この二つの病原微生物に焦点を当てた。

浜本、関水らの方法を参考に⁷⁾、まず、カイコに病原真菌カンジダ・アルビカンズ (*Candida albicans*) を感染させた評価系を構築した。実際のスクリーニングではサンプルが示す毒性も同時に評価するために、菌液接種後 3 日目にカイコが感染死する条件を設定した。すなわち臨床分離株 *C. albicans* TIMM1768 株の培養液 (1×10^6 細胞/mL) を哺乳類の血管に相当するカイコ 5 齢虫の背脈管に 50 μ L 接種し感染させ、その直後にサンプル（10% ジメチルスルホキシド溶液）を 50 μ L 投与し、27°C のインキュベーター

中で経過を観察する方法を用いた。本評価系を用いてアゾール系抗真菌剤ミコナゾール (MCZ) とフルコナゾール (FLCZ) の治療効果を比較してみた結果、FLCZ の方が低濃度で効果を示した。これは一般に知られていることではあるが、その効果を本評価系でも再現できたことに感心させられた。このことから 1 次スクリーニングで、より *in vivo* で治療効果の高い化合物やカイコの体内で代謝を受け活性化するプロドラッグ様の化合物が選択される可能性も期待した。

次いで、同様にしてカイコに MRSA を感染させた評価系も構築した。試験菌には敗血症患者より分離された MRSA K-24 株を用いた。カイコに MRSA (2.5×10^8 CFU/カイコ/50 μ L) を接種後 3 日目に黒化して感染死し、これにバンコマイシン (VCM) を最終投与量 1 μ g/カイコで背脈管から投与した場合、すべてのカイコが生存することを確認した。

3. カイコ感染評価系を利用した微生物資源からのスクリーニング

構築した各カイコ感染評価系を利用して、真菌および放線菌を中心とした微生物の培養液を 1 次スクリーニングに供した。表 2 には、同一サンプルをカイコ感染評価系とペーパーディスク法でスクリーニングした結果を比較して示した。ペーパーディスク法ではカンジダに対し 654 サンプル（全体の 3.3%）が、MRSA に対し 327 サンプル（全体の 6.1%）が生育阻止円を示した。しかし、カイコ/カンジダ感染評価系ではわずか 29 サンプル（全体の 0.14%）、カイコ/MRSA 感染評価系でも 21 サンプル（全体の 0.4%）だけが治療効果を示し、ペーパーディスク法と比較して著しく選択率が低下した。すなわちペーパーディスク法で選択された 9 割以上のサンプルがカイコ感染評価系では治療効果を示さないことになる。つまり課題の一つとしてあげた生体内での安定性や体内動態の悪い化合物を除外できた可能性がある。また、中には菌液だけを接種したコントロールよりも早く死に至るカイコも存在し、毒性を示すサンプルも早期に除外されたと判断された。したがってカイコ感染評価系は、*in vivo* で治療効果を示す可能性の低い偽陽性のサンプルを初期スクリーニング段階で排除でき、効率よく精製候補サンプルを選択できると考えられた。

表 1 カイコおよびマウスを宿主とした黄色ブドウ球菌感染評価系における抗生物質の治療効果⁷⁾

		ED ₅₀		MIC
	抗生物質名	カイコ (μg/g・カイコ)	マウス (μg/g)	(μg/mL)
セフェム系	フロモキシセフ	0.2	0.3	0.4
テトラサイクリン系	ミノサイクリン	4.0	1.0	0.4
グリコペプチド系	テイコプラニン	0.3	0.1	0.5
	バンコマイシン	0.3	1.0	1.0
オキサゾリジン系	リネゾリド	9.0	4.0	4.0

表2 カイコ感染評価系およびペーパーディスク法のスクリーニング選択率の比較

(A) 抗真菌剤

系 統	培 養 液 サンプル数	カイコ感染 評 価 系	ペー パー ディスク法
放線菌	7,116	4	290
真 菌	12,317	25	364
総 数	19,433	29	654
選択率	(100%)	(0.14%)	(3.3%)

(B) 抗 MRSA

系 統	培 養 液 サンプル数	カイコ感染 評 価 系	ペー パー ディスク法
放線菌	2,940	15	184
真 菌	2,400	6	143
総 数	5,340	21	327
選択率	(100%)	(0.4%)	(6.1%)

4. カイコ/カンジダ評価系から単離した抗真菌化合物

図1にカイコ感染評価系を用いたスクリーニングで選択された培養液中より単離した抗真菌化合物をまとめた。ス

クリーニングを始めてまもなくポリエン系抗真菌薬アムホテリシン B やリポペプチド系抗真菌薬ミカファンギンの前駆化合物であるエキノキャンディン類縁化合物が単離されてきた。また、過去にマウスを用いた感染評価系での治療効果が報告されたペプチド化合物 SCH 643432 もこれまでに選択された。このようにカイコ感染評価系で得られた化合物の中にはすでに臨床応用されている化合物が含まれていることから、コピアマイシン (copiamycin), チロシエリン (tyroscherin) や CAF-603 のような既知化合物であっても哺乳動物を用いた感染評価系での再評価に値すると考えている。これら既知化合物の中でも現在著者らは、トリコデルミン (trichodermin) やエピイソロリジン E (epiisolorodin E) などの治療効果を示したトリコテセン類に注目している。トリコテセン類は真菌が生産するマイコトキシンと広く理解されており⁸⁾、実際にベルカリン A (verrucarin A) はカイコに毒性を示す。しかし、トリコデルミンやエピイソロリジン E はほとんど毒性を示すことなく治療効果を示すことを明らかにした。図2に示したようにトリコデルミンとエピイソロリジン E は, *in vivo* と *in vitro* (ペーパーディスク法) 評価系での抗真菌活性は逆転するもののともに治療効果を示す MCZ と FLCZ 様の活性を示した。一方、ペーパーディスク法でエピイソロリジン E と同程度の生育阻止円を示したベルカリン A は、同一骨格を有しながらカイコ感染評価系では治療効果を示すこと

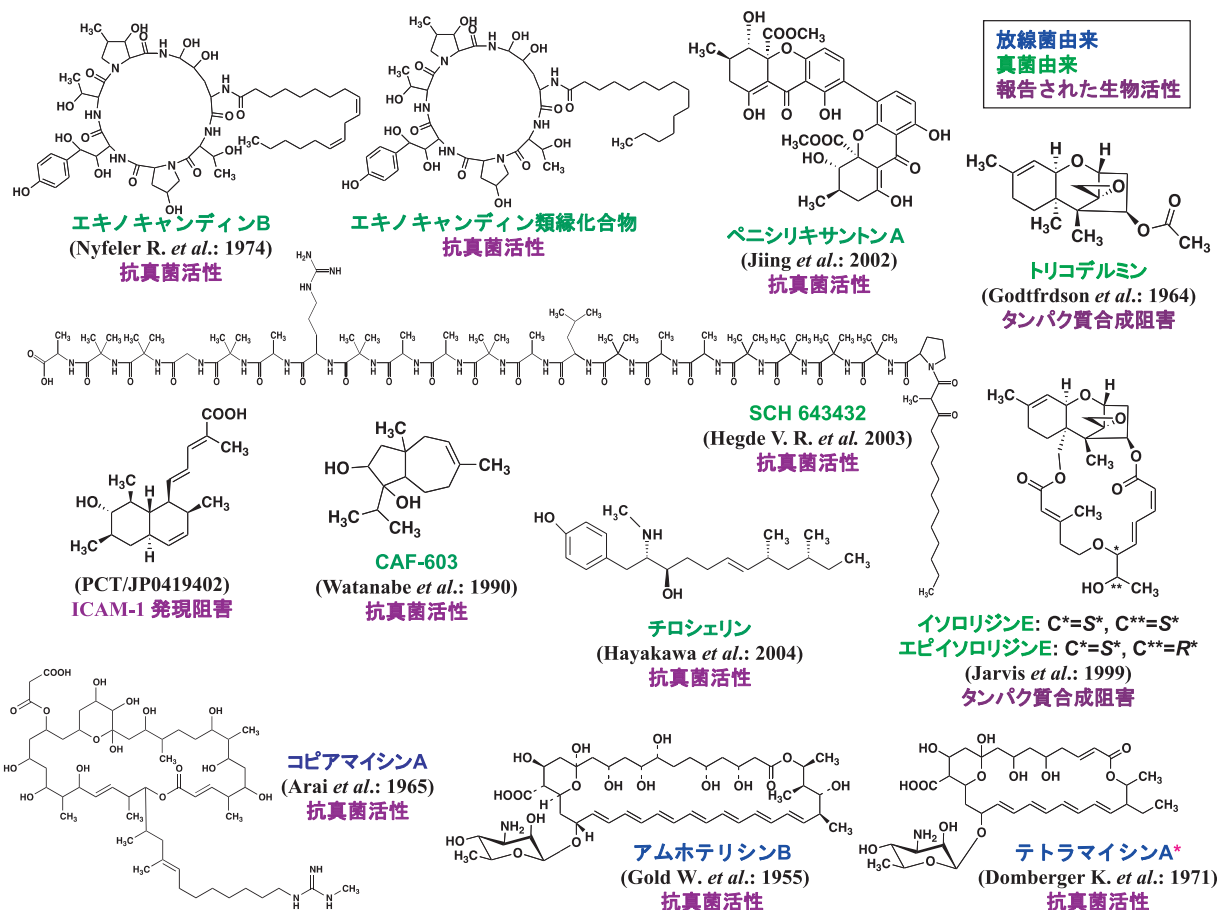


図1 カイコ感染評価系より単離された既知の抗真菌化合物

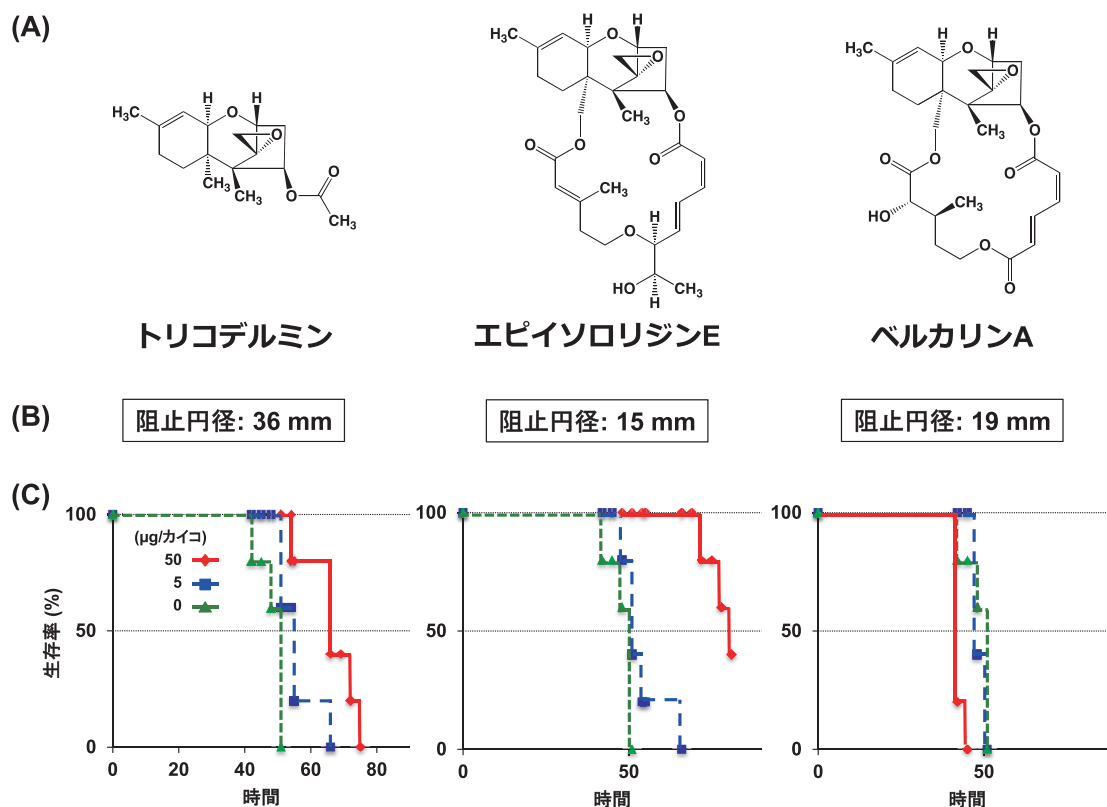


図2 トリコテセン類の抗真菌活性および治療効果
(A) トリコデルミン, エピイソロリジンEおよびベルカリンAの構造, (B) ペーパーディスク法による各化合物の生育阻止円径, (C) カイコ感染評価系による各化合物の治療効果.

なく, 逆に 50 µg/カイコの投与で毒性を示してしまった. このように *in vitro* 評価系では同一活性と一括りにされる化合物でも, カイコ感染評価系ではそれぞれ異なる結果を示す例もある. したがってカイコ感染評価系を利用したことで, 再評価に値する化合物も存在する可能性を示すことができた. 今後, トリコデルミンとエピイソロリジンEについてはマウスなどの哺乳動物を用いた *in vivo* 評価系での検討を視野に入れ, 抗真菌剤としての可能性を見きわめたいと考えている.

5. カイコ/MRSA 感染評価系から発見した新規抗MRSA 剤ノソコマイシン類

1) ノソコマイシン類の発見

著者らがカイコ感染評価系を利用したスクリーニングの中で一つの成功例を紹介する. 約 5,000 のスクリーニングサンプルの中から選択された放線菌ストレプトミセス・シスラブダニカス (*Streptomyces cyslabdanicas*) K04-0144 株の培養液中より, ノソコマイシン (nosokomycin) と命名した 4 成分 (A から D) の新規化合物を発見することができた^{9,10}. ノソコマイシンの名前は, この生産菌が沖縄県石垣島の野底 (nosoko) ダムの土壌より分離されたことと, nosocomial infection (院内感染) に由来する. 図3に示したように, プレニル基由来のセスタテルペン鎖からなるリ

ピド構造と 4 ないし 5 個から構成される糖鎖構造が 3-ホスホグリセリン酸を介して結合した構造を持つ, 両親媒性のホスホグリコリピドファミリーの抗生物質である. この類縁化合物としては, これまでに主にグラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を有するモエノマイシン (moenomycin) 類が 20 成分以上報告されており, ノソコマイシン類の R2 位にシクロペンタノン環が存在するものがほとんどである¹¹. 残念ながらモエノマイシン類は, ノソコマイシン生産放線菌 K04-0144 株の培養液中には生産されていなかったが, これまでにモエノマイシン関連化合物の構造を完全に明らかにした報告は少なく, NMR での帰属を含めたノソコマイシン類の機器データはほかのモエノマイシン類の構造解析の糸口になると考えている. また, ノソコマイシン B はモエノマイシン A の全合成過程の誘導体として¹², さらに近年 Walker らは, ノソコマイシン類がモエノマイシン A の生合成遺伝子や酵素などの包括的な解析から生合成中間体として存在する可能性を報告しているが^{10,13}, 本研究では実際に放線菌の最終代謝産物として単離することができている.

2) ノソコマイシン類の抗菌スペクトル

ノソコマイシン類の MRSA を含む各種グラム陽性および陰性菌に対する抗菌スペクトルを表3に示した. MIC (最小発育阻止濃度) 値の測定には寒天平板希釈法を用い

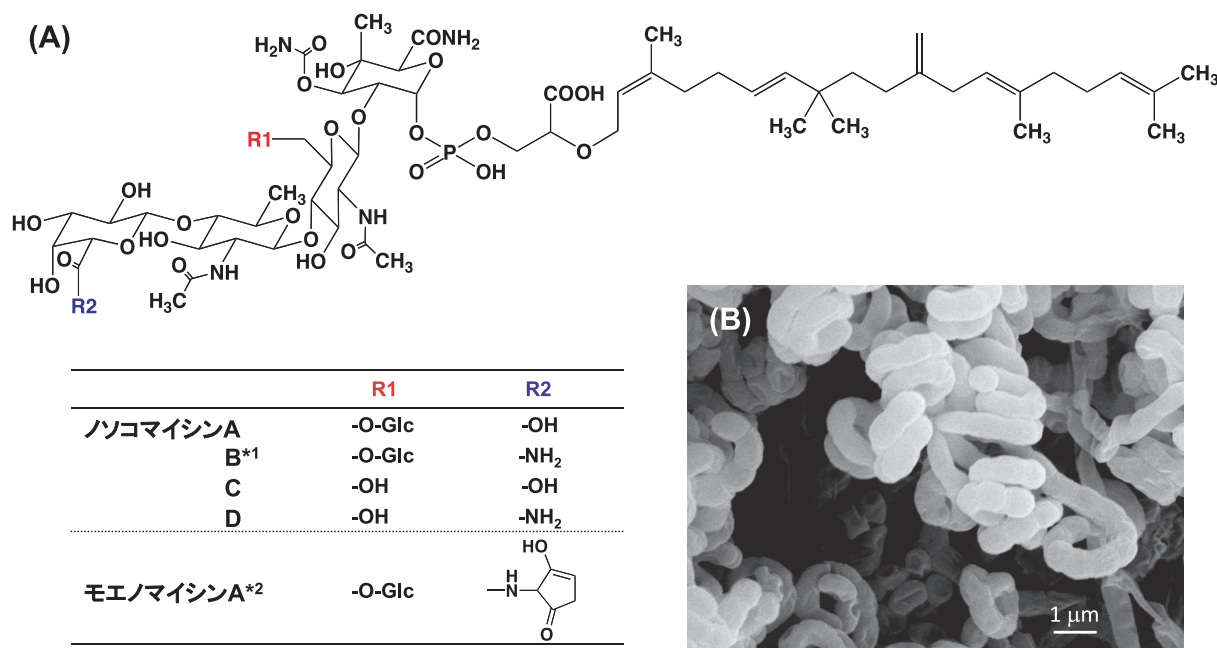


図3 ノソコマイシン類の構造と生産菌

(A) ノソコマイシン A~D の構造, (B) 生産放線菌 *Streptomyces cylabdanicas* の電子顕微鏡写真.

表3 ノソコマイシン類および臨床薬の抗菌スペクトルの比較 (寒天平板希釈法)

試 験 菌	ノソコマイシン				バンコマイシン	アルベカシン	リネゾリド
	A	B	C	D			
グラム陽性菌							
<i>S. aureus</i> FDA209P	1	≤0.25	2	1	1	≤0.25	1
MRSA N315 IR94	0.06	≤0.25	0.125	≤0.25	0.5	0.5	1
MRSA N315 IR94 HR-1	0.125	≤0.25	0.125	≤0.25	0.5	1	2
MRSA K24	0.125	0.125	0.125	0.125	NT	NT	NT
<i>S. aureus</i> ISP447	0.25	≤0.25	0.5	≤0.25	1	≤0.25	2
<i>S. aureus</i> 8325 (pEP2104)	0.06	≤0.25	0.06	0.5	2	≤0.25	2
<i>S. epidermidis</i> IFO12648	4	≤0.25	8	1	1	≤0.25	2
<i>M. luteus</i> ATCC9341	>16	>128	>16	>128	1	≤0.25	2
<i>E. faecalis</i> ATCC21212	1	≤0.25	2	0.5	4	>32	2
<i>E. faecalis</i> NTCT12201 (VanA)	1	≤0.25	2	0.5	>32	>32	2
グラム陰性菌							
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	>16	8	>16	8	>32	>32	>32
<i>C. freundii</i> ATCC8090	>16	64	>16	64	>32	0.5	>32
<i>K. pneumoniae</i> NCTN9632	>16	8	>16	8	>32	≤0.25	>32
<i>P. mirabilis</i> IFO3849	>16	8	16	8	>32	2	>32
<i>P. vulgaris</i> OX-19	>16	8	4	4	>32	2	8
<i>M. morgani</i> IID Kono	>16	32	>16	32	>32	0.5	>32
<i>S. marcescens</i> IFO12648	>16	32	>16	32	>32	1	>32
<i>E. cloacae</i> IFO13535	>16	32	>16	32	>32	0.5	>32
<i>E. aerogenes</i> NCTC1006	>16	32	>16	32	>32	≤0.25	>32
<i>P. aeruginosa</i> 46001	>16	32	>16	32	>32	1	>32
<i>P. aeruginosa</i> E-2	>16	32	>16	32	>32	4	>32
<i>A. calcoaceticus</i> IFO2552	16	8	8	8	>32	≤0.25	>32

NT: 未試験

た. その結果, ノソコマイシン類はグラム陰性菌にはほとんど抗菌活性を示さず, ハニ球菌 (*Micrococcus luteus*) を除くグラム陽性球菌に対し強い抗菌活性を示した. 中でもメチシリン, イミペネム, シプロフロキサシンやトブラマイシンに対して耐性を獲得した多剤耐性 MRSA (N315

IR94 HR-1 株) や VCM 耐性腸球菌 (NTCT12201 VanA 株) にも抗菌活性を示し, その MIC 値が VCM より低い値を示したことは興味深い. 特に B 成分はノソコマイシン類の中で最も強い抗菌活性を示し, いずれのグラム陽性菌に対しても 0.25 μg/mL 以下の MIC 値を示し, 次いで D 成

分, A と C 成分は同等の抗菌活性を示した。

次にノソコマイシン類の抗 MRSA 活性をより詳しく調べるために, 臨床より分離された 54 株の MRSA を用いてポピュレーション解析 (母集団解析) を行った (図 4)¹⁴⁾。終濃度を 0.25~8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に調製したノソコマイシン類および各種臨床薬 (VCM, アルベカシン, リネゾリド) を含むミューラーヒントン平板培地に 54 株の MRSA を塗布し, 37°C で 48 時間培養後に生育する菌株を観察した。その結果, 抗菌スペクトルの結果と同様にノソコマイシン B が最も効果が高く, 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 54 株すべての MRSA の生育を阻止した。その他のノソコマイシンにつ

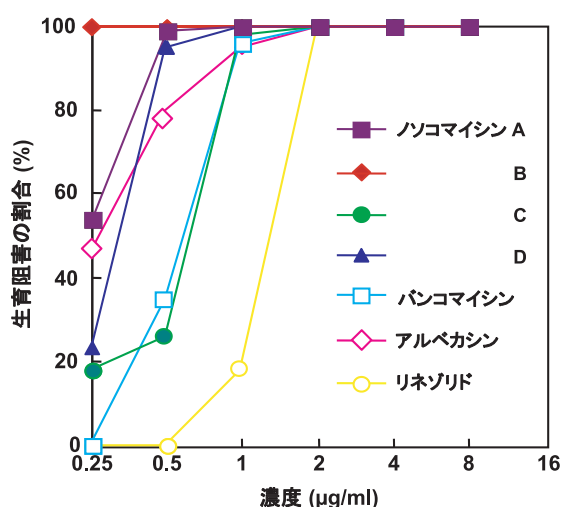


図 4 臨床分離 MRSA 株 (54 株) に対するノソコマイシン類および臨床薬の生育阻害活性 (ポピュレーション解析)

いては A, D, C 成分の順にそれぞれ 0.5, 1.0 および 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度ですべての MRSA の生育を阻止し, VCM は C 成分と同程度であることが明らかとなった。これらの結果よりデータは少ないが構造活性相関を考察すると, R1 位には水酸基よりグルコース, R2 位には水酸基よりアミノ基の存在がより強い抗菌活性を示すといえる。

ノソコマイシン類の作用点については, モエノマイシン A の研究成果から推測できる。モエノマイシン A は, 細菌の細胞壁を構成しているペプチドグリカン生合成過程の最後から 2 番目のステップに関わるペプチドグリカングリコシルトランスフェラーゼ (PGT) を直接阻害することがすでに報告されている。また近年, 二つの研究グループによって PGT の結晶構造が明らかにされ, モエノマイシン A が PGT の活性部位に結合することも報告された¹⁵⁾。したがって, 類似構造を有するノソコマイシン類もおそらく PGT を阻害することで細胞壁の生合成過程を阻害することが考えられる。

3) カイコおよびマウス/MRSA 感染モデルでの延命効果

カイコ感染評価系を用いて, *in vitro* で強い抗 MRSA 活性を示すノソコマイシン A の治療効果を調べた。ノソコマイシン A (50 $\mu\text{g}/\text{カイコ}$) を単独で MRSA 未感染のカイコに投与したところ, 72 時間の観察期間中ですべてのカイコが生存していたことから, この濃度では毒性を示さないと判断した (図 5B)。次に, MRSA に感染させたカイコが 72 時間までにすべて感染死する条件下で (図 5A), 毒性を示さない濃度のノソコマイシン A (50 $\mu\text{g}/\text{カイコ}$)

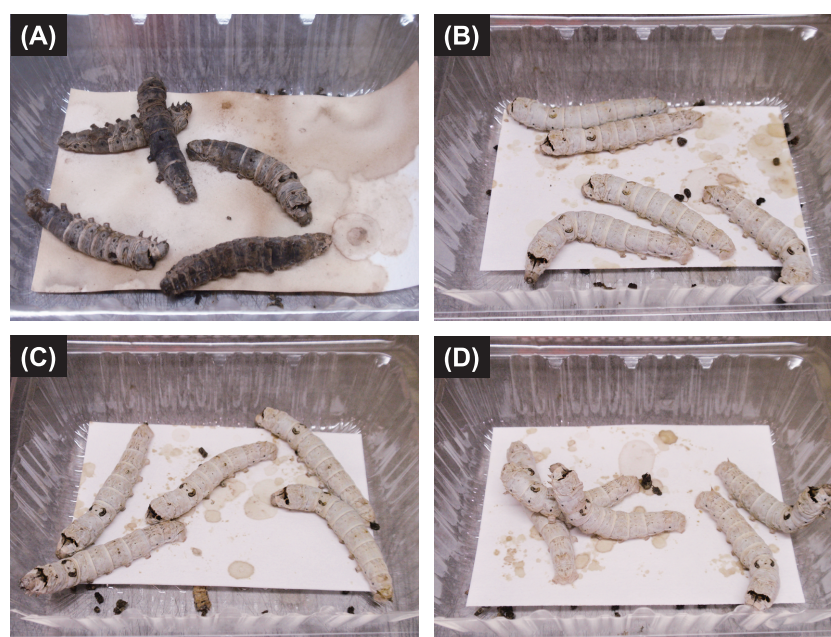


図 5 カイコ MRSA 感染評価系におけるノソコマイシン A およびバンコマイシンの治療効果 (MRSA 感染 72 時間後)

(A) MRSA に感染したカイコ, (B) ノソコマイシン A 単独 (50 $\mu\text{g}/\text{カイコ}$), (C) MRSA 感染カイコにノソコマイシン A (50 $\mu\text{g}/\text{カイコ}$) を血中投与, (D) MRSA/感染カイコに VCM (50 $\mu\text{g}/\text{カイコ}$) を血中投与。

を投与すると VCM と同様すべての生存が確認され (図 5 C および 5D), 延命効果が確認できた。そこでマウスを宿主とした感染評価系でノソコマイシン A の治療効果を確かめた結果, ノソコマイシン A を静注した場合, 濃度依存的にマウスの生存を確認することができた。しかし, 皮下投与ではその効果は認められなかった。VCM では皮下投与でも治療効果を示すことからノソコマイシン A は血中移行性がよくないと推定された。

このように, 哺乳動物以外の感染モデルを利用した評価系を用いたスクリーニングから, 最終的に動物レベルで治療効果を示す新規化合物を発見することができた例はおそらくノソコマイシン類が初めての報告となる。カイコ感染評価系は, 今回著者らがスクリーニングの標的とした真菌と MRSA 以外のさまざまな病原微生物あるいはウイルスにも応用可能なことから, 今後, ほかの感染症にもスクリーニングが拡大されることで, 抗生物質のリードとなりうる化合物を効率よく発見できればと考えている。

6. おわりに

本稿では哺乳動物の代替生物としてカイコを利用した簡易的な *in vivo* 様感染症評価系を抗生物質の 1 次スクリーニングに導入した結果について述べ, カイコ感染評価系の有用性を検証した。カイコ感染評価系はサンプルをカイコの血中に投与しなければならない煩雑さはあるものの, 治療効果を指標とした評価系であることから, ペーパーディスク法に代表され *in vitro* 評価系で発見される化合物よりも高確率で薬に近いものに到達できる可能性を示すことができた。著者らは考えている。実際にノソコマイシン類の発見においては, ペーパーディスク法では 327 のもののサンプルが選択されており, これを一つずつ精製してはよほど運がよくなければ発見には至らなかったはずである。また, これまでにさまざまな *in vitro* 評価系を利用したスクリーニングから数多くの抗生物質が報告されているが, これらをカイコ感染評価系で再検証することで抗生物質のリードとして見直される化合物も出てくる可能性も十分ありうる。今後, カイコ感染評価系が新たな抗生物質の開拓のために有効な評価系として広く利用されることを期待している。

謝辞

カイコ感染症モデルを構築するにあたり直接ご指導, ご助言をいただきました東京大学大学院薬学研究科教授 関水久博士および同助教 浜本洋博士に深く感謝致します。また, 本研究は北里大学北里生命科学研究所との共同研究として進められた成果であり, 大村智特別栄誉教授, 高橋洋子博士, 増間碌郎博士, 金谷必博士 (現いわき明星大学), 岩月正人博士, 花木秀明博士そして松井英則博士に感謝致します。本研究の一部は科学研究費補助金基盤研究 B (HT21310146) および科学研究費補助金基盤研究 C (RU22590013 および RU25460130) の助成によってなされました。

文 献

- 1) Nathan, C. (2004) *Nature*, 431, 899–902.
- 2) Schnappinger, D., Ehrt, S., Voskuil, M.-I., Liu, Y., Mangan, J.-A., Monahan, I.-M., Dolganov, G., Efron, B., Butcher, P.-D., Nathan, C., & Schoolnik, G.-K. (2003) *J. Exp. Med.*, 198, 693–704.
- 3) Zon, L.-I. & Peterson, R.-T. (2005) *Nat. Rev. Drug Discov.*, 4, 35–44.
- 4) Kwok, T.-C.-Y., Ricker, N., Fraser, R., Chan, A.-W., Burns, A., Stanley, E.-F., McCourt, P., Cutler, S.-R., & Roy, P.-J. (2006) *Nature*, 441, 91–95.
- 5) Kaito, C., Akimitsu, N., Watanabe, H., & Sekimizu, K. (2001) *Microb. Pathog.*, 32, 183–190.
- 6) 浜本 洋, 村上和久, 関水久 (2009) 化学療法の領域, 25, 2134–2140.
- 7) Hamamoto, H., Kurokawa, K., Kaito, C., Kamura, K., Manitra, R.-I., Kusuhara, H., Santa, T., & Sekimizu, K. (2004) *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48, 774–779.
- 8) Bräse, S., Encinas, A., Keck, J., & Nising, C.-F. (2009) *Chem. Rev.*, 109, 3903–3990.
- 9) Uchida, R., Iwatsuki, M., Kim, Y.-P., Ohte, S., Ōmura, S., & Tomoda, H. (2010) *J. Antibiot.*, 63, 151–155.
- 10) Uchida, R., Iwatsuki, M., Kim, Y.-P., Ōmura, S., & Tomoda, H. (2010) *J. Antibiot.*, 63, 157–163.
- 11) Ostash, B. & Walker, S. (2010) *Nat. Prod. Rep.*, 27, 1594–1617.
- 12) Marzan, S., Happel, M., Wagner, U., Müller, D., & Welzel, P. (1994) *Tetrahedron*, 50, 5299–5308.
- 13) Ostash, B., Doud, E.-H., Lin, C., Ostash, I., Perlstein, D.-L., Fuse, S., Wolpert, M., Kahne, D., & Walker, S. (2009) *Biochemistry*, 48, 8830–8841.
- 14) Takayama, Y., Hanaki, H., Irinoda, K., Kokubun, H., Yoshida, K., & Sunakawa, K. (2003) *Int. J. Antimicrob. Agents*, 22, 567–573.
- 15) Lovering, A.-L., de Castro, L.-H., Lim, D., & Strynadka, N.-C. (2007) *Science*, 315, 1402–1405.

著者寸描

●供田 洋（ともだ ひろし）



学校法人北里研究所北里大学薬学部微生物薬品製造学教室教授。薬学博士。

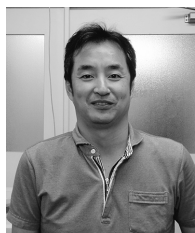
■略歴 石川県金沢市に生る。1978年東京大学薬学部卒業。83年同大学院薬学系研究科博士課程修了。83年北里研究所研究員、室長を経て2001年北里大学北里生命科学研究所教授。05年より現職。

■研究テーマと抱負 微生物資源より、脂質代謝や感染症を制御する（低分子）機能分子を探索してきた。発見した機能分子について、作用機構の解明や、より優れた機能分子の開発研究を展開してきた。アカデミアからの創薬を夢みて研究を進めていきたい。

■ウェブサイト http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/microbchem/wei_sheng_wu_yao_pin_zhi_zao_xue/Welcome.html

■趣味 野球ができなくなり、最近は専らテニス一辺倒。

●内田 龍児（うちだ りゅうじ）



学校法人北里研究所北里大学薬学部微生物薬品製造学教室講師。博士（薬学）。

■略歴 1968年山口県に生る。91年北里大学薬学部製薬学科卒業。94年同大学院薬学研究科修士課程修了。94年（社）北里研究所研究員。2005年北里大学薬学部助手。07年より現職。

■研究テーマと抱負 専門は天然物化学。微生物資源からの創薬研究を進めている。これまでに抗菌、抗真菌、抗がん、酵素阻害などの生物活性を有する新規低分子化合物を発見。天然物特有の構造と生物活性の多様性を活かした天然物創薬の回帰を目指したい。

■ウェブサイト http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/microbchem/wei_sheng_wu_yao_pin_zhi_zao_xue/Welcome.html

■趣味 スポーツ。やるのを見るのも好きですが、年々体が動かなくなっています。