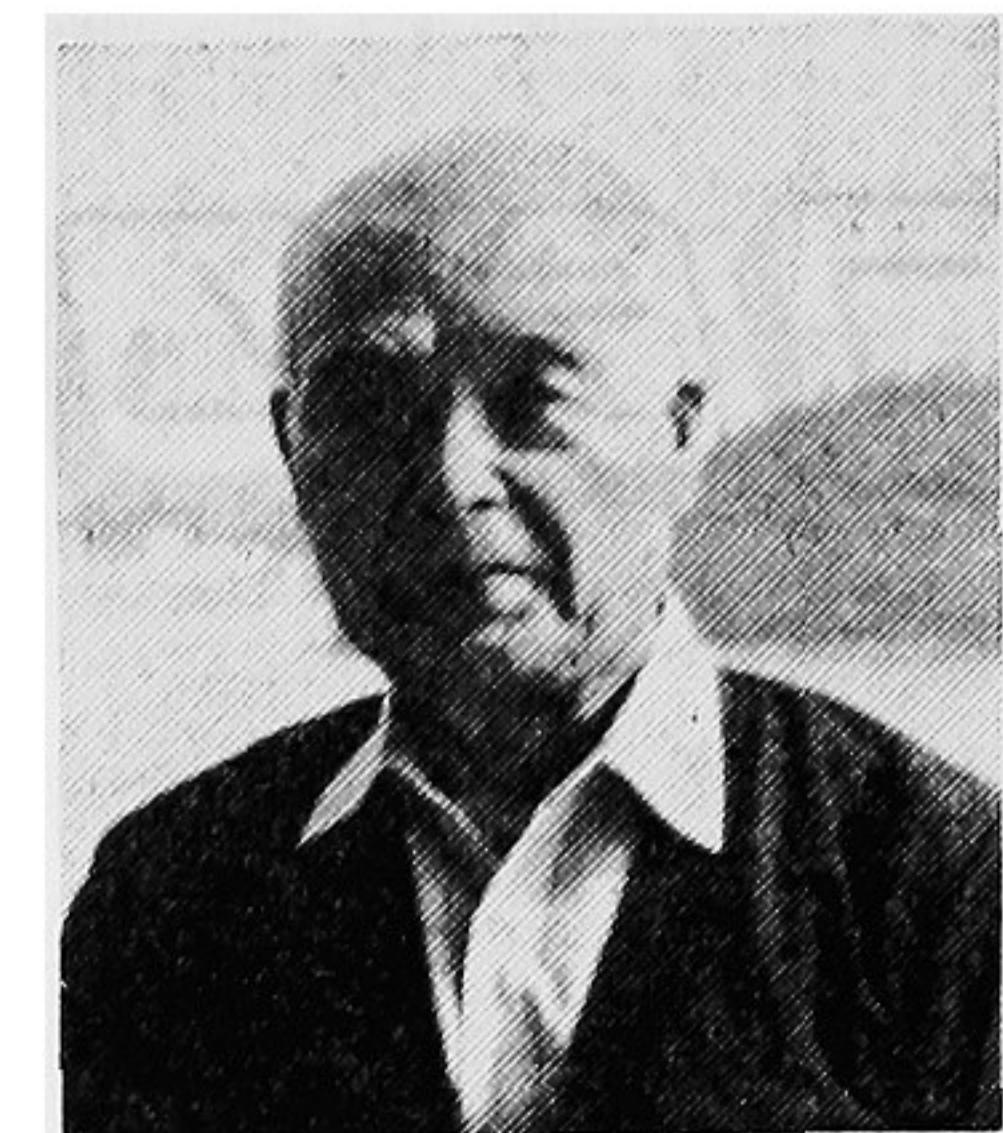


麦角菌研究の思い出



武田薬品工業(株)中央研究所
元部長
東京教育大学農学部元教授
玉川大学農学部元教授
日本農芸化学会名誉会員

阿部 又三

農芸化学史編纂委員会から「農芸化学の100年」の刊行にあたって一文を寄せるようにとのお誘いを受けたが、そのような意義深い記念誌に寄稿するにふさわしいテーマの持ち合わせがなくて非常に困った。結局、私どもが1938年（昭和13年）の春から1973年春までの35年間にわたって続けた「麦角菌に関する研究」のうち、始めの約13か年に及んだ暗中模索の研究の跡を振り返ってみることにした。なにぶん、この部分はあの戦争前後の、国を挙げての物資欠乏と混乱のなかで続けた古い、しかも地味な仕事なので、読者諸公にとっては何のご参考にもならないだろうとは思われるが、一読いただければ幸いである。

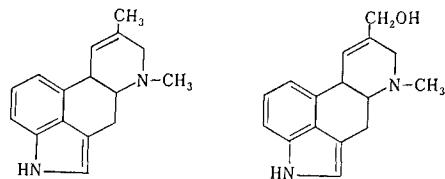
私は旧制新潟高校の理科に入るや植物同好会に入会し、いつかは大学も理学部の植物学科へ進もうと考えようになっていた。ところがある日、会の顧問をなさっていた植物の先生から、“植物は農科でもやれる、しかも農科だったら卒業後すぐに給料をもらしながら研究に従事する道も開けている”というような懇切なお話を聞きしてからは、もっぱら農学部を念頭に置くようになった次第である。結局、東大農学部農芸化学科に入学し、3年生のときは何の躊躇もなく発酵学を選び、坂口謹一郎先生（当時はまだお若く助教授でいられた）からいただいた卒論のテーマを曲りなりにもこなし、1938年3月に無事に卒業させていただいた。農芸化学科卒業後、ただちに私は坂口先生のお勧めで大阪の株式会社武田長兵衛商店研究部（現武田薬品工業株式会社中央研究所）に研究員として入社し、即日、上司から研究課題をいただいた。「麦角菌に関する研究」がそれであったが、これは1935年に英国で市販の麦角（ライムギ寄生麦角菌の菌核）から抽出され、麦角特有の陣痛促進作用があると知られていた麦角アルカロイドErgometrine⁽¹⁾を、発酵法で作ることを究極の目的としたものだった。この背景には、時代がそろそろ戦争に入り、“産めよ殖せよ”的機運を盛

り上げている一方で、それに不可欠な麦角の輸入が次第に困難になってきたという事情もあったようである。こうした研究は、1918年にA. Stollにより市販の麦角から子宮止血を始め、偏頭痛の治療やその他の医療に優れた作用を示す、いわゆるペプチド型麦角アルカロイドErgotamineが単離されるや、麦角をもっぱら輸入に依存していた米国やドイツなどで、いち早く実施されていたところである。しかし、それらの研究はいずれも成功するには至らなかった。私が上司からいただいたテーマは、実は当時会社の顧問をなさっていた東大薬学科生薬学の朝比奈泰彦先生から出されたものだったが、同先生があるとき、“外国でも成功例がないようだが、しかし君、同じ麦角アルカロイドでも、Ergometrineなら分子が割合に小さいからきっと成功するよ”と、自信のない私を激励くださったのを今も覚えている。それにしても、当時はまだ麦角アルカロイドがどんな仕組みで作られるものであるかなどについても何らの定説もなかったころだったので、本研究はまさに坂口先生のお言葉⁽²⁾どおり、“野蛮な、泥まみれの実験”を繰り返す以外に方法の見出せなかったところである。

私は実験を始めるにあたり、まずオランダの糸状菌保存機関から諸外国で検討されているライムギ寄生の麦角菌(*Claviceps purpurea* Tul.)1株と、野草寄生の麦角菌1株とを譲り受け、両菌株について国外におけるそれまでの諸研究を追試してみた。本実験では、当時考えられたあらゆる条件下で培養を行ったが、しかしどの培養の菌体内にも、また体外にも麦角アルカロイドの生産される事実は認められなかった。この場合、供試の両菌株には麦角アルカロイド生産性がなかったか、あつたにしてもどの培養条件下でもそれが発揮されなかつたか、そのいずれかはわからない。そこで私は *Cl. purpurea* 株をライムギに寄生させ、菌核（麦角）が形成されるかどうか、またその菌核に麦角アルカロイドが含まれるかどうか

かなどを調べてみることにした。すなわち、1938年の暮ごろ、実験室近くに一条の畠を作り、これに秋蒔ライムギを播種、栽培し、翌春、開花期を期してその花穂に上記のライムギ寄生性麦角菌株の分生胞子を少量の水に懸濁して撒布したところ、幸いにも数本の穂に菌核が合計20個ほど形成された。しかし、その大小いずれの菌核にも麦角アルカロイドの含有されている事実がまったく認められず、供試の麦角菌株にはアルカロイド生産性がないと結論されたのだった。それゆえ、研究を続けるためにはアルカロイド生産性を保持した麦角菌株について実験をやり直さなければならなくなつたわけだが、しかし当時のわが国では、もはや菌株分離源として用いられるライムギ着生の生きた麦角を入手する手段がなくなっていた。そのため、やむなく種々の野草に着生している麦角菌の菌核を採集し、それらから麦角菌株を分離して新しく実験を進めることにした。もっとも、当時少なくともわが国では、野草寄生の麦角菌がどの種のアルカロイドを作りうるかは、まったく知られていなかつたので自信の持てないところではあった。ともかく、私は1940年の夏から数年間にわたって大勢の方々の協力を得ながら、わが国を含む東アジアの諸地域で、合計13属、24種のイネ科植物に着生していた麦角菌の菌核を採集し、各菌核から麦角菌500余株を得た⁽³⁾。そうして、さしあたり麦角菌をその菌糸世代（巨大集落）で個々に識別し、その微表を見出し⁽⁴⁾、それに基づいて供試の全菌株を2群、6型、16品種に類別するとともに、麦角菌の天然における分布の様相を明らかにした⁽⁵⁾。また同時に、細胞の内的素因⁽⁶⁾が健全で、人工培養においても麦角アルカロイドを生産しうる菌株を発見して、初めて発酵法による麦角アルカロイド類生産の研究を進めた次第である。私はこの研究で、まず麦角菌がその菌糸の世代から菌核のそれに発展する発育の過程で麦角アルカロイドを体内に生産して体外に排出することを見出し⁽⁶⁾、次いで菌がそのような発育経過をたどって、麦角アルカロイドを多量に生産するための培養条件を確立するとともに、そのような条件にかなつた培地としてマンニット、コハク酸アンモニウムをC-, N-給源とした⁽⁷⁾、いわゆる“Abe's medium”を案出した。

私は上記のデータに基づき、カモジグサ型(*Agropyrum-type*)として類別した菌の1選択株を培養してアルカロイドを多量に生産させ、その培養物からモルモットや家兎の摘出子宮に対して低濃度でも明瞭な収縮作用を示す一種の新アルカロイドを単離して Agroclavine⁽⁷⁾と命名するとともに、その平面構造を明らかにした。またこの菌種が天然で寄主（カモジグサ）に寄生して形成し



Agroclavine

Elymoclavine

た菌核からも多量の Agroclavine を単離し、この新型アルカロイドが天然にも実在することを立証⁽⁷⁾することができた。次に私は、上司から陣容を強化していただいたうえで、まず天然において多量のペプチド型麦角アルカロイドを、その菌核内に生成、含有している事実の認められているハマニンニク型(*Elymus-type*)麦角菌の1選択株を培養してアルカロイドを多量に生産させ、その培養物から Ergokryptine～Ergokryptinine⁽⁹⁾、Ergosinineなどの既知ペプチド型麦角アルカロイドを、前者を主アルカロイドとして単離し、さらに先の新型アルカロイド Agroclavine およびこれと同じ型の新アルカロイドを単離して、後者を Elymoclavine⁽¹⁰⁾と命名するとともに、その平面構造を明らかにした。同時に本菌種が北海道でハマニンニクに寄生して形成した菌核を入手し、これからも予期どおり Ergokryptine～Ergokryptinine(橋本孝氏⁽⁸⁾の Ergomolline～Ergomollinine)を主アルカロイドとして単離し、そのほか、Agroclavine、Elymoclavineなどをも単離、証明した。これにより、天然でペプチド型麦角アルカロイドを多量に生産している菌種ならば、培養条件下でもそのペプチド型アルカロイドを天然と同程度にまで多量に生産しうるものであることが、初めて確認されたのだった。

上記の実験は、占領下のわが国と連合国との間に講和会議が開かれるとの明るいニュースが流れていた1951年春ころにいちおう終つたのだったが、私はこのあとも引き続き大勢の協力者と一緒に、今度はほぼ計画どおりに研究を進め、1973年までに、当初から狙いをつけていた Ergometrine のほか、各種新型アルカロイドの発酵生産を明らかにし、後者についてはその立体構造をも確定し、最後に、無細胞抽出液を用いる “in vitro” の系で実験を行い、麦角アルカロイド類の生合成経路をいちおう明らかにしたのだった。

なお、私どもの研究が刺激となつてか、現在工業生産に移されている1,2種を含む数種の新アルカロイドの発見が加えられた。その第1号は1954年にスイスのA. Stollらによって報告された。氏ら⁽¹¹⁾はアフリカで *Pennisetum* 属植物に寄生していた麦角菌を培養し、そ

の培養物から Agroclavine および Elymoclavine を単離するとともに、これらと同型の 1 新アルカロイドを取り出して Penniclavine と命名した。私は、化学に明るい同僚から多少とも疑問視されていた Agroclavine などの化学構造が、これにより支持されたことを満足に思うとともに、この著者らがその発見にかかる新アルカロイドを、私どもにならって Penniclavine と名づけたことにも喜びを感じえなかった。はたせるかな、以後 Agroclavine を初めとするこの型の一群のアルカロイドは、いわゆる“ペプチド型麦角アルカロイド”に対して、新たに“クラン型麦角アルカロイド”と総称されるに至り、一般に行われている。

以上、さる大戦前後の、暗中模索の研究のあとを回顧してみたが、筆をおくにあたり、ご指導いただいた諸先生方、麦角の採集にご協力くださった方々および実験にご苦労くださった方々に心からの謝意を表する。これらの方々のなかにはすでに亡くなられた人たちも少なくなく、真に感慨無量である。

-
- (1) H. W. Dudley and J. C. Moir : *Br. Med. J.*, 520 (1935).
(2) 坂口謹一郎 : 農化, 58, 1290 (1984).
(3) 阿部又三 : 農化, 20, 275, 353, 405 (1944).
(4) 阿部又三 : 農化, 23, 111 (1949).
(5) 阿部又三 : 農化 (抄号), 21, 9 (1946).
(6) 阿部又三 : 農化 (抄号), 21, 29 (1946).
(7) 阿部又三 : 農化 (抄号), 22, 2, 61 (1948).
(8) 橋本 孝 : 球雑, 66, 22 (1946).
(9) A. Stoll and A. Hofmann : *Helv. Chim. Acta*, 26, 1570 (1943).
(10) M. Abe, T. Yamano, Y. Kozu and M. Kusumoto : *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.*, 25, 458 (1952).
(11) A. Stoll, A. Brack, H. Kobel, A. Hofmann and R. Brunner : *Helv. Chim. Acta*, 37, 1815 (1954).
- 著書 阿部又三 : 武田研究所年報, 10, 73 (1951);
阿部又三 : 微生物工学講座, 9, 315 (1958);
M. Abe and S. Yamatodani : *Progr. Ind. Microbiol.*, 5, 205 (1964); M. Abe : *Abhd. dtsch. Akad. Wiss. Berlin*, 411 (1971);
阿部又三 : 玉川学園学術教育研究所所報, 2, 4 (1982).