

DOI: 11766/trxb201511240538

# 2015年诺贝尔生理学或医学奖的启示\*

## ——土壤微生物分离培养推动了寄生虫病防治

贾仲君

(土壤与农业可持续发展国家重点实验室(中国科学院南京土壤研究所), 南京 210008)

**摘要** 1974年日本科学家大村智从土壤中分离到一株链霉菌, 并与美国默克(Merck)公司合作, 发现了伊维菌素, 在治疗盘尾丝虫病(河盲症)和淋巴丝虫病(象皮病)方面取得了重大突破, 成为2015年诺贝尔生理学或医学奖获得者之一, 表明纯菌株的分离和培养具有极为重要的意义, 应在未来土壤微生物研究中得到更多的重视。

**关键词** 土壤微生物; 诺贝尔奖; 抗生素; 分离培养

**中图分类号** Q938 **文献标识码** A

人类社会的发展史, 就是一部与传染病的斗争史。传染病是由病原微生物或寄生虫引起的具有传染性的一些疾病<sup>[1]</sup>。2015年10月5日, 瑞典卡罗琳医学院宣布中国女科学家屠呦呦、爱尔兰科学家威廉·坎贝尔(William C. Campbell)和日本科学家大村智(Satoshi Ōmura)共同分享2015年度诺贝尔生理学或医学奖, 以表彰他们在寄生虫病治疗的基础研究方面做出的杰出贡献([http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2015/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2015/))。如图1所示, 中国药学家屠呦呦通过大量的实验, 锁定了青蒿植物, 创新了研究方法并筛选获得了青蒿素<sup>[2]</sup>, 为治疗疟疾做出了实质性的贡献, 挽救了数百万人的生命, 也因此成为自然科学领域首位获得诺贝尔奖的中国本土科学家<sup>[3]</sup>。

同时值得一提的是, 日本科学家大村智创新了土壤微生物分离培养技术, 获得了一株高效链霉菌(*Streptomyces avermitilis*), 爱尔兰医学家威廉·坎贝尔利用该菌成功提取了阿维菌素(Avermectin), 在世界上有效控制了寄生虫病如盘尾丝虫病(河盲症)和淋巴丝虫病(象皮病)。



图1 2015年度诺贝尔生理学或医学奖获得者(左图: 中国女科学家屠呦呦; 右上图: 爱尔兰科学家威廉·坎贝尔; 右下图: 日本科学家大村智)

Fig. 1 The 2015 Nobel Prize Winners in Physiology or Medicine (Left: Youyou Tu from China; Upper right: William C. Campbell from Ireland; Lower right: Satoshi Ōmura from Japan)

回顾大村智教授筛选链霉菌并发掘其功能的历程, 对未来土壤微生物研究极具参考意义。

\* 中国科学院战略性先导科技专项(B类)“土壤-微生物系统功能及其调控”(XDB15040000)资助 Supported by the Strategic Priority Research Program (B) of the Chinese Academy of Sciences, China Soil Microbiome Initiative (XDB15040000)

作者简介: 贾仲君, 研究员, 主要从事土壤微生物以及微生物生态与进化研究。E-mail: jia@issas.ac.cn

收稿日期: 2015-11-24; 收到修改稿日期: 2015-11-30

## 1 土壤微生物是化学家眼中的资源宝库

大村智1935年7月生，是国际著名的生物有机化学家，特别在发现、合成和利用微生物天然产物方面做出了重大贡献。1963年获东京理科大学有机化学硕士学位，1968年获东京大学药学博士学位，1970年获东京理科大学化学博士学位，1975年晋升为北里大学药学部教授，1990年起先后任北里研究所所长、名誉理事长。现任北里大学特别荣誉教授，北里研究所天然产物药物协同创新中心特别顾问。他是国际公认的天然产物化学领域的重要领军人物之一，研究工作得到国际社会和学术界高度认可，是美国科学院和欧洲科学院外籍院士，曾获法国、德国和英国等11个国家的最高级别学术奖励。

尽管大村智教授被广泛认为是一名化学家，但诺贝尔委员会以“日本微生物学家”的名义为其授奖，在授奖公告中，强调了大村智教授具有非凡的微生物分离筛选能力，开发了大规模微生物培养和鉴定的先进技术，从土壤中分离获得了数千种不同的微生物菌株，从中筛选了50余种最有利用前景的有益微生物，发现了链霉菌的新种。在美国默克（Merck）公司工作的爱尔兰科学家威廉·坎贝尔得到大村智的微生物菌株后，发现其中一株链霉菌能够产生活性物质阿维菌素（Avermectin）并拮抗寄生虫病，阿维菌素被进一步人工化学修饰为“伊维菌素”（Ivermectin），在治疗人类寄生虫病方面发挥了重要作用。两位科学家因此成就，与中国女科学家屠呦呦共同分享了2015年诺贝尔生理学或医学奖。

土壤微生物是化学家眼中的资源宝库。大村智教授特别强调了土壤微生物资源在其研究中的重要性，他在获奖当天的新闻发布会感言：“微生物帮助了我，我想也许微生物更值得获奖”。事实上，自从1965年就职日本北里研究所以来，大村智教授过去50年的工作几乎全部集中于土壤微生物的分离及其活性物质的生物有机化学分析，他和他的团队坚信：土壤微生物产生的活性物质在人类健康方面具有不可估量的价值。通过设计先进的微生物分离培养手段，他迄今已发现了13个微生物的新属、42个新种，从中获得了超过470种活性化合物，在医药卫生、畜牧饲料、农化用品等应用方面取得了显著成就。这些工作表明，土壤微生物是人类社会可持续发展不可替代的资源库，而先进的物理化学

分析技术在土壤微生物研究和应用方面发挥了关键作用。

## 2 土壤微生物让人类远离河盲症和象皮病

数千年来，寄生虫病作为一项重大的全球性公共卫生问题，严重威胁人类健康，特别对贫困地区的影响尤为严重。据世界卫生组织的估计，全世界有1/3的人受寄生虫影响，特别是在撒哈拉沙漠以南的非洲、南亚以及中南美洲的人群。其中河盲症和象皮病是两种典型的由丝虫寄生引起的疾病，据估算，全世界7个人中就有1人感染这两种寄生虫病之一。河盲症患者主要表现为眼角膜病变并最终导致失明，而象皮病会造成终身的红斑致残以及阴囊淋巴积液水肿。

大村智和威廉·坎贝尔发现了阿维菌素和伊维菌素，有效治疗了河盲症等寄生虫疾病。早在1973年，大村智前瞻性地与世界著名制药企业Merck集团建立了合作关系，开展新型药物筛选工作；1974年大村智从邻近高尔夫球场附近的土壤中分离到一株阿维菌素链霉菌（*Streptomyces avermitilis*. NRRL 81655），发现其产生的阿维菌素能够有效拮抗寄生虫病，并将其送至Merck公司开展规模化生产应用。1979年大村智在美国微生物学会期刊《Antimicrobial Agents & Chemotherapy》（微生物抗生与化疗）首次报道了该菌株的发现与应用<sup>[4]</sup>，同年Merck公司的威廉·坎贝尔发现该菌株产生的阿维菌素及其衍生物伊维菌素具有更好的疗效，并在该期刊作进一步报道<sup>[5]</sup>，这两篇文献成为他们荣获2015年诺贝尔生理学或医学奖的依据。1981年伊维菌素成功市场化并迅速成为最有效、最广谱的动物寄生虫病药物；1982年，Merck公司进一步发现该药物能够有效杀死寄生虫卵，治疗人类河盲病和象皮病，被列入世界卫生组织的重点推广计划。1983年伊维菌素即成为动物卫生健康市场的销量冠军，并占据这一位置长达20余年。1987年，北里研究所和大村智教授无偿贡献出该药物的专利权，推动Merck公司成立了伊维菌素免费医疗项目，随后每年大约3亿人接受该药物治疗，世界卫生组织预期在2025年彻底根除河盲症，2030年消灭象皮病（[http://www.who.int/neglected\\_diseases/9789241564540/en/](http://www.who.int/neglected_diseases/9789241564540/en/)）。事实上，拉丁美洲

的河盲症几乎已经绝迹，而非洲的河盲症根治项目已经取得良好的预期成果。

阿维菌素及其衍生物伊维菌素的发现，被认为是代表了20世纪70年代后期最重要的公共卫生成就之一，并在一定程度上可与人类历史上第一种抗生素（青霉素）的发现相媲美。特别值得一提的是，1974年大村智及其团队从土壤中发现的微生物菌株 *S. avermectinius*，迄今仍然是工业生产阿维菌素唯一来源。这一事实表明，土壤中栖息着地球上多样性最高的生物资源，我们对这些资源的开发仅仅是冰山之一角，定向发掘其功能对人类社会具有不可估量的意义<sup>[6]</sup>。

### 3 土壤微生物分离培养是未来研究趋势

获取纯菌株的微生物分离培养技术，曾经是微生物学和微生物研究相关学科的最核心内容。美国科学家塞尔曼·瓦克斯曼（Selman Waksman）是第一位获得诺贝尔生理学或医学奖的土壤微生物学家，他创新了微生物分离培养技术，首先定义了抗生素（antibiotic）的基本概念<sup>[7]</sup>，建立了一系列分离抗生素的方法和技术体系，发现了链霉素，根本改变了结核病治疗策略，并获得1952年诺贝尔生理学或医学奖。然而，20世纪60年代以后，化学合成技术的进步推动了人工抗生素的大量生产，同时，土壤微生物分离和培养的工作量大、劳动强度高，相关领域研究并未发生本质的变化。

20世纪90年代以来，由于DNA测序技术的快速发展，基于DNA序列的土壤微生物资源研究成为热点和前沿。例如，有研究认为，地球上微生物数量高达 $5 \times 10^{30}$ 个细胞<sup>[8]</sup>，其生物量碳与植物几乎相当。但已知的动物和植物物种数量分别为125万和30万，而目前人类认识的微生物物种数量仅为7000余种<sup>[9]</sup>。更有研究认为，每克土壤中微生物的物种数量高达上百万种<sup>[10]</sup>，而99%的微生物尚未被人类所认识。国际著名期刊《Nature》2013年刊文认为这些未知的微生物资源，甚至可与物理学中的暗物质相媲美，并将其称为微生物暗物质<sup>[11]</sup>。尽管具体的数量和认识可能仍然存在一定争议，但土壤是微生物的大本营，土壤中绝大多数微生物尚未被分离培养，人类对其功能和潜力一无所知，这一事实已经成为学术界和政府部门的共识。美国总统奥巴马于2014年6月任命Jo Handelsman教授为白

宫科技办公室副主任，成为美国历史上担任总统科学顾问的首位微生物学家，2015年美国国务院科学与技术政策办公室发布“整合微生物组计划”蓝图设想，相关科学家于10月28日在《Science》发表评述论文。同日，《Nature》也呼吁启动“国际微生物组计划”，全面认识地球环境中微生物群落的数量与功能，为解决21世纪人类面临的卫生、能源和农业等重大问题提供关键资源<sup>[12]</sup>。

过去30年来，以核酸DNA/RNA提取为基础的分子生态学研究成为土壤微生物研究的热点。然而，单一的DNA/RNA/蛋白质组，仅仅是一堆化学物质的简单组合，只有在获得微生物细胞及其栖息的土壤环境信息，才有可能进一步全面开发微生物资源，系统调控其功能，定向挖掘其潜力，为工业、农业和医药等行业提供关键的技术支撑。近年来，以单细胞筛选等为代表的先进技术快速发展，为土壤微生物研究带来了新的机遇。2015年诺贝尔奖带给我们的启示是：获取土壤微生物纯菌株资源，是未来研究的重要趋势。

### 参考文献

- [1] 诸欣平, 苏川. 人体寄生虫学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2  
Zhu X P, Su C. Human parasitology (In Chinese). 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 2
- [2] 屠呦呦, 倪慕云, 钟裕容, 等. 中药青蒿化学成分的研究. 药学报, 1981, 16(5): 366—370  
Tu Y Y, Ni M Y, Zhong Y R, et al. Studies on the constituents of *Artemisia annua* L (In Chinese). Acta Pharmaceutica Sinica, 1981, 16(5): 366—370
- [3] 赵利美, 程喻力, 诸欣平. 抗击寄生虫疾病的新疗法——中国科学家首获2015年诺贝尔生理学或医学奖. 首都医科大学, 2015, 36(5): 829—833  
Zhao L M, Cheng Y L, Zhu X P. A novel therapy against parasites—The Chinese scientist first won the Nobel Prize in Physiology or Medicine (In Chinese). Journal of Capital Medical University, 2015, 36(5): 829—833
- [4] Burg R W, Miller B M, Baker E E, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Producing organism and fermentation. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 1979, 15(3): 361—367
- [5] Egerton J R, Ostlind D A, Blair L S, et al. Avermectins, new family of potent anthelmintic

- agents: Efficacy of the B1a component. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1979, 15 (3) : 372—378
- [ 6 ] DeLong E F. Marine microbial diversity: The tip of the iceberg. *Trends in Biotechnology*, 1997, 15: 203—207
- [ 7 ] Waksman S A. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia*, 1947, 39 (5) : 565—569
- [ 8 ] Whitman W B, Coleman D C, Wiebe W J. Prokaryotes: The unseen majority. *PNAS*, 1998, 95 (12) : 6578—6583
- [ 9 ] Achtman M, Wagner M. Microbial diversity and the genetic nature of microbial species. *Nature Reviews Microbiology*, 2008, 6 (6) : 431—440
- [ 10 ] Jason G, Murray W, John D. Computational improvements reveal great bacterial diversity and high metal toxicity in soil. *Science*, 2005, 309 (5739) : 1387—1390
- [ 11 ] Jansson J K, Prosser J I. Microbiology: The life beneath our feet. *Nature*, 2013, 494 (7435) : 40—41
- [ 12 ] Dubilier N, McFall-Ngai M, Zhao L. Microbiology: Create a global microbiome effort. *Nature Chemical Biology*, 2015, 526 (7575) : 631—634

## 2015 Nobel Prize and Soil Microbiology —Culture-dependent Study Warrants More Attention

JIA Zhongjun

(*State Key Laboratory of Soil and Sustainable Agriculture, Institute of Soil Science, Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210008, China*)

**Abstract** In 1974, Satoshi Ōmura, a Japanese microbiologist and expert in isolating natural products, isolated new strains of *Streptomyces* from soil samples. He found that this strain can produce a bioactive compound named Avermectin, which was subsequently chemically modified to a more effective compound called Ivermectin by Williman Campbell from Merck Company. Ivermectin was later tested in humans with parasitic infections and effectively killed parasite larvae, leading to a Nobel Prize in 2015. The rapid advance of new techniques such as single-cell isolation and high-throughput screening may revolutionize culture-dependent study and downstream applications. This will dramatically change the landscape of DNA/RNA-based research of microbial resource on Earth, and soil microbiology represents one of the most important research fields in future.

**Key words** 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine; Soil microbe; Antibiotic; Culture-dependent technique

(责任编辑: 陈德明)