簡便な方法でラセミ体(不斉合成)を光学活性(キラル)な化合物に変える現代のアルケミスト

大阪大学大学院 薬学研究科

研究室紹介　　薬品製造化学分野

薬学博士　赤井 周司 教授

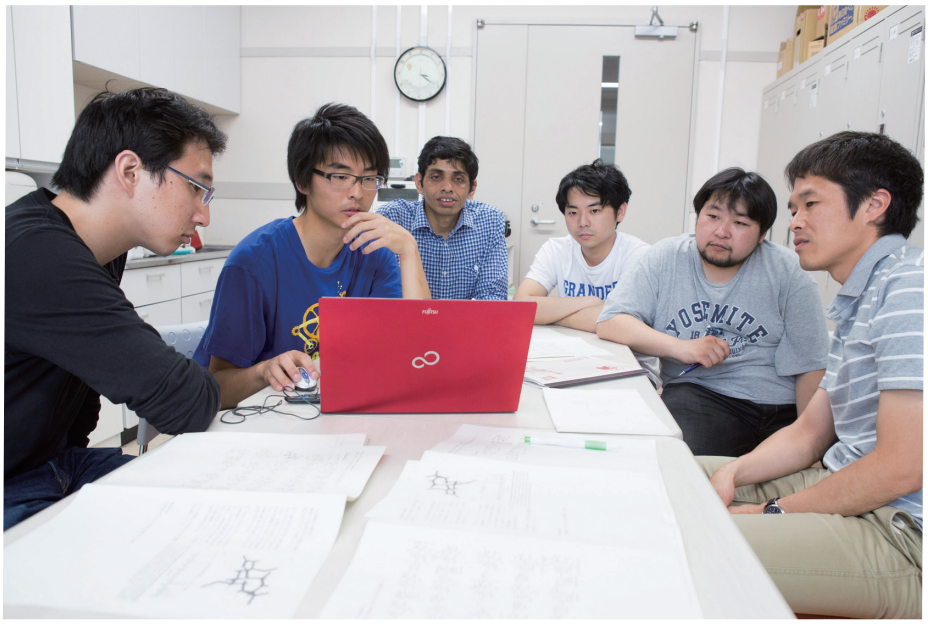
合成化学者がいなければ創薬研究は進まない

薬学で伝統的と思われている有機化学が注目を集める存在になってきた。薬品製造化学分野の赤井先生に話しを伺った。

赤井先生は「私たちの研究は、まず薬の有効成分を作るための合成技術の開発を行っています。生薬のようなものから候補化合物を作る場合、少量では足りないので研究には大量に必要になります。また天然成分がそのまま薬になることはほとんどなく、有機合成により形を変えて使える薬にします。この二つの理由から薬理活性が強い候補品を合成することが求められます。既存の方法では困難な合成があるとき、私たちが考案した方法で化合物や誘導体を合成します。医薬品の多くが分子量が500 までの低分子化合物です。低分子化合物を薬にするには合成化学者がいなければ研究が進みません。

製薬業界では、ハイスループットスクリーニングを使って何十万個のライブラリーの中から候補を見つけるという研究が行われています。見つけた候補化合物を元に化合物の形を変えて有効な化合物に仕上げるのはまさに化学者の仕事です。

自然界から得られる薬効成分をヒントにして数多くの医薬品が生み出されています。私たちは現代のアルケミスト(錬金術師)。フラスコの中で化合物を自在に操り、天然の薬効成分、さらにはそれを越える活性をもった医薬品の革新的な製造方法の開発に取り組んでいます」と話しておられた。

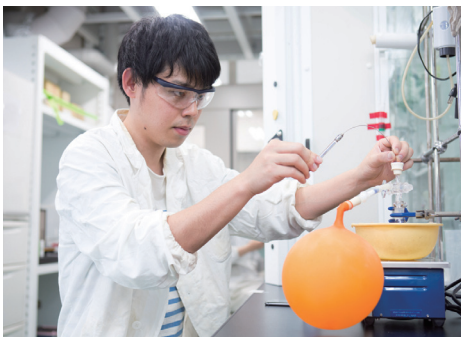


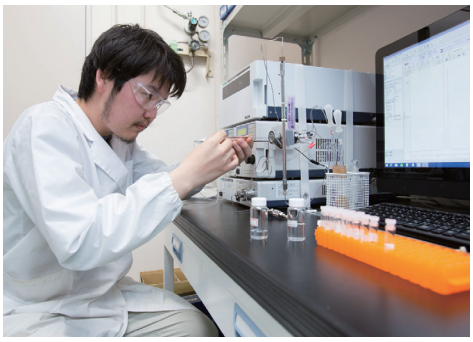
有機化学と生物学は一体 有機化学は最先端の研究分野

「私たちの身体中の物質は99 パーセントが有機化合物で、身体内でおこっている反応は有機反応です。それはまさに有機化学の世界です。酵素はタンパク質ですから、タンパク質を作って酵素の形を少し変えることで新しいものが生まれるかもしれません。有機化学を究めることが身体の仕組みを理解し、あるいは制御を可能にします。有機化学分野の研究対象が広がり、核酸なども有機合成できるようになりました。分子量が何十キロダルトン、何百キロダルトンという高分子な化合物の構造・機能も有機物質として扱えるようになっています。1 個1 個の原子がどう結合していて、三次元でどういう形になっているか、以前は分かりませんでした。それが常に動いている。動くことによって分子(酵素)が働いています。有機化学によりそれらは全て説明できます。また新しい機能をもつ分子を作ることも可能です」と赤井先生。

このように有機化学が担うテーマは山ほどあるという。

「ケミカルバイオロジーや生化学は、軸足





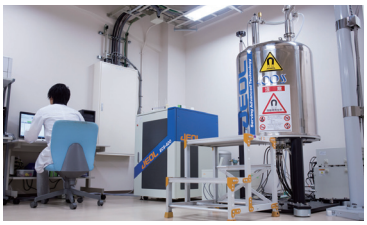
をどっちに置いて研究しているかの違いに過ぎず、両方にまたがる学問です。そして有機化学の理解がなければ生化学の本質を理解することができません。ヒトの身体の仕組みを分子レベルで解明し、理解して制御すれば病気を治すことができ、また病気の予防も可能になるでしょう」と興味深い話しを伺った。有機化学が注目される存在になっている一端を知ることができた。

2つの触媒をフラスコに入れるとラセミ体が純粋なキラルに変化

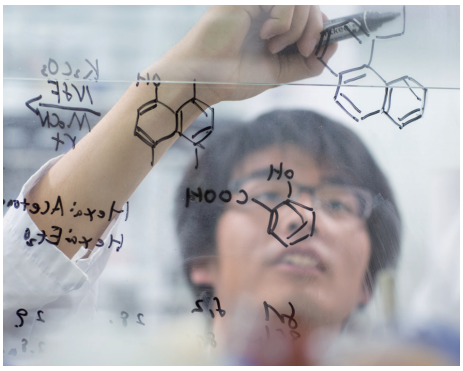
化合物をフラスコで合成すると鏡に映った像のように左右対称(右手と左手)の分子ができる。かつてサリドマイド事件という創薬研究の転機になる薬害事件があった。当時は、右手と左手が異なる作用をすることなど知られていなかった。

サリドマイドを服用した妊婦さんから奇形の赤ちゃんが生まれて大問題になったのである。その事件をきっかけに左手と右手は全く違う分子という概念が生まれ、現在ではどちらか一方の分子を作ることが常識になっている。不斉合成という研究分野だ。そして赤井先生の研究室では、この領域で目覚ましい研究業績がある。

「一つの分子にはラセミ体(右手と左手)の形をしたものがあり、フラスコの中で合成すると50対50の割合でラセミ体ができます。私が行っている研究は不斉合成で、右手と左手のどちらか一方を作る研究です。繊維金属とリパーゼという異質なものを一つのフラスコの中に入れて、一方の分子を作ります。リパーゼは脂質(脂肪)を加水分解する酵素で、右手と左手を区別する能力があります。酵素は基質との特異性が高いものが多いのですが、リパーゼは基質に対する特異性が緩やかです。そのため人工の物質にも使える特徴があります。リパーゼがもつ利点を利用して、光学活性(キラル)な化合物を作るための技術を確立したいと考えています。最近見つけた成果としては、100パーセント純粋な光学活性を実現したことです。



フラスコの中に、ラセミ体が存在する化合物を入れ、リパーゼと私たちが考案した触媒を同時に入れておくと、ラセミ体が一つの光学活性な化合物に変わります。この技術を使えば、途中までラセミ体のまま作業し、最後に100パーセント純粋なキラルの化合物を得ることができます。触媒はバナジウムを含んでおり、このバナジウムが相互変換する触媒になります。リパーゼは右手にだけに作用します。右手にあたる物質はリパーゼの影響を受けて、次第になくなっていき最終的に左手だけが残ります。現在は、使い道の実例をたくさん示すため研究を続けています」と紹介していただいた。



6年制の学生も成果を出すために頑張っています

さらに赤井教授は「有機合成を料理に例えて紹介することがあります。いろいろな材料を使ってカレーを作って、仕上がったカレーはそれぞれ違った味がします。どういう順番で調理し、調味料の割合で入れたかによって美味しくなったり、まずいカレーになります。実験はそれと同じで材料は一緒でも効率的に目的の物質がとれる人、目的物がとれない人がいます。実験に関する実践的なノウハウや技術、観察力、考察力などが備わっていないと作りたい分子を作れません。実験を繰り返し、自分で考え、そして結果につないでいく。そんな経験が学生を育てていきます。自分で考えていい結果、あるいは悪い結果を整理して私と議論。自分なりの実験を考えることができる学生は伸びます。それを繰り返して自分で考える力がどんどんついていきます。また6年制の学生は授業や実務実習があり、実験ができない時間があります。6年制の学生が実験するためのテーマや内容を考えてあげなければいけないと思います。5年次の実習期間中でも、熱心な学生は実習が終わると大学に戻って実験します。また土曜日に実験をする学生など努力を続ける学生がいます。それはすばらしいことです。6年制でも有機化学の魅力に触れ、実験を続けたいと考える皆さんには是非博士課程で学んで欲しいと考えています」と話しておられた。