企業と大学で学んだ有機合成化学 —軸不斉の化学—

帝京大学薬学部教授 夏 莉 英 昭
Hideaki Natsugari

東京大学・薬学部で初めて有機合成化学を学んでからほぼ50年が過ぎた。最初は、何気なく選んだ薬学部、そして「モノづくりの化学」は就職に有利かな？という軽い気持ちで専攻した有機合成化学(薬化学)だった。これだけどっぷり染まることになるとは、学生時代には予想しなかった。加えて、製薬企業で32年間の医薬品の合成探索研究、次いで、アカデミックの場に迷い込み、国立大と私立大の薬学部でそれぞれ5年間と9年間の教育・研究に従事するという、全く想定外のコースをたどってしまった。今になると、有機合成化学・創薬研究について、企業という真の創薬現場と大学の双方で経験できたことは大変貴重であったと感じる。双方を結びつけたのが「軸不斉の化学」である。以下、私自身のささやかな経験を述べてみたい。

1969年、筆者は会社での研究生活をスタートした。当時は会社の研究所も創薬の体制を試行錯誤している状態であったように思う。新製品創出のプレッシャーをかけられながらも、研究には自由度や余裕があった良き時代であった。現在と違い、市販試薬類も少なくChemical Abstractsを調べながら自ら原料試薬を調製し、さらにNMRは60 MHzで測定し、生物評価は*in vivo*系が多い時代であったので化合物調製量も多く、結果として合成技術力が身についた。初期に担当した1,4-ベンゾジアゼピンやセファロsporinの研究では、競争は激しいものの製品化に至った。それは、研究テーマと評価系がはっきりしている(ヒトでの作用と相関がある評価系)ことから、主に化学の力で開発まで進めることができたためと思う。後半(1989年頃から)には、現場のプロジェクリーダーとしての立場で、酵素阻害薬や受容体拮抗薬の研究に従事した。残念ながら、これらのテーマでは臨床試験まで進んでも、有効性の問題や予想外の毒性発現のために製品化に至ったものはなく、リーダーとして成功体験がないのが無念である。製薬企業における有機合成化学(医薬品化学)は応用・実践的であることのほかに、一定期間に効率よく成果を出すことを要求され、化学(サイエンス)を深く追究することがで

きない。ここがアカデミアとの大きな相違点である。企業では、新薬創製に向けて、人材・研究体制・資金面で莫大な投資が行われている。しかし、有効性・薬物動態・安全性など創薬のバリアーの高さゆえになかなか成功に至らず、現在では3万個の化合物を合成・評価してようやく一個の新薬が創製される成功率である。厳しい現実の中で企業研究者は日夜努力を続けている。

最近、「アカデミア創薬」という言葉を耳にするが、「創薬」の難しさを実感する筆者にはなじめない。私自身は、アカデミアでは企業と同様なスタイルの創薬研究ではなく、企業で追究しきれない「創薬(研究者)に役立つ化学」研究を目指したいと思った。また、科学的に興味深い化学の追究こそが大学の果たす役割との信念もあった。幸いなことに、制約のある企業研究の中で、ささやかではあるが実験化学の面白さをいくつか愉しむことができた。その一つに軸不斉の化学があった。企業での最後の研究テーマ(NK₁受容体拮抗薬探索)(1998年)でその重要性に気付かされたが、企業研究としてさらに深く行う余裕はなかった。生物活性物質(医薬品)が作用を発現する時、化合物は特定のコンホメーションをとって標的分子(酵素・受容体)と相互作用する。通常はアキラルである化合物もキララル分子として振舞うことになる。ベンズアミド(あるいはアニリド)構造にはそのような不斉(軸不斉)が存在し得る。大学に移って(2001年)から、生物活性を発現する可能性がある様々な化合物や基本母核に関してこのような観点から分子構造を見直し、生体と相互作用する「軸不斉」構造を伴った真の姿を明らかにすることができた。最近のIT・分析機器の目ざましい進歩により、小さな分子も様々な形をとり、生体と相互作用している姿が現実イメージできるようになってきた。軸不斉研究の環境は整ってきている。

現在の創薬研究ではキラリティーは重要な課題である。「軸不斉の化学」が創薬に寄与する重要な研究と位置づけられることを願い、さらに情報を発信していきたい。

(2015年3月31日受理)