



薬への新しいアプローチ

—— 佐藤・小林研究室～生体分子工学科 ——



(右) 佐藤 史衛 教授
(左) 小林 雄一 助教授

生体分子工学とはヒトが生きる上で必要とする生体内で作られる分子およびその作用を代替できる分子を人工的に作り出す工学であり、生体分子工学科はこの工学を学び研究するための学科である。今回私達は同学科で生物活性分子設計講座を担当しておられる佐藤教授、小林助教授の研究室を訪れた。

佐藤・小林両先生は2年前までは化学工学科・応化コースで有機合成の研究をされていたが、本講座の設置にともない生体分子工学科に移られた。両先生はそれまでの経験を活かし、有機合成化学を研究の柱として新しい視点から生命をとらえていく、という方針で研究を進められている。



光学異性体をつくりわける

私たちの生活における薬への依存度は高い。しかし、どのように薬が人体に効くのかということには、あまり関心が払われていないように思われる。

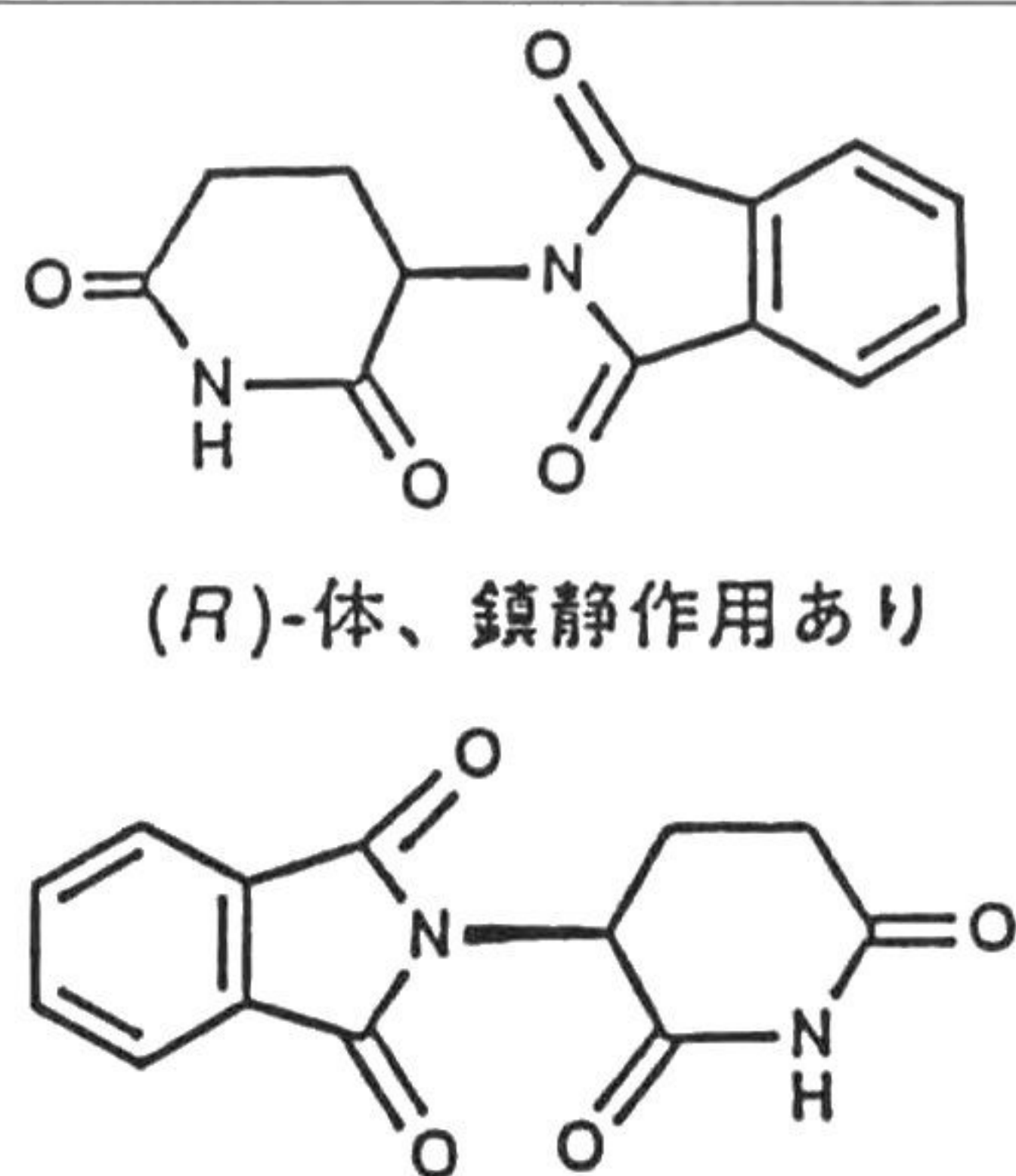
薬が効くということは、薬が人体に何らかの作用を与えるということであり、この作用を直接受ける物質は主に酵素と受容体だということがわかっている。酵素とは生体内で起こる反応の触媒となる物質で、受容体とは、細胞が膜外の情報を受け取る細胞膜上にある物質である。酵素や受容体が薬と結合すると、構造が変化し活性化・不活性化などの作用を受ける。このようにして、薬は体の機能を調節する。

この酵素と受容体はともにタンパク質であるため、構造中に不斉炭素を持ち、R体・S体といった光学異性体が存在する。このうち、天然のタンパク質は全てS体からなっている。一方、薬の中にも不斉炭素を持つものが存在する。不斉炭素を持つ薬を人体に投与すると、その光学異性体それぞれに対する酵素や受容体の反応が異なるため、人体への影響

も異なってくる。例えばサリドマイド(図1)の場合、R体は鎮静作用を示すのに対しS体は奇形の発生をもたらす。そのため妊婦にサリドマイドを投与した場合、奇形児が発生する確率が非常に高くなる。このようなことがあるため、光学異性体の混合物を薬として用いることは、できる限り避けなければならない。

現在売られている薬はおよそ1800種あり、そのうちの1000種ほどが光学異性体をもっている。この中にはR体S体の混合物のままで売られているものが多くあり、問題となっている。本研究室ではこれらの光学異性体を作り分ける研究を行っておりそのために不斉合成という方法を用いている。

不斉合成の特徴は、反応に用いる触媒を工夫し、異性体の一方のみを合成することである。反応に適した触媒を作ることができれば触媒を利用し数多くの化合物を合成することができる。ここでは、不斉炭素をもつ化合物を触媒として用いて合成を行っている。この触媒は、通常の高価な触媒などに不斉炭素を持つ光学活



(R)-体、鎮静作用あり

(S)-体、強い奇形発生

図1 サリドマイド

性配位子と呼ばれる基を配位させたもので、この一例を図2に示す。この図の触媒ではRhが通常の触媒の役目をして反応を進め、残りの部分で生成される化合物が一方のみになる

ようにする。

この触媒を用いる反応は工業化に適し、実際の合成を行うとき、有効な手段となっているそうである。

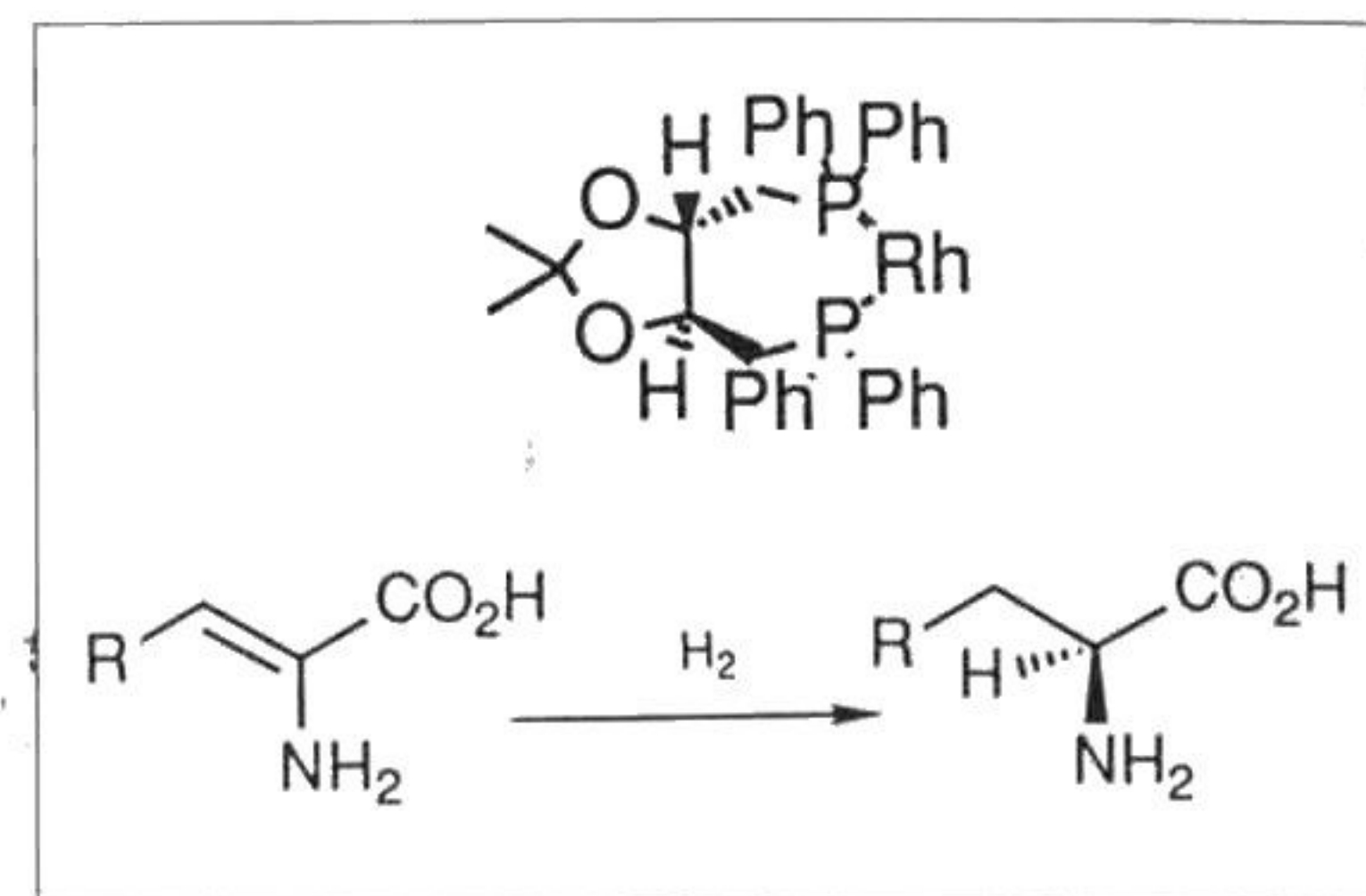


図2 不斉触媒

体が作る物質を化学合成する

本研究室で不斉合成を用いて実際に研究・開発をしているのは、生理活性物質で、その中でも特にプロスタグランジン (PG) とロイコトリエン (LT) について研究をしている。生理活性物質とは、ヒトの生理機能に影響を与える物質で、ビタミン・ホルモンなどもこれに属する。

PGというのは、人体内で主にアラキドン酸という不飽和脂肪酸を原料に酵素の反応で作られる物質の総称で、構造中に五員環を持つのが特徴である (図3)。PGは少しの構造の違いで働きが大きく変わってくる。この働きは血管の収縮・拡張、血栓の生成の誘起・阻害、眠気を起こすことなど様々である。この原料のアラキドン酸は細胞膜中に蓄えられていて、細胞が刺激を受けると細胞中に切り出され、そこで刺激に応じて酵素により作り分けられ細胞外に分泌される。

最近、化学的に合成されるPGが医療用に用いられている。薬として使えるPGを作るため先生方は新しい合成法を開発した。これは二成分連結法といい、PGを α 鎖と五員環の部分と β 鎖の部分とに分けて合成し、最後にそれらを結合させる方法である (図4)。二成分連結法は、

部品を作りやすく大量生産ができるため、これまでの合成法では工業化できなかったPGを工業化することにも成功している。

天然のPGは、局所的に働くように代謝の速度はかなり速くなっているため、PGを薬として用いる際、代謝速度を考慮する必要がある。天然のPGと同じ形のものを薬として使うと、その働きをする前に代謝されてしまうため、PGの薬としての働きを守ってやらないと、十分な効果は得ることはできない。

PGは代謝されるとき、最初に不活性化される。つまり、代謝を防ぐためには不活性化を防がなければならない。PGの活性・不活性は15位の炭素 (図5) に結合している基に関係があり、この基がヒドロキシル基のときには活性を示すが、これが酵素の働きでケトン基になると不活性化される。そのため、PGとしての機能に害の無い余計な基を入れ立体障害を大きくして酵素を近づけなくすることでヒドロキシル基を守る、といった工夫がなされる。こうすることで代謝を調節し、機能を安定化できる。このような工夫を重ねることで実用的な化合物が作られていくのである。

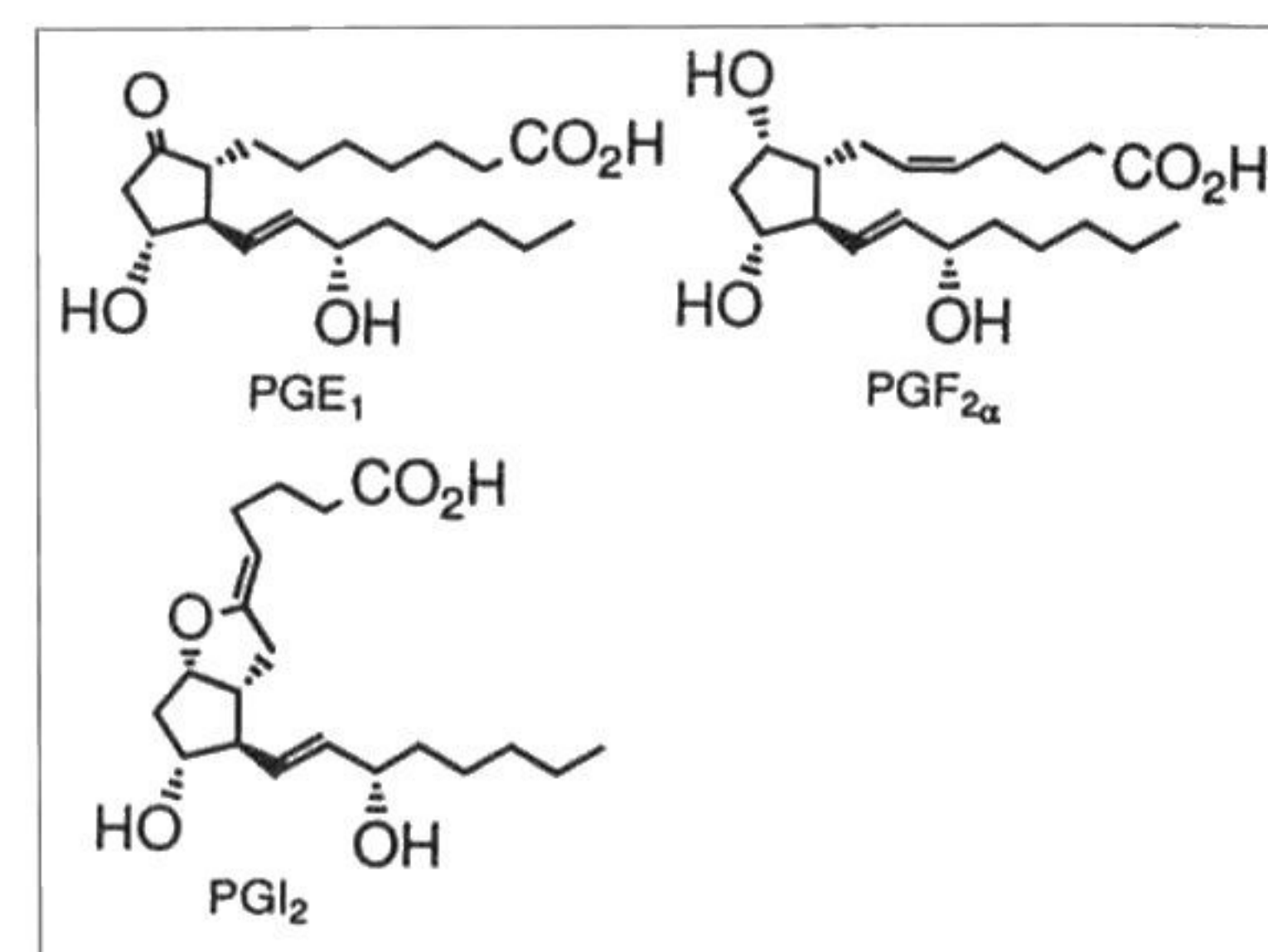


図3 代表的なPG

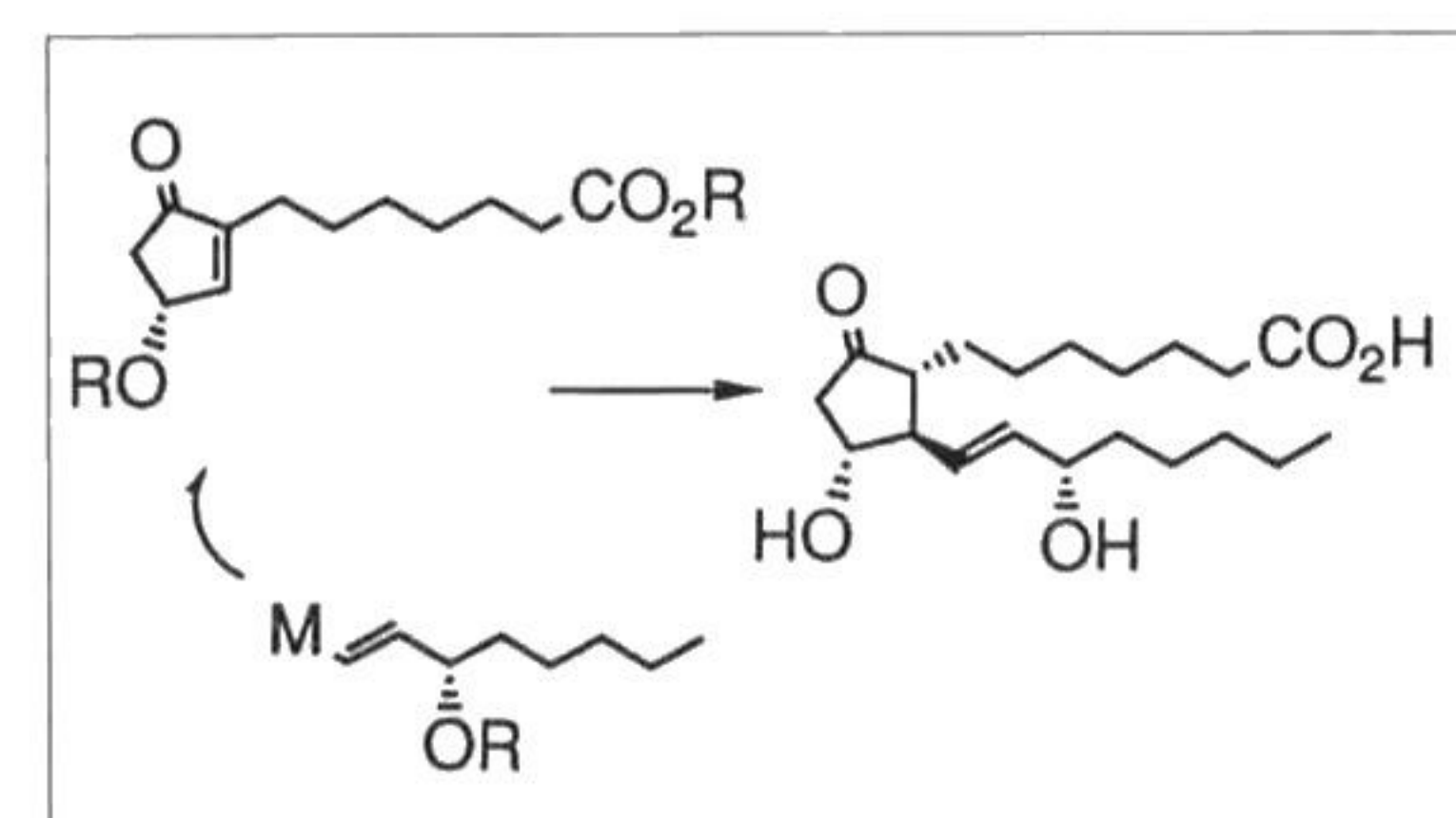


図4 二成分連結法

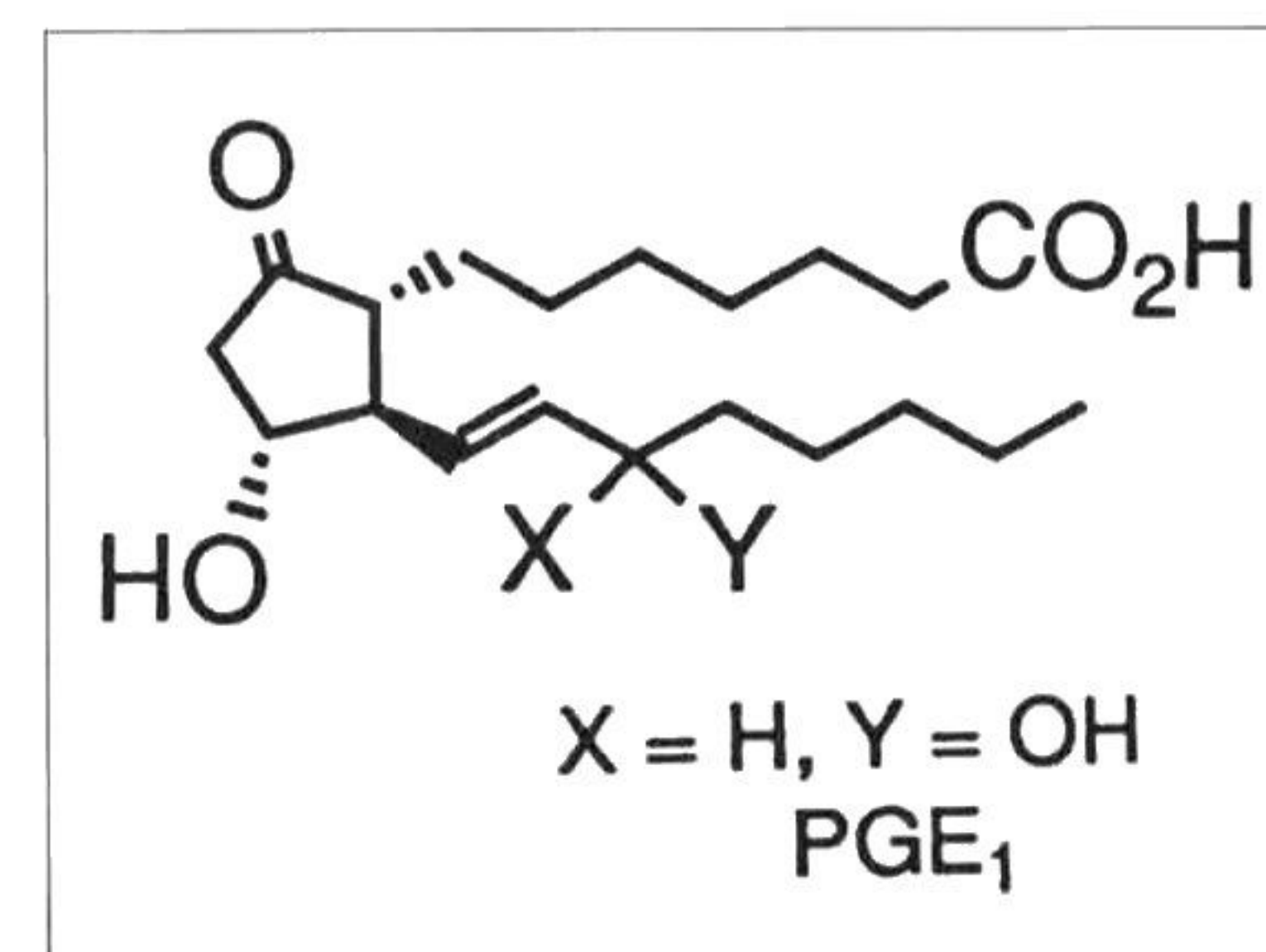


図5 プロスタグランジン

ロイコトリエンの薬への応用

一方、LT (ロイコトリエン) もまたアラキドン酸を主な原料とし、酵素の反応でつくられる生理活性物質であるが、PG (プロスタグランジン) との構造上の大きな違いは五員環をもたないということである。

これは細胞膜から遊離されたアラキドン酸が最初に作用を受ける酵素の違いによるものであり、PGはシクロオキシゲナーゼ、LTはリポキシゲナーゼという酵素の作用を受け、細胞中で合成されている。

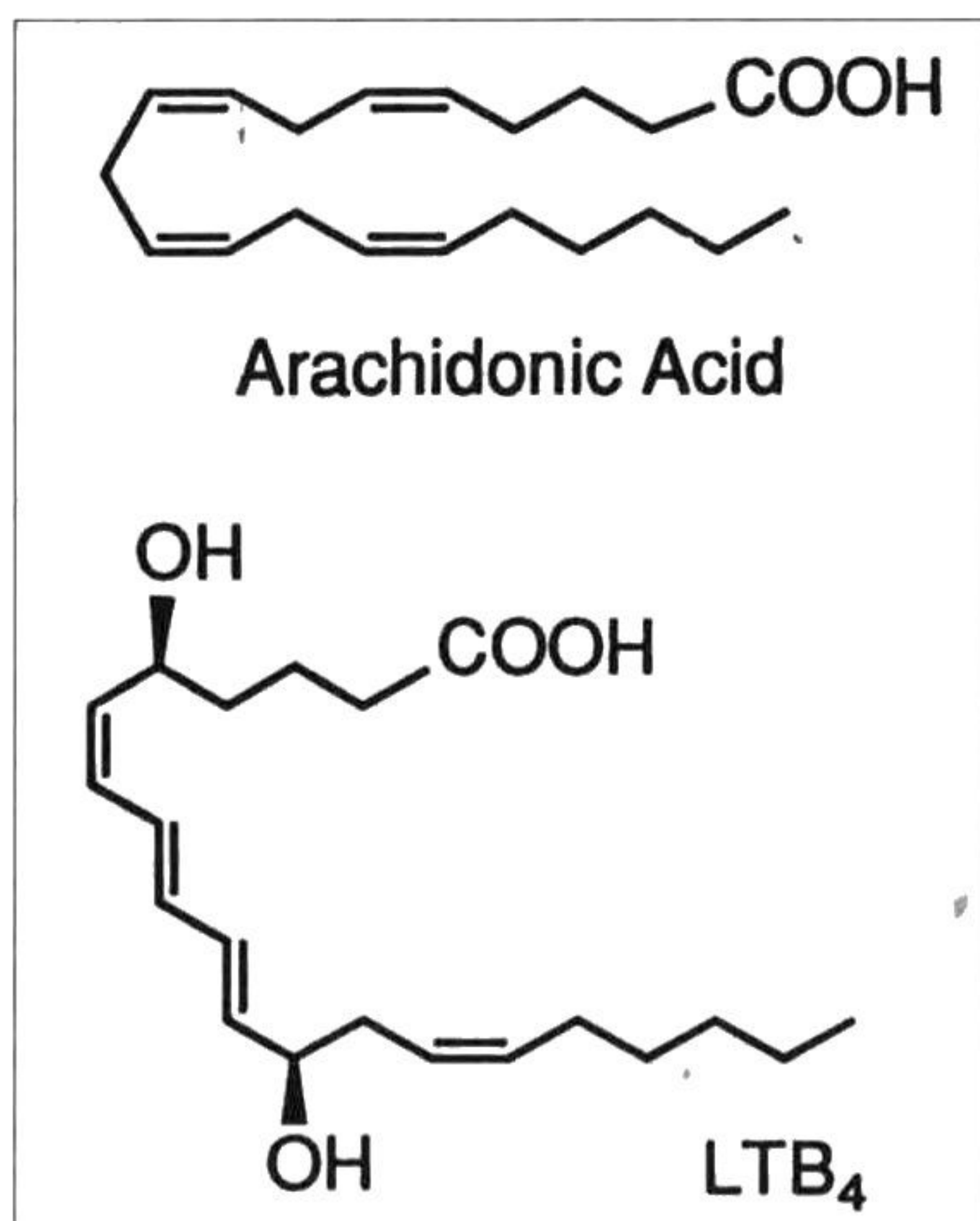


図6 アラキドン酸とLTB₄

リポキシゲナーゼはアラキドン酸(図6)の5位、12位、15位の炭素に酸素を結合させる働きを持つ。このうち研究が進んでいるものは5位の炭素に酸素が結合したもので、残りの二つはまだその誘導体の発見を急いでいるという段階である。本研究室でも5位の炭素に酵素が作用したものを中心に研究が進められている。特に、最も強い白血球活性化作用を持つLTB₄については合成法など多くの研究が進んでいる。

LTは発見されてからまだ15年程しか経っておらず、これまではその入手は困難であった。実際に、LTB₄の場合は25 μ gで10万円以上もして、これだけで研究費を圧迫していた。そのため、LTの研究として、まず合成法の開発から始める必要があった。

本研究室で発見されたLTB₄の新しい合成法は、二成分連結法と同じように、いくつかの部品を不斉合成で作ってそれを合成する方法で、それまで困難だったシストランスの作り分けも可能にした。この点でこの合成法は優れており、現在広く使われている。

5位の炭素に酸素が結合した形のLTの主な働きは、気管支筋の収縮と遊走作用である。遊走作用と言う

のは白血球を炎症部に集める作用のことで、白血球の受容体にLTが結合したときに起こるCaイオン濃度の上昇が原因となっている。

こういった作用は体質により過敏に反応する場合がある。例えば喘息は気管支筋収縮が過敏に反応することによって起こる。そのため過敏な反応を抑えることも研究されている。

LTが受容体に結合すると、受容体の構造が変化し、LTに対応する作用・気管支筋収縮や遊走作用が活性化される。そのため、LTと同様に受容体に結合することができ、しかも受容体の構造を変化させないものを開発できれば、過敏な反応を抑えることができる。つまり、にせのLTで受容体を埋めてしまい、本当のLTの結合する場所をなくすことにより、反応する分子の数を減らして反応を抑えるのである。

こうした考えで、LTを薬として用いる研究が進められているが、LTは発見されてから日が浅いため、生理作用など他にも調べなければいけないことはたくさんある。LTのような物質の研究を行う上では「分子レベルの生化学的な追求をしなくてはいけない」と先生はおっしゃられた。

東工大における生命系学科

これまでに述べてきたように、現在の先生方の研究には、先生方のかつての研究・有機合成の技術が深く関わっている。

本校におけるような生命系の学科は、これまで生物・薬学系の学科を持たなかった東工大だからこそ可能であり、それゆえ今までの研究に見られなかったような切り口で研究を進めることが望まれている。本学科のような薬学と共通する部分の多い

分野の研究をする上でも“工学部的な発想”で研究をしていかなければならないということである。

佐藤先生は学生時代、石油化学の研究をなさっていた。その先生が今では生理活性物質の研究をされている。「学問の進歩は速く、そしてダイナミックだ。学生はその動きについていかななくてはいけない」と、先生は言っておられた。

(岩井)