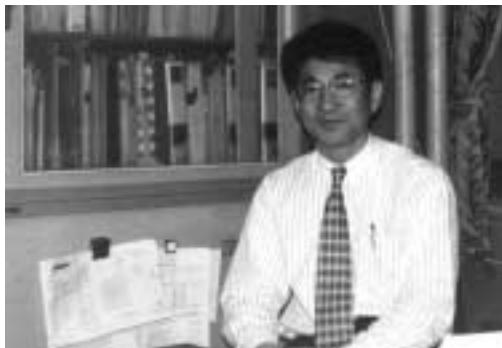




握手できない間柄～迷宮の対掌体世界

——三上研究室～応用化学コース——



三上 幸一 助教授

最近クローンという言葉をよく耳にする。自分と同じ遺伝子を持ったコピーであるクローン同士には、うりふたつという形容がふさわしい。現在は、まだ人間のクローンを作ることは技術的にも生命倫理的にも難しいと言える。しかし自分に似た存在を探すことはできる。鏡に映った姿がそれだ。だが私は右利きで向こう側の彼は左利き。すること成すこと全て左右反対である。

極微小な分子の世界にも、同じ様な存在を見出すことができる。しかもそれは鏡の中の話にとど

鏡に映った自分の性格が実在の自分の性格と似ても似つかない、などということは非現実的だ。しかし分子の世界では、見かけは鏡に映ったようにそっくりの分子が、まったく異なる性質を示す事例をたくさん見つけることができる。そしてそれらは人間に役立つものもあれば害になるものもあり、両者が混じっていては困ることが多い。

分子を認識する技術は格段に上がってきている。ここ三上研究室では、分子を作る段階で選択的に目的のものだけを作る方法、「不斉合成」に新しい局面をもたらす画期的な方法を考案した。

まらず、実体を持った形で存在する。鏡像の関係にあるこれらの分子はいったいどんな挙動を示すのだろうか。

今回は、光学活性体についての話から、現在三上先生が携わっている不斉合成に関する研究内容に至るまで、分かりやすく基本から解説していただいた。以下に有機材料工学科三年桐野芳江、三類一年速水豊が行なったインタビューの模様を紹介したいと思う。



四つの手によるミラーマジック

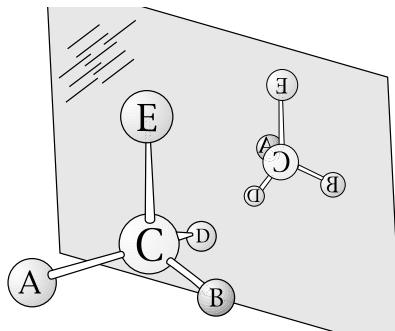
速水「高校の化学でも習ったんですが、どうも不斉炭素の持つ意味というのがまだよく分からんんです。実際にはどういう性質を持っているんですか？」

三上「うーん。一言では難しいんだよねえ。不斉炭素ってどういうものかは、分かってるのかな？」
速水「四つの手に付いているものが、それぞれ違う炭素のことですよね？」

三上「そうそう。だからそれを図に描いてみるとこうなるね。この二つの分子は見た目はそっくり

だけど、どうやっても重ね合わせることができない。つまりまったく別の分子と言えるね。これらを鏡像異性体と呼んでいるんだね。分子モデルを組み立てて実際に手にしてみればもっとはっきりするかなあ」

桐野「ええ、それは実験でもやりました。確かに違うものだということは理解したんですけど、実際には、どういう性質の違いを持っていて、どんな使われかたをしているのかが今一つ分からないままなんです」



三上「君は有機材料工学科だったね。だったら液晶材料が良いヒントになるかな？」

桐野「ノートパソコンとかに使われているあれですか？でも液晶と聞いても、ただ光っているという感覚しかないですねえ」

三上「そう、その光が関係してくるんだ。1年生のとき旋光性についての化学実験をやったと思うけど」

桐野「そういえばそんな実験がありました。右旋性と左旋性でしたっけ。でもあの実験では鏡像異性体が示す光学活性という性質を測定しただけという気がしますけど……。ああそうか、だから液晶材料に関係してくるんですね？」

速水「あのー、僕はその実験はまだやってないの

で、もう少し詳しく教えてもらえませんか？」
三上「そうだねえ。まず、光はいろんな方向に振動しながら進行するんだけど、ある方向に振動する光だけを選びだして分子に当てるとするね。これは振動面が偏った光だから偏光と言うんだけど、不思議なことに、この偏光は不斉炭素を持つ分子を通った後は振動する方向が少しずれて観測されるんだ。こういう偏光を回転させる性質を光学活性であるという。さっき桐野さんが言った右旋性と左旋性は、この偏光面が右に回転したか左に回転したかの違いにすぎないんだけど、実はこれが非常に重要な意味を持っている。不斉炭素を持つ分子が右旋性を示すとしたら、その鏡像異性体は必ず左旋性を示すんだ」

速水「鏡像異性体同士が違った性質を示すんですね。でもそれにどんな意味があるんですか？」

三上「鏡像異性体というのは、それぞれ鏡に映った関係だったね。だから、たとえば沸点とか溶解度とかいう物理的な性質というのは、二つの分子の間でほとんど変わらないんだよ。だけど、こう考えるとどうかな。かぎを鏡に映してその鏡像と同じかぎを作ったとして、それが本来のかぎと同じように使えるかと言わいたら？」

桐野「いくらそっくりでも無理ですね」



鏡の国のアリスの気持ち

三上「われわれの身体というのは、ほとんどが有機分子でできてるよね。たとえばタンパク質はいろいろなアミノ酸が連なった高分子だということは知っていると思うけど、このアミノ酸はもっとも簡単な構造をしたグリシン以外は全て鏡像異性体を持っている。そうなるとタンパク質も当然鏡像異性体を持っているということになるね」

速水「となると、われわれの身体は、同じタンパク質でも、たくさんある鏡像異性体の組み合わせでできているということですか？」

三上「うーん、そう考えてしまうのも無理はないね。実は天然に存在するアミノ酸はすべてL体なんだよ」

速水「エルタイ……ですか？」

三上「そうか説明不足だったね。さっき右旋性と左旋性の話が出たけど、この左に変更させる性質を持つ分子をL体と呼んでいる。Lはラテン語で

左という意味の levo の頭文字なんだけどね。同じ様に右旋性を示す性質の分子はD体（ラテン語の右 dextro ）と言って区別している。

われわれの身体を形作っているタンパク質をばらばらにして、それぞれのアミノ酸について旋光性を調べてみたら、不思議なことに全部L体だったんだ」

桐野「それじゃあ、もし人工的にD体のアミノ酸から成るタンパク質を作れたとしても、生物はそれを栄養源とすることはできない、ということになるんでしょうか？」

三上「そういうことになるね。ただ、身体に吸収されないだけならいいんだけど、もしかしたらそうした物質がやっかいなことを引き起こすかもしれないねえ」

速水「身体に害でもあるんですか？」

三上「そう。かなり昔になるけど、サリドマイド

という睡眠薬があつて、それを服用した人が生んだ子供の身体に障害が現れてしまつてねえ。このサリドマイドには鏡像異性体が存在して、この鏡像異性体の方が人間の生理作用に引っ掛かって、悪影響を与えてしまったんだね」

桐野「どちらかの鏡像異性体だけを作るわけにはいかなかつたんですか？ この場合、睡眠薬になるものだけを」

三上「うーん、なかなか良い質問だね。実は鏡像異性体が存在する有機化合物を合成するときは、そのままで目的のものだけを作るということはできなくて、普通は鏡像異性体のD体、L体を半

分ずつ含んだラセミ体という状態で反応が終了してしまうんだ。

鏡像異性体の一方だけをたくさん作り出そうという方法を不斉合成と言うんだけど、サリドマイドの場合は、鏡像異性体を含んだラセミ体の薬を作ってしまったんだね。不幸にもこの場合、人間に悪影響を与えてしまったんだけど、逆にこの事件によって、不斉合成の必要性が高まつたとも言えるね」

桐野「鏡像異性体を作り分ける方法が求められているというわけですね。でも実際どうやって見分けるんですか？なんだか難しそうですけど」



名探偵パツツール登場

三上「初めて鏡像異性体を区別したのはパツツールという人で、今から150年くらい前のことだね。彼はアルザス地方のワインから取れるブドウ酸の塩を再結晶した。すると二種類の結晶が得られたんだ。そこでその結晶を注意深く選り分けて、水に溶かして旋光度の測定をしたら、その二種類の結晶はそれぞれ右旋性と左旋性を示したというわけ。でも元々のブドウ酸というのは旋光性を示さなかつたんだ。これは二つの互いに反対の旋光性を持つ分子が丁度半分ずつ含まれていた、つまりラセミ体だったからなんだね。」

速水「へえー。でも結晶と言っても、目で区別できるような大きさだったんですか？」

三上「彼は顕微鏡とピンセットを使って選り分けていたから、細かいものだったんだろうね」

注:パリの高等師範学校に結晶モデルのショーケースがある

速水「なるほど。それじゃあ他の鏡像異性体もこういうように結晶させれば、分別することは可能なんですね？」

三上「ところが、そう簡単にいかないところが化学の難しいところであり、面白いところでもあるかな。たまたまブドウ酸は、うまく二つに分かれてくれたけど、この場合も温度が高ければできない。アルザス地方の気候が功を奏したようだね。」

ラセミ体の溶液に一方の鏡像異性体の結晶の一部を入れてやると、それを核にして同じ鏡像異性体だけの結晶ができるんだけど……」

速水「類は友を呼ぶという感じでしょうか？」

三上「まあそんなところかなあ。でもほとんどの

鏡像異性体というのは、この方法ではなかなか難しい。でもパツツールは、さらに違った方法も考へだしていた。一つは、このブドウ酸と他の光学活性な塩基とで塩を作る方法。こうすると、当然二種類の塩ができることになる。D体とL体から成るね。実はこの二種類の塩は溶解度が異なることが分かったので、分別も可能になったんだ。またもう一つの方法は微生物を利用するというものの。ブドウ酸に青カビを加えたら、この青カビがL体の方を栄養源にした。まあ言ってみれば食べちゃつたんだね。当然D体の方が食べ残しとして存在するから、これも分別したことになる。ただこの場合L体の方はまったく残らないけどね。いずれにしても、パツツールの考えた方法というのは、現在でも使われているくらいしっかりしたものなんだよ」

桐野「私たちの身体の中でも、D体とL体を見分けているんでしょうか？」

三上「もちろん。ただし生物の場合は、それぞれが持っている酵素によってだけね。まあさっきも言ったように、天然に存在するアミノ酸はL体だけだから、見分けるという感じでもないんだけど。ただD体のアミノ酸の中には、すごく甘みがあるものがあって、これはL体とはまったく異なる性質だよね。たまたま人が甘い感じる感覚にD体の方がフィットした形になるけど、これがさっきのサリドマイドのように悪い影響を与えるようなことがあると大問題になる。だから、できることなら、鏡像異性体が存在する分子を作ると

きには、目的とする鏡像異性体だけを作りたい。でもラセミ体を作つてから、いらない方の鏡像異性体を取り除くという方法では、作ったものの半分が無駄になることになる。どうせなら初めから目的の鏡像異性体を作つてしまつた方が得だと思わない？」



鏡の世界はショック by 触媒

三上「鏡像異性体を作るとなると、実は対称性からこの触媒にも鏡像異性体が存在する。だから“不斉”触媒が鍵を握っていると言っても良いね。つまり最初から目的の鏡像異性体を作る方の不斉触媒だけを入れておけば良いんだけど、不斉触媒を作るときも、また同じ様にラセミ体でできてしまう。じゃあどうすれば良いのかと言えば、必要ない方の不斉触媒、まあ言ってみれば患者だね。これが働けないようにすれば良いと思わない？」

速水「確かに、そうすればうまくいきそうですけど、でも本当にそんなことができるんですか？」
三上「そうなんだ。考え方は良かったんだけど、実際は患者の不斉触媒の働きは確かに鈍くなる、しかし目的の生成物はそれほど沢山できない、という結果にしかならなかつた。それで最近、僕達のグループで次のようなことを考えた。逆にね、必要な方の不斉触媒が活発に働くようにしたら、たとえ患者の方の不斉触媒が働いていても、それ以上にたくさんの生成物を作るだろう。そうすれば最終的に必要な鏡像異性体の方を、より多く手に入れられるんじゃないかとね。実際これはうまく行ってねえ、驚くことに、純粹な鏡像異性体の一方だけの不斉触媒を使ったときよりも生成物がたくさん取れた、という結果になつたんだ」

速水「なんだか分かったような、騙されたような感じですが、なんとなく意味は分かりました。つまり……それまでは不斉触媒をしかつて悪さをしないようにしていたのを、先生は不斉触媒を誉めて良いところを伸ばそうとした、というところでしょうか？」
三上「なかなか面白いたとえをするねえ。まあ詳しいことはこの論文に書いてあるので、興味があるなら、これを読んでもらえばもっと分かるかも知れないよ」

桐野「そうですね。でもさっきはラセミ体しかできないとおっしゃつたけど？」

三上「普通にやつたらそつなるんだけど、工夫すればそつでもなくなるんだよ。触媒をうまく調製してやってね。

鏡の世界はショック by 触媒

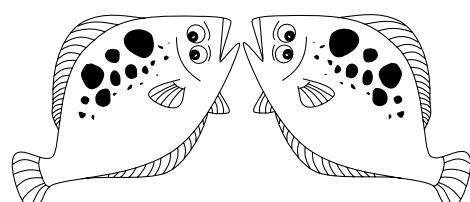
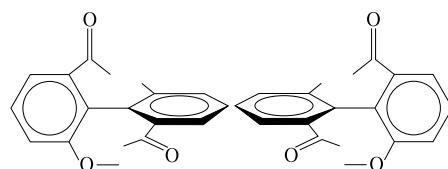
速水「はあ。でも先生、これ全部英語じゃないですか。ただでさえ難しそうなのに、英語なんかで読んだら、余計分からなくなっちゃいますよ」

三上「そう？ でもまあ科学者を目指すなら、これくらい読んだり書いたりできないとね」

注:この論文の詳しいことは「ネイチャー」1997.6617号p613-615をご覧ください。

桐野「（論文をのぞき込みながら）先生、この論文の中に出つくる不斉触媒には不斉炭素らしいものは見当たらないようですけど」

三上「そうさっきは不斉炭素の事しか話さなかつたけど、立体的に鏡像の関係にあるなら、それは鏡像異性体になるんだよ。例えば右手と左手なんていふのも、鏡に映した関係だよね。だから鏡像異性体を対掌体とも呼んでいる。掌といふのは手のひらのことだね。良い例か分からないけど、ヒラメとカレイという魚がいるじゃない？ 細かいことを抜きにすれば、この二種類の魚はまさしく対掌体同士だね。それから右ねじと左ねじとかね。有機化合物の中には、全体の骨格が鏡に映したら同じになるという分子がある。それらはやはり鏡像異性体になっているんだ」





触媒をてなずけるには

桐野「あのちょっと疑問なんですけど、どうやって不斉触媒が良く働くようにできたんですか？」

三上「それはさっきも言ったように、まあ不斉触媒を誉めるようにしたんだけど、実際は不斉触媒が良く働くように、ある化合物を混ぜたというのが正しい言い方かな」

桐野「その一、同じ様なことを目的の生成物にさせることはできないんですか？ つまり触媒の方ではなくて、目的の生成物を誉めるということなんんですけど」

三上「うーん、そういう考え方もあるのかもしれないけど、もしその方法をとったら目的の生成物と同じくらいの誉める化合物が必要になるよね？ でも触媒を誉める化合物はそれほど必要ない。どうしてだろうね？」

桐野「そういうえば触媒って、反応に影響は与えても自らは生成物に入らないんでしたっけ」

三上「そう、そこが一番のポイント。つまり何度も反応を促進させるけど、触媒自体は減らないんだよね。だから触媒も少なくて済むし、触媒を誉める化合物もまた、それほど必要ないと言うことになる。」

不斉合成にはいろんな方法があるけど、この方法なら最初の触媒を作るのが面倒だとしても、ほんの少しだけラセミ体で作っておけば良い。これに触媒より少ない量で良いんだけど、誉める物質を与えてやれば、それが何倍にもなって返ってくると考えられるから経済的だよね。だから最近、この触媒を使った不斉合成というのは非常に注目されているんだ」

速水「そうか、触媒の話でやっとわかつてきました。どうしてこんなややこしい方法でものを作るのか。合理的なんですね。でもさすがですねえ、こんな方法を考えるなんて」

三上「いやあ触媒をしかる方法、これを不活性化法というんだけど、これは以前からあった方法なんだ。この逆の誉める方法は不斉活性化法といって、これも誰でも思いつくものだと思うよ。ただどうやって実現するかが難しいんだ」

速水「しかるより誉めて、やる気がでるんだったら、僕も誰かに誉めてもらいたいもんです」

三上「将来うちの研究室に来るんだったら、みつちり誉めてあげるけどね」

一同笑い

たとえ薬をラセミ体で作ってしまっても、試験をしっかり行って、望まない性質の薬を世に出さないようにすればサリドマイドのような悲劇は二度と起こらないだろう。しかし製造コストなどを考慮すれば、この新しい活性化法は新薬を合成する際に威力を発揮すると考えられており、製薬業界ではこの方法の成果に熱い期待をよせているそうである。

右手と左手とでは握手できない。しかし三上先生は、自分の鏡像異性体ともうまく付き合っていけそうなほど鏡の世界を熟知している、そんな感じを抱いた一日だった。

本記事は実際の取材を元に、架空の人物をインタビューに配し、ある程度の脚色を加えて再構成しました。このような形での記事掲載をお許し下さいました三上先生に、紙面を借りてお礼を申し上げます。

(切通 義弘)

