



最難関天然物の合成に 世界で初めて成功

2009年、東北大学の徳山英利教授は、単離以来半世紀以上にわたって全合成されなかった最難関天然物のひとつであるハプロファイチンの全合成に世界で初めて成功した。

しかも独自に開発した画期的な反応を駆使してのこの成功は、

世界的な権威とされる米国の大学教授らと競合した上での快挙である。

この技術がさらに発展すれば、従来は不可能とされていた新たな医薬品が開発できる可能性も開けてくる。

東北大学大学院
薬学研究科・医薬製造化学分野 教授

徳山英利

【とくやま・ひでとし】1967年、横浜生まれ。東京工業大学理学部化学科卒。同大学院理工学研究科博士課程修了。ペンシルバニア大学博士研究員、東京大学薬学部（現大学院薬学系研究科）助手、同講師、同助教授を経て、2006年、東北大学大学院薬学研究科教授に就任。平日は深夜の11時頃まで研究室にいるというスタイルが、学生時代から今日までずっと続いている。学部生時代はスキーに熱中した時期もあり、現在は年に1回研究室を率いて安比高原などで楽しんでいる。

「第29回松籟科学技術振興財団研究助成 受賞」

深刻な医薬リード化合物の 枯渇

——研究についてお聞きます。事前に読ませていただいた資料に「医薬リード化合物の枯渇が深刻だ」とありましたが、なぜ枯渇しているのでしょうか。

調べられるものは、もうだいたい調べつくされてしまったからです。植物の有効成分を調べ始めたのは18世紀から19世紀のことで、そこからアスピリンなどが見つかったりしました。抗生物質であるペニシリンなど、

菌が産生する二次代謝産物なども見つけました。でも、主な植物や菌の培養液はほとんど調べつくされ、新しいものを見出すのが難しくなっています。

——調べつくして、もう新しいものが見つからないのだとしたら、これからはどうすればいいのでしょうか。

いくつかの方法があると思います。ひとつは未開の地に分け入って、未知の植物から見つけるという方法。中南米やアジア、特に中国の南西部やタイなどで近年かなり調査が行わ

れています。中国やタイの大学では、薬学分野の基礎研究の大部分がそのような研究です。

もうひとつ、海産生物から探すという方法もあります。ホヤやカイメンおよびそれらの海産生物に寄生する菌が産生する化合物には、最近、世界的に関心が高まっています。

100キログラムの原料が7グラムに

——そういうところで新しい化合物の可能性を見つけるしかないのですね。

最近では抗体医薬とか遺伝子技術を使って、化学合成ではつくれない分子量の非常に大きな化合物をつくるという方向もあります。国内の製薬会社も例にもれず、そのような方向への流れが強くなってきています。

——先生はどのような方向を目指しているのですか。

私は化学合成の新しい方法の開発に取り組んでいます。というのも、最先端の有機合成化学を駆使しても、数ミリグラムの化合物なら合成できても、工業生産レベルの量をつくるのは難しいという現状があるからです。有機合成化学では何段階もの反応で化合物をつくりますが、それぞれの反応が100%うまくいくわけではありません。仮に1段階あたりの収率が80%とすると、 0.8×0.8 の繰り返しですから、分子量100の原料から10段階の反応を行って分子量500の薬をつくらうとすると、最初に100キログラムあった原料が55キログラムに減ってしまいます。50段階の反応だと、わずかに7グラムになってしまいます。

——一般には何段階くらいの合成がよいのでしょうか。

10段階くらいが理想です。少なくとも20段階以内に収めないと、医薬

の産業的な生産はできないというのが常識です。それ以上だと手間とコストがかかりすぎてしまうからです。たとえば、タミフルは分子量が300くらいで、これくらいの大きさなら工夫すれば10段階くらいで合成できます。ただ問題は、先ほども触れたように天然から見つかった小さい分子で薬のもとになるような化合物が減ってきているということです。そこでひとつの方向として、従来は合成が難しいからという理由で、誰も手をつけようとしてこなかった分子量の大きな化合物をつくるのが考えられます。薬にしたら有効なのに、工業的な合成が成り立つかどうか分からないので、製薬会社も手をつけてこなかったという化合物があるのです。

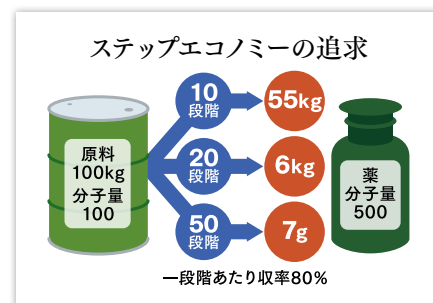
ステップエコノミーの追求

——実際につくられたものはあるのですか。

あります。最近世界的に話題になったのは、日本のある製薬会社がつくった抗がん剤です。もともなったハリコンドリンBという化合物は、海産生物のクロイソカイメンに含まれているもので、分子量が1111の大きな化合物です。この化合物を最初に合成したのはハーバード大学の岸教授で、70段階くらいの反応が必要でした。ただ、2/3程度の構造でも、薬としての有効性が認められるということで、製薬会社は簡略化した化合物を見出し、60段階程度の工業的製法の開発にも成功しました。まさに、人類の化学合成の英知を結集して達成されたといえると思います。

——60段階も反応させていたら、コスト的に難しいのではないですか。

そうですね。反応の工程数が多くても各反応が限界まで効率化されていると聞きました。また、この薬は



活性が極めて高く1回の投与量が極めて少ないことも幸いしたのだと思います。だからぎりぎりのところで採算のラインに乗せることができたのかもしれない。こういう複雑でも極めて強い活性の化合物が10段階くらいで簡単に合成できるようになれば、今まで誰も手をつけてこなかった化合物が有効な新薬になるのではないかと。そうしたステップエコノミー（工程数削減）の追求が私たちのミッションです。

——つまり、パパッと簡単に合成する方法を開発するということですね。

そうですね。私たちは2つの方向で研究を行っています。ひとつは、連続反応です。ディクティオデンドリン類の合成がその一例です。簡単にいうと、フラスコの中でいくつかの反応を連続的に進行させる方法です。従来の方法ですと、フラスコの中で反応させると、停止させ、単離し、きれいにしてからまた次の反応をさせるという工程になります。工業スケールですと、有機溶剤の中に化合物を入れ、反応が終わったら溶剤をポンプで減圧留去するのですが、それだけで半日かかりたりします。私たちはひとつのフラスコの中で6つの反応を連続的に進行させて、ディクティオデンドリン類を合成することができました。

——連続反応させることは難しいのですか。

難しいですよ（苦笑）。相当うまく設計しないと、うまくいきません。

誰も合成していないものを合成する

——いつ頃からこういう研究をされてきたのでしょうか。

東工大の大学院生のときは、反応開発やC60、いわゆるサッカーボール分子にいろいろ鎖をつけたりとどのような生理活性が見られるのか研究していました。本格的に全合成の研究を始めたのは、留学を終えて東京大学薬学部の福山教授の研究室に助手として入ってからです。化合物に含まれる有機化学的に未解決の問題は何かと考え、問題を設定してチャレンジし、誰も考えていないような方法で合成できれば、学術的な意味は大きいと考えました。しかもそれができれば世界はあっと驚きます。

——誰も考えていない方法を考えるこ

と自体、難しいのでは、と思うのです。

手っ取り早いのは、世界で誰も合成していないものを合成することです。私たちが研究しているもうひとつの方向性がカスケード型骨格転位反応を用いる合成です。これを用いて合成したのがハプロファイチンです。この化合物は50年前から構造が分かっており、いろいろな化学者がチャレンジしてきましたが、誰も合成できなかった化合物です。この化合物の合成は、50段階くらいの反応が必要で、そのすべてを成功させないとうまくできません。49回までうまくいっても、50回目で失敗したらだめになってしまいます。ですからこれを有機化学の合成でつくろうとしたら、まるで詰め将棋のように何十手先までの反応を読む必要があります。

——その場合、実際にはどういう作業

になるのでしょうか。

分子量の小さな化合物から始めてどんどん積み上げていく方法がひとつ。登山にたとえると、登山口からスタートして頂上（標的化合物）を目指す方法です。もうひとつは頂上から考え始める逆合成という方法です。頂上、つまり合成したい化合物の構造から少しずつ部品をはずしていくわけです。この逆合成の考え方でノーベル賞を受賞したのがハーバード大学のコーリー教授です。

ノーベル賞候補と競合

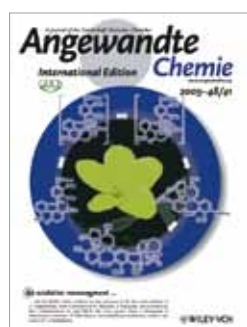
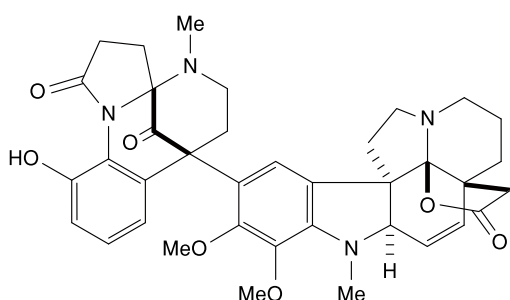
——先生が開発されたカスケード型骨格転位反応とは、どういうものなのでしょうか。

ウーン……、からくり人形のようなものといえいいでしょうか。自動車がロボットに変身したりするおもちゃがありますよね。それに近いものと思ってください。構造をガラッと組み換えるのです。もちろんうまく組み換えられるように設計しておくわけです。この方法で私たちは世界で初めてハプロファイチンの合成に成功したのですが、実は、びっくりするような裏話がありました。

——そこはぜひお聞きしたいですね。

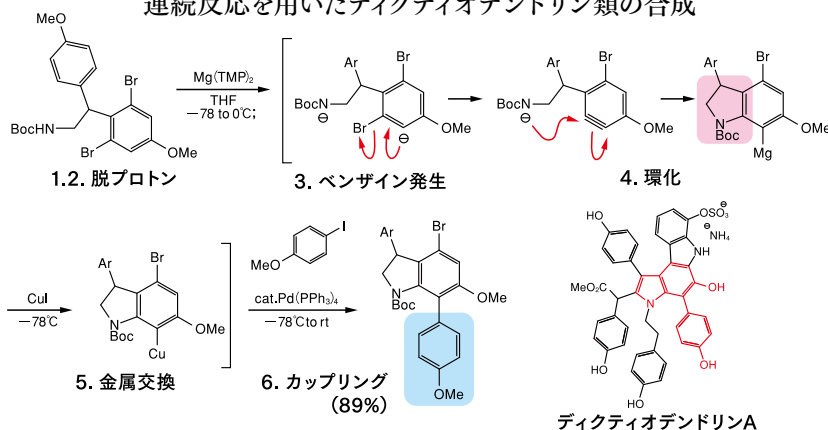
サンディエゴのスクリプス研究所のニコラウ教授が私たちと同じような方法で同じ化合物を合成しようとしていたのです。この先生は合成の分野では世界的な大家で、次のノーベル賞の有力候補といわれているほどです。そのニコラウ先生が2003年頃、研究の途中経過を発表したんです。そんなすごい人と競合していることが分かったのですから、私たちはあせりました。アイデアがほぼ同じなので、もし向こうが先に成功したら、私たちの研究は無価値になってしまいます。向こうは博士研究員がたくさん集まってやっていましたが、こ

カスケード型骨格転位反応を鍵とする 世界初のハプロファイチン合成



Angew. Chem. Int. Ed. に Very Important Paper として掲載

連続反応を用いたディクティオデンドリン類の合成



ちらは学生が2人くらいで細々とやっている。そんな状態でいきなり戦わなくてはいけない状況に陥ったのです。

——でも、先生が勝ったんですよね。

はい、そういいていいと思います。実は私たちの論文もニコラウ先生の論文も、ドイツの化学会誌「Angewandte Chemie」の同じ号に掲載されました。でも、私たちが投稿したのは2009年4月で、向こうは8月。それが同じ号に載るのも妙なのですが、間違いなく私たちの合成が世界初です。しかも両方の論文を比較すると、明らかに私たちの合成の方がいいことに気付いてもらえるのではないかと思います。

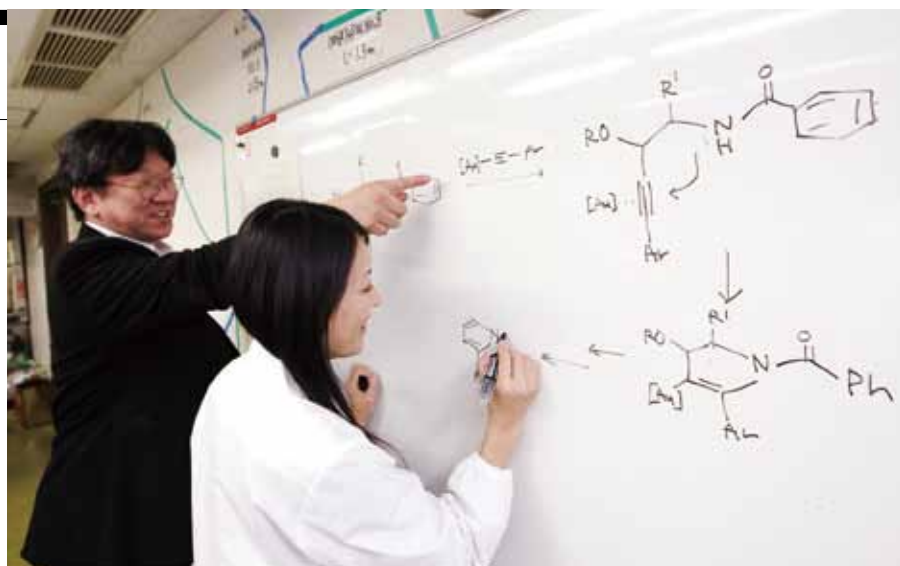
全合成は10種競技

——構造をガラッと変えるということですが、そういうアイデアはどのように出てくるのですか。

紙とかホワイトボードに構造式を書きながらディスカッションしているときに出てくることが多いです。この結合をこっちに動かすというようなアイデアが突然出てきます。ある意味、数学の図形問題に似ているところがあるかもしれません。あるところに補助線を引くと、一発で証明できるというようなところが。だから立体的な空間認識が大切です。三次元のパズルを解いているようなものです。

——ニコラウ先生も同じ研究をしていると知ったとき、これはもうだめだ、勝てっこない、とは思いませんでしたか。

思いませんでした。この研究を手伝ってくれた学生さんが楽天的だったので（笑）。でも、楽天的というのはすべての研究者にとって大事なことだと思います。特に重要な研究ほど評価が定まるまで何年もかかる傾向が強いからです。その状況で



朝から晩までずっとやり続けるのですから、ネガティブだとやってられないでしょう。だから私もだめだとは思いませんでした。うまくいかなかったら方針を変えればいいじゃないか、くらいの気持ちでした。

——他に化学の研究者にとって大切な要素は。

アイデアとセンスですね。当然、基礎的な学力も不可欠ですが、実現したい反応を検討するとき、センスのある人は選ぶ反応条件が適切で、試す回数が少なくても目標を達成することができます。センスがないと見込みの低い実験を平気でやって、それだけで数ヵ月が過ぎてしまいます。

——先生の研究と一緒にやった学生さんはセンスよかったですか。

よかったですよ。全合成は10種競技ともいわれます。物理化学とか無機化学、有機化学などの知識を総合的に使いながら、場面場面で自分の引き出しからパッと何を取り出すか。そこはやはりセンスだと思います。

工業的生産への道を開く

——先生が開発された方法で、化合物の枯渇という問題はある程度解決されるのでしょうか。

将来的には、これまでできなかった

た薬が工業的に大量生産できるようになると期待しています。今まで手を出さなかった化合物に対して、この方法ならやってみようと思えるようになっていくかもしれません。有機化学というのは蓄積の学問だと思います。今ある薬や機能性化合物も、有機化学の発展過程で時間をかけて蓄積されてきた反応を使って生産されています。そうして蓄積された反応が、より洗練されていくと、工業的な製法も間接的に洗練されていくのだと思います。

——改めてお聞きします。大家に勝って世界初の合成に成功し、権威ある専門誌に掲載されたときのお気持ちはいかがでした。

「Angewandte Chemie」に論文が掲載されたときももちろんですが、一般的なメディアで評価されたという意味で、「Nature」に記事が出たときもうれしかったですね。あの学術誌に有機化学関連の記事が出るのはあまり多くありません。論文の発表後は学会の招待講演が増えたり、昔の友人から連絡がきたり、海外からの取材がきたりもしました。そういうことはやはりひとつのやりがいにつながっています。とにかく誰もできなかったものをできるようにするこの学問は、人間の根源的な欲求に訴えかけるようなところがあって、面白くてなかなかやめられません。