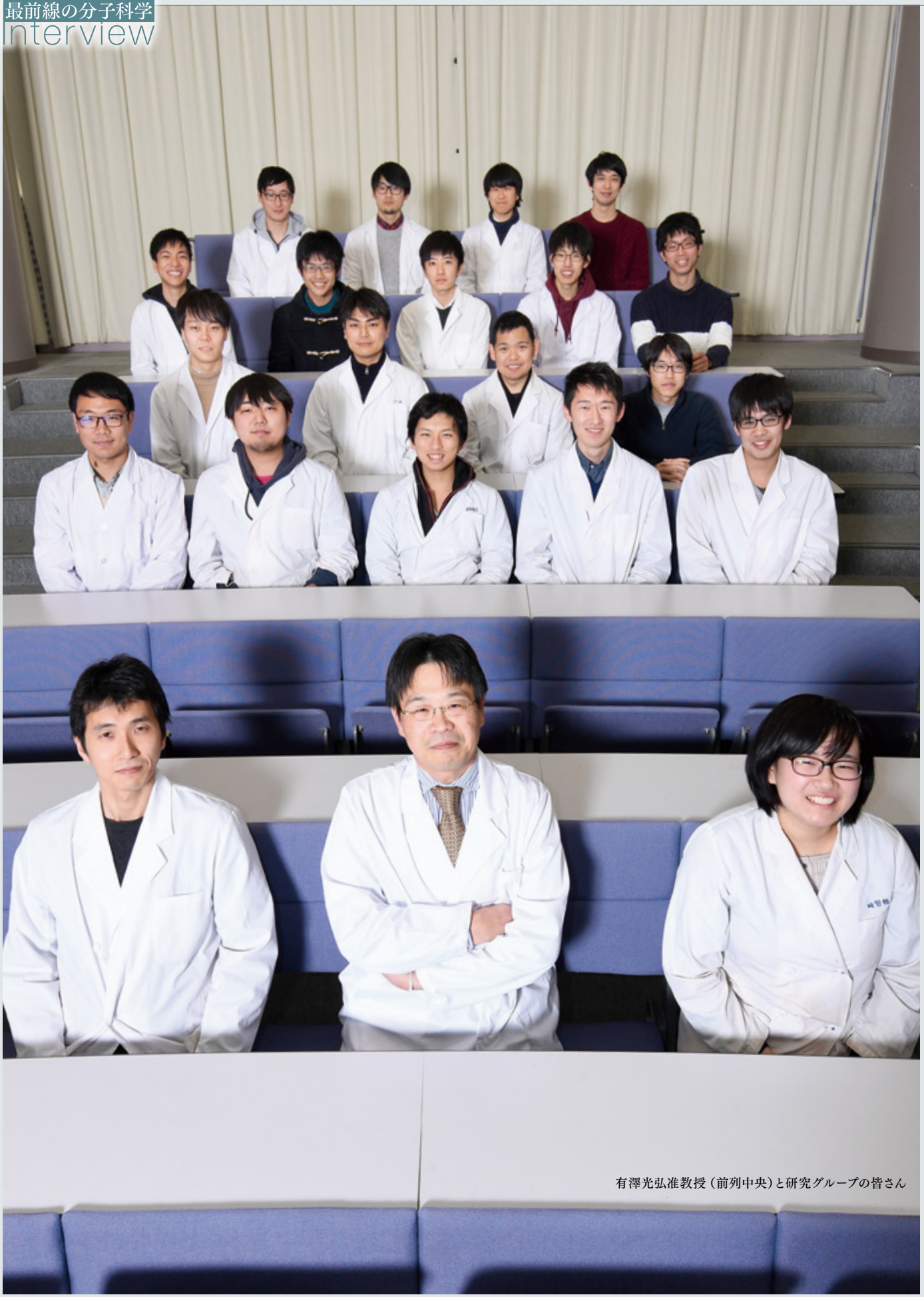


有澤光弘准教授（前列中央）と研究グループの皆さん

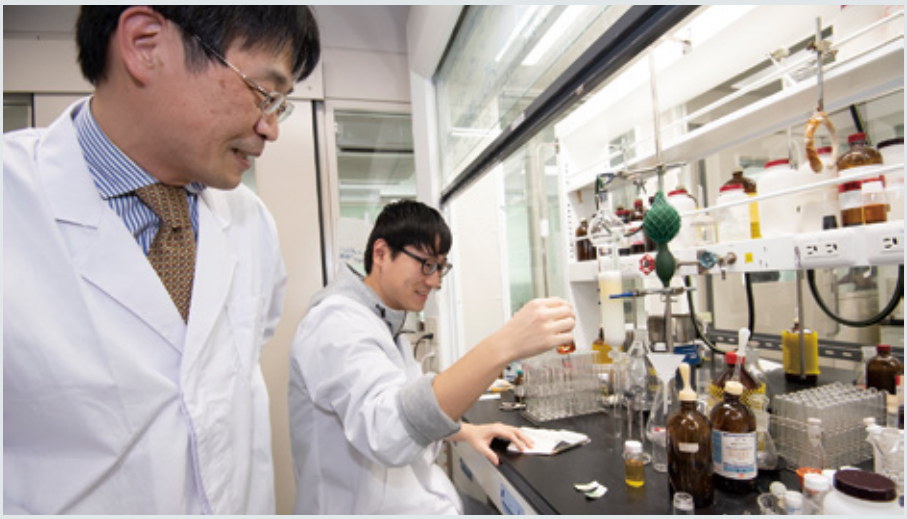
画期的な触媒の開発で新しい薬のつくり方やシーズを提案

パラジウムの残存量が劇的に少なく、繰り返し使用できる独自の触媒を開発した有澤光弘さん。
それを使って新しい創薬の技術や方法を提案するとともに、天然物由来の非天然物薬シーズを探索している。

大阪大学
大学院薬学研究科 准教授
有澤光弘

ありさわ・みつひろ　大阪府生まれ。千葉大学薬学部卒業。同大学院薬学研究科博士課程前期課程修了。大阪大学大学院薬学研究科博士課程後期課程修了。博士（薬学）。千葉大学薬学部助手、米ハーバード大学化学科訪問研究員、北海道大学大学院薬学研究科助教授を経て、2013年より現職。2017年、日本薬学会学術振興賞、大阪大学賞受賞。実験が大好きで、研究グループでも自分の実験台を確保したいのだが、「あまり使えないので生産性が悪い」との理由から、学生に明け渡している。趣味は水泳。研究に行き詰まったときは、気分転換に泳ぎに行くことも。4児の父親。

［第35回松籟科学技術振興財団研究助成 受賞］



薬学を通じて患者さんの問題解決に貢献を

――化学を専攻する学科は工学部や理学部にもありますが、薬学部の化学は理学部や工学部の化学と何が違うのでしょうか。

製薬会社のようにとはいきませんが、学生が自分の頭で考えて薬のデザインができるようにする、というのがこの研究グループの目指すベクトルの方向性です。薬のデザインができれば、実際の合成もできるようになります。この研究グループでは、創薬を志向する研究と、基礎的な有機合成の研究という2本立てで研究をしています。反応を見つけるとか合成は理工系の化学の学生や先生のほうがうまいかもしれません。でも薬学部には、薬学を通じて患者さんの問題解決に貢献するという役割があります。だから６年制学生（薬剤師の資格を取れる学生）には、臨床研修で病院や薬局に行ったときは、患者さんやドクターの周りで薬にかかわる問題がないか、研究で何か役に立てることはないかという視点で研究ネタを拾ってきなさいと言っています。理学部や工学部とは違うバックグラウンド、違う思考で薬学ならではの成果を出したい、僕は常にそう考えています。

――創薬志向の研究だけでなく有機合成の研究もしているのはなぜですか。

創薬志向の研究だけだと、つくれるものしかつくらないということになってしまう可能性があります。こんな薬をつくりたい、こんなものができないかと考えたときにチャレンジできるためにはやはり有機合成の知識や技術が必要になるからです。

――薬のデザインというのは、このような病気にはこういう薬がいいだろうと設計を考えることですか。

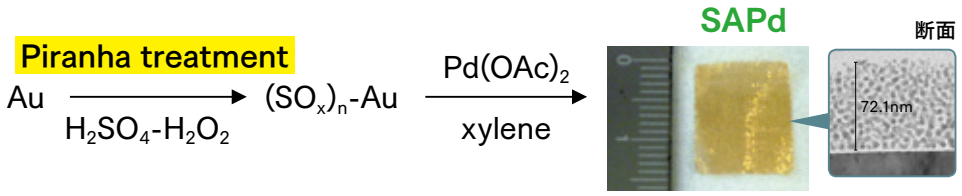
そうですね。薬をデザインできるようになるには、なぜその病気になるのかというメカニズムとか、薬が体内のどこに行くのかということも理解しておく必要があります。そこが学生に一番伝授したいところであり、僕自身、そういうことを通して研究者としてレベルアップしていきたいと思っています。

新しい触媒をつくることにこだわる

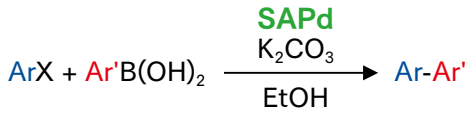
――では具体的な研究の中身について教えてください。まず創薬系の研究から。

創薬系の研究では、コンセプトとして新しい触媒をつくることにこだわっています。そして実際、創薬系の研究に必要な触媒をいくつかつく

SAPdの製造方法とそれを用いたPdクロスカップリング

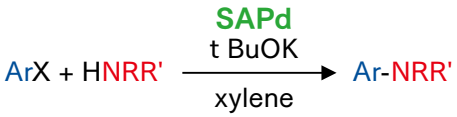


［鈴木-宮浦カップリング］



・Low leaching(~4 ppb) ・Recyclable(> 10 times) TON =13,120,000

［Buchwald-Hartwig反応］



・Low leaching(~600 ppb) ・Recyclable(> 10 times) TON = 1,136,000

っています。その点については後でまたお話しするとして、大阪大学に限らず複数の大学の医学部や国立研究所などと連携して誘導体もつくり、生命科学のブラックボックスに迫ろうということもしています。

化学をホームベースに、物理に近いことや生物に近いこともしています。あえて境界領域にチャレンジするのが僕らの手法です。生物活性天然物の不斉全合成では、例えばモノアミンオキシダーゼ阻害活性で、パーキンソン病の薬の開発をしています。あるいはインドールオキシゲナーゼ阻害活性ではがんや自己免疫疾患の治療薬にできる可能性のあるものも開発しています。

前立腺がんの特効薬がないというので、大阪大学医学部と連携して天然物を使った薬を開発中です。慶應義塾大学薬学部とは大腸がん治療薬開発の研究、またある製薬会社とは次世代型化合物ライブラリーに関する研究を進めています。東京慈恵会医科大学医学部・千葉大学薬学部とは、生体内ポリアミンの科学について共同研究を実施しています。

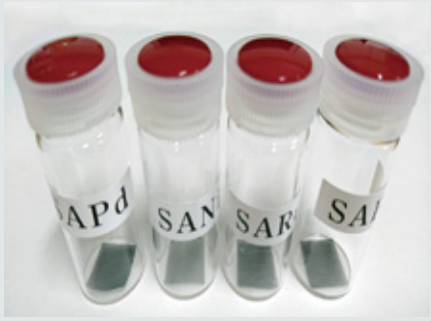
がんになると、体内でポリアミンという分子内に複数のアミノ基を持つ炭化水素がたくさん発生します。その検出薬をつくれば通常は発見が難しい深部臓器がんの早期発見ができるのではないかという発想で始めた研究で、RNAアプタマー（核酸抗体）をつくっています。

またやはり深部臓器がんへのアプローチを目的に、北海道大学電子科学研究所・理化学研究所と共同で新しい近赤外色素の開発にも取り組んでいるところです。核の周りに集積して染色する色素を投与し、近赤外線カメラで見るという仕組みになる予定です。

ppmからppbレベルに下がった漏洩量

――ずいぶんいろいろな研究をされているのですね。創薬系の研究は、まず何の病気に効く薬を、というところからスタートするのですか。

そういうプロジェクトもあります。でも、どこから登っていくかというのはいろいろあります。病気からスタートする登り口もあるし、この化合物は今こういう薬になっているが、別のこういう薬にもなるのではないかという発想で、化合物側から登っていくこともあります。お医者さんから「こういう薬があるといいのだが今はない」と聞いて、どうしてないのかと考え、こういうことが解明されていないからだと考え、生物系の人と一緒に研究することもあります。目標はひとつですが、登り口はさまざまですね。



開発した触媒：左からSAPd、SANi、SARu、SAFe

――では、基礎的な有機合成系の研究にはどういうものがあるのでしょうか。

これは触媒開発が中心です。僕が北海道大学にいた頃のことですからもう10年ほど前のことになりますが、独自の新しいパラジウム触媒の開発に成功しています。医薬品や電子材料などをつくるときに、鈴木―宮浦カップリングという反応が使われていることはご存知かと思います。

この反応ではパラジウム触媒を使うのですが、生成物にパラジウムが残存してしまうという問題があります。パラジウムの残っている量が多いと、アレルギー症状などの副作用を起こすことがあるので、精製を繰

り返したりして除去する必要があります。しかしそのためには手間とコストがかかります。そこであまり漏洩しないパラジウム触媒をつくれば、特に生命科学の研究に貢献できると考えて、2000年ごろから研究を始めました。

――結構前のことなんですね。順調にいったのですか。

最初のプロジェクトは始めて10年くらいでダメになってしまいました。ただ、当初の本命ではなかったのですが、本命の物質と比較対照するために金を使ったものも扱っていました。実はこれはいわゆるセレンディピティのようなもので、あるとき金の表面を硫酸と過酸化水素水の合成液で洗浄して酢酸パラジウムのキシレン溶液に漬けて加熱したら、金の上に薄膜ができたんです。最初はそれが何なのかよくわからなかったのですが、この薄膜を使うとパラジウムカップリングが進行して、漏洩量がppmではなくppbレベルまで劇的に下がったのです。

金属ナノ粒子が自己組織的多層状に集積

――なるほどセレンディピティ的ですね。それで大成功というわけですか。

いや、まだそこから先が大変で、構造解析がなかなかできなかったんです。スプリング8に通ってエックス線の微細構造解析をして、同時にTEM（透過型電子顕微鏡）による解析もしましたが、うまくいきませんでした。ところがあるとき国際学会でこういう触媒ができたと話をしたら、とある外国の研究者が「構造は決まったのか」と聞いてきたんです。それで「やっているがうまくいっていない」と答えると「その触媒を1回、送ってくれ」と言うんです。費用はかからないというので送ってみるとすぐに結果が出ました。そのおかげで世界で特許のとれた新しい触媒「SAPd」が開発できたのです。今、この触媒は市販されています。

――漏洩が少ないということのほかにも特徴があるのですか。

漏洩量は1ppb程度で、10回以上繰り返し使うこともできます。活性にも優れていて、繰り返し使っても反応速度はほとんど変わりません。金属ナノ粒子が自己組織的多層状に集積するというコンセプト自体、とても新しいものだと自負しています。しかもこの触媒は板状で、ピンセットでつまんで使うことができます。この操作性の良さも大きな特徴のひとつです。

――その後、その研究はどのように発展したのでしょうか。

構造や原理が解明できたので、パラジウム以外に鉄やニッケルなどでもこうした触媒ができるようになりました。当然、パラジウムに比べるとずっと安価です。またこの触媒を使い、植物エキスや微生物エキスなどと合わせて新しい薬をつくる研究も進めてきました。すでにこの研究で天然になかった化合物ができています。天然物由来の非天然物ということです。

先祖は富山の薬売り

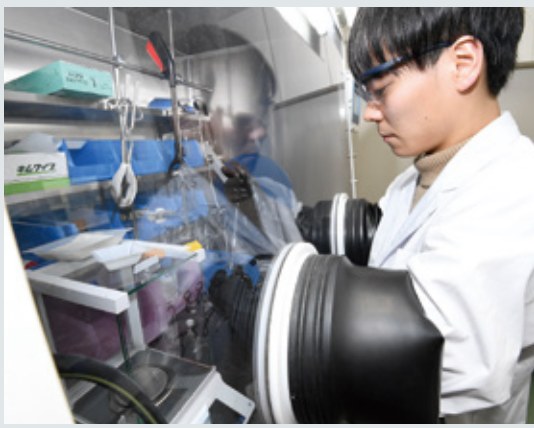
――この研究がさらに発展すると、社会にはどのような貢献ができるのでしょうか。

僕たちは薬そのものをつくることはできませんが、新しい薬をつくる方法論は提供することができます。この研究によって新しい薬のタネを発見しやすくなり、困っている患者さんのもとにいい薬がより早く届けられるようになることを願っています。

――話は変わりますが、大学受験のときなぜ薬学部を選ばれたのですか。

実は実家が大阪市内で薬局をやっています。祖父母の代から始めた薬局ですが、もっとさかのぼると先祖が富山の薬売りだったようです。僕は4人兄弟の長男ですからなんとなく家業を継ぐつもりでしたし、両親からも「薬剤師の免許さえ取れば好きにしていい」と言われていました。だから薬学部を選んだのですが、研究をしたら面白くて、ドクターコースのときの教授から「君は大学に残ったほうが向いているんじゃないか」と言われたこともあり、そのままアカデミアに進んでしまいました。

研究のアイデアを出し続けるのは大変そうだし、こんな自分がやっていけるのかという不安もありましたが、だめだったら薬剤師をやればいいという気持ちもありました。親は今でも「大学に入ったらそのまま出てこなくなった」と愚痴を言っていますが（苦笑）。

――最後にこれからの目標を教えてください。

大学教員ですからまず教育の目標があります。修士課程の学生は優秀な有機合成化学者に、博士課程の学生は世界に通用するような研究者に育てることが目標です。一研究者としては、今後も新しい有効な薬のつくり方を提案できていけばいいと考えています。