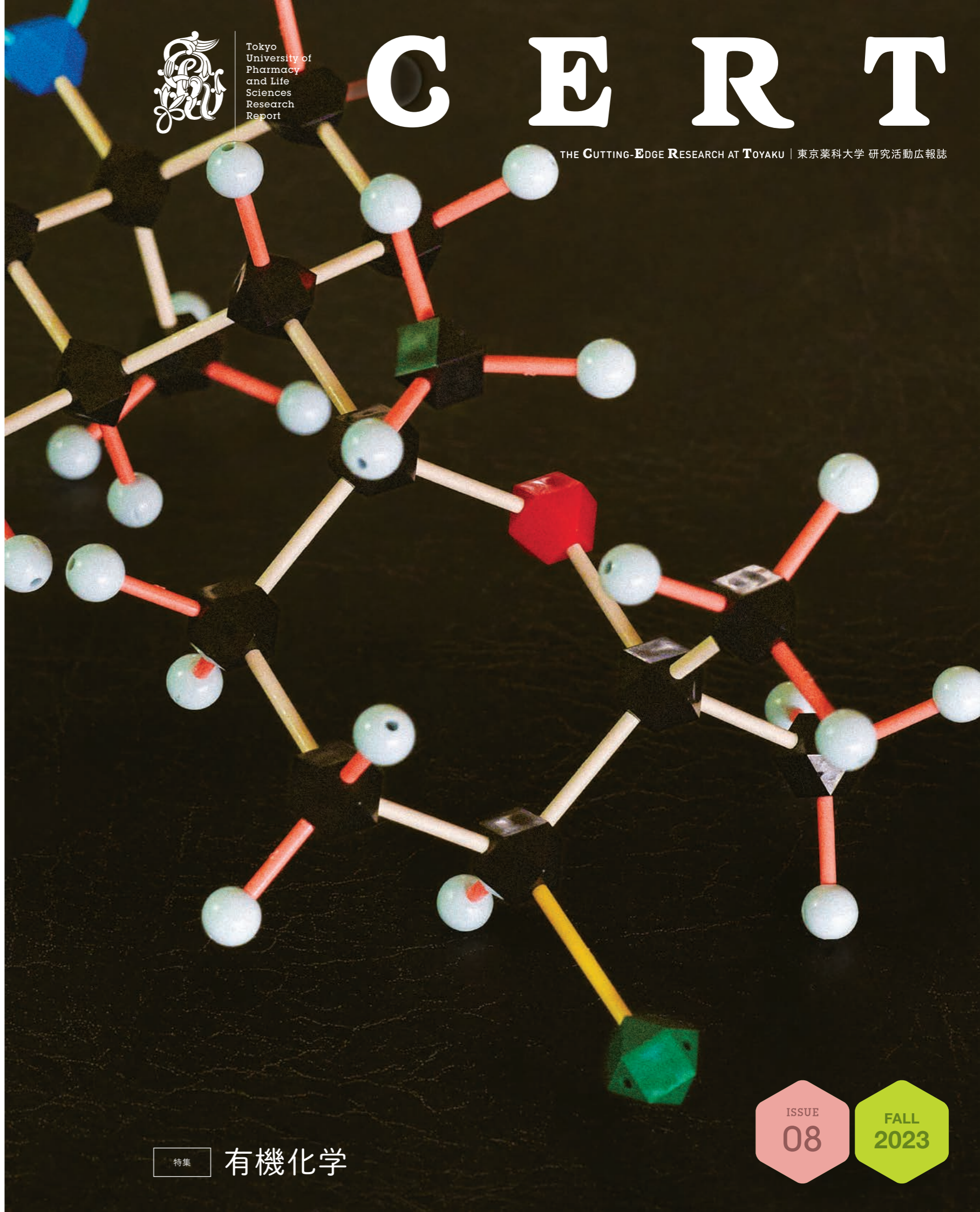




Tokyo
University of
Pharmacy
and Life
Sciences
Research
Report

CERT

THE CUTTING-EDGE RESEARCH AT TOYAKU | 東京薬科大学 研究活動広報誌



東京薬科大学

Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

東京薬科大学 イノベーション推進センター

〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1 TEL: 042-676-5349

<https://www.toyaku.ac.jp/research/>

特集

有機化学

ISSUE
08

FALL
2023

特集： 有機化学

Table of Contents

02 STORY #1

複雑な構造を持つ化合物の効率的で美しい合成法を探求する。

伊藤 久央

生命科学部 分子生命科学科 生物有機化学研究室 教授

04 STORY #2

カルボアニオンで創り出す水と油に溶ける化合物。

矢内 光

薬学部 医療薬物薬学科 薬品製造学教室 准教授

06 STORY #3

グリーンイノベーションに貢献する有機分子触媒を開発する。

平島 真一

薬学部 医療薬物薬学科 薬化学教室 准教授

08 STORY #4

強力な生物活性を持つ海洋天然物の全合成に挑む。

宮岡 宏明

薬学部 医療薬物薬学科 生物分子有機化学講座 教授

10 STORY #5

がんの性質を可視化する蛍光プローブを開発する。

藤川 雄太

生命科学部 分子生命科学科 創薬化学研究室 准教授

12 STORY #6

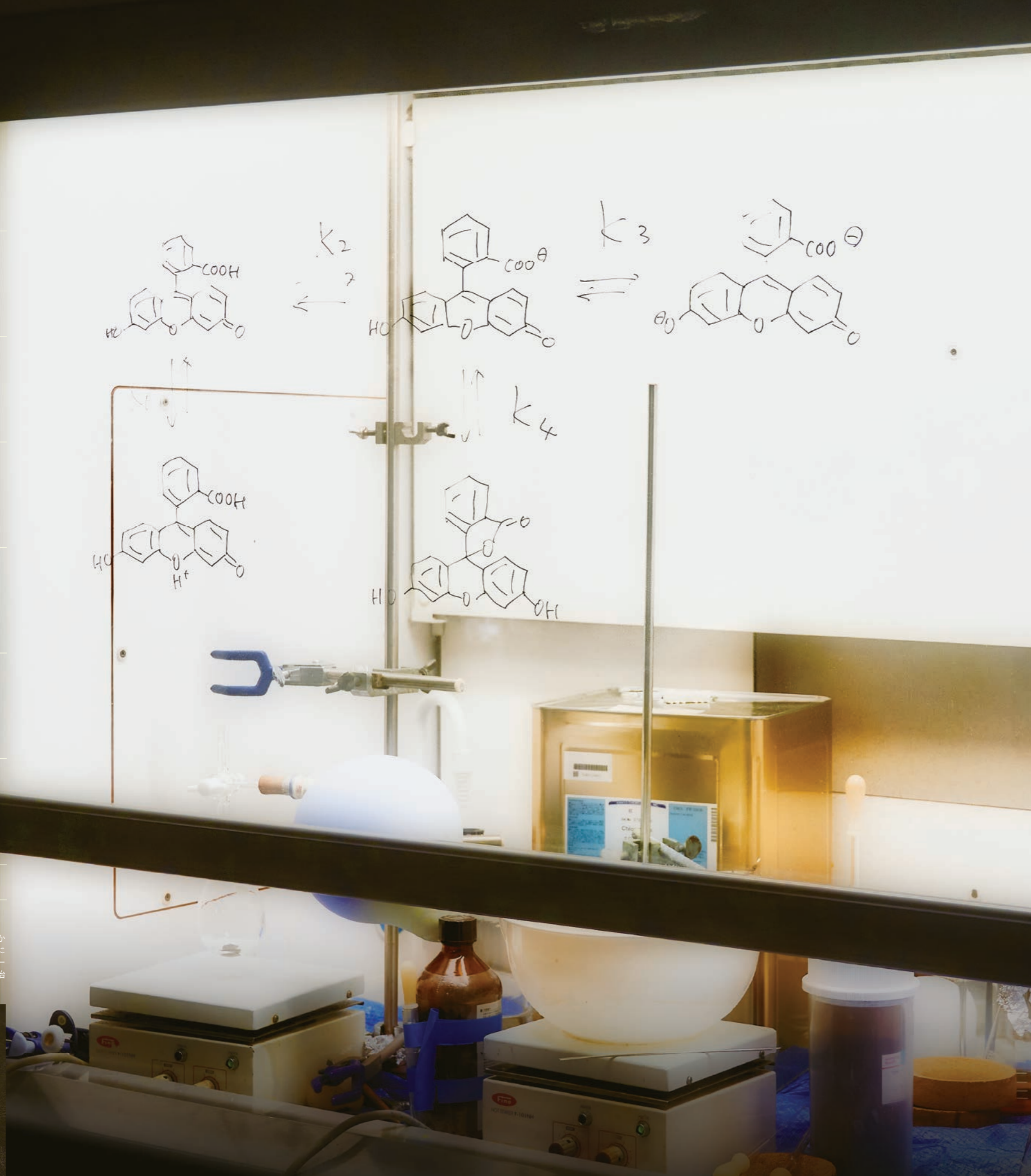
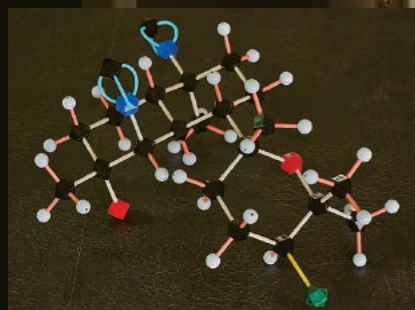
5-アミノレブリン酸の新しい合成法を開発。

青山 洋史

薬学部 医療衛生薬学科 分子生物物理学教室 准教授

14 NEWS/COLUMN

表紙：沖縄県石垣島近海のスポンジに生息する海綿から得られる化合物、カリヒノールAの分子模型。非常に強力な抗マラリア活性を持つ。宮岡教授は、カリヒノールAの全合成に世界で初めて成功し、マラリアの新規治療薬創成への寄与が期待されている(8ページ参照)。



ものを言うのはモノづくり

有機合成化学が切り拓くライフサイエンス

我々の体は一誤解を恐れずに言えば一有機化合物で形作られており、すべての活動は膨大な数の有機反応の集積である。また、その膨大な数の有機反応を緻密にコントロールしているのも有機化合物である。人は有機化合物を食物として摂り、それ分解してエネルギーを獲得し、また体を作り上げる。運動も睡眠も、誰かを好きになることも…どれもが有機反応の集積である。したがって、有機化学はまぎれもなくライフサイエンスにおける主役の一人である。本号では、その中でも特に「有機合成化学」の研究を取りあげる。

「もしかすると、この病気に効くかもしれない」という“クスリの種”は、植物や微生物などの“自然”が作り出す有機化合物の中から見つかることが多い。それらを“生物活性天然物”という。ところが、ときに自然は、人の想像力をはるかに超えた複雑な構造の化合物を作り出す。そして、どういうわけか、クスリとしての魅力を秘めた化合物であるほど構造が複雑で、しかも、得られる量も少ない(神様の悪戯?)。人はそんな生物活性天然物を、有機合成化学の力で手に入れようとする。有機反応をフラスコの中で実施し、知る限りの有機反応を何段階も組み合わせて合成するのである。必要なら、世の中になかった新反応も開発する。それは、自然からの挑戦に立ち向かう知的冒険でもある。“生物活性天然物の化学合成”と“新有機反応の開発”は有機合成化学研究の大きな柱である。

ほしかった生物活性天然物が合成できるようになると、構造の似た化合物はいくらでも合成できる。必要な量が手に入るので、生体内のどこで・どのように働くのか等々、クスリとしての可能性を詳しく調べることができる。それが重要な生命現象の解明につながることもあり、研究として魅力的である。しかし“調べる”といっても、細胞の中のできごとを直接見ることは難しい。何らかの“道具”を使って、目に見えるかたちに変換しなければならない。例えば、細胞の中に入り、特定の環境や生体内反応に呼応して発光する化合物があればとても有用である。こういった“道具”=“機能をもつ化合物”を、有機合成化学者は自身の知恵と感性に基づいて設計・合成し、新たな研究を切り拓く。“今ある道具”で何ができるかではなく、“ほしい機能をもつ道具(化合物)”をつくり出せるのだからアイデアは無限に広がる。

様々な化合物を様々な角度から調べ、クスリにするべき化合物の構造が定まると、次は“合成効率をきわめる”ことになる。収率や選択性(目的とする生成物を与える割合)に優れ、少しでも低コストかつ低環境負荷の反応を使い、できるだけ工程数の少ない合成経路を確立する。そうしないと、せっかくの“よい化合物”もクスリとして患者に届けることができない。そして、それを実現するうえでは、やはり“新しい有機反応”“新しい試薬・触媒”さらには“新しい合成論理”などの開発が鍵となる。

有機合成化学は、“分子をつくる(創る・作る)”ことのできる唯一の学問である。その基本精神は「ほしいモノはつくって手に入れる」である。他人のもっていないモノ(化合物)を手にし、それを基に切り拓く研究こそが、研究者の個性や思想を表現した独創的研究となり、最終的にライフサイエンスに重要なインパクトをもたらす。やはり“ものを言うのはモノづくり”なのである。

松本 隆司(薬学部 教授)

RESEARCH
STORY 01

複雑な構造を持つ化合物の効率的で美しい合成法を探求する。

有機金属化学からスタートし数多くの新規化合物を合成

有機合成化学の進展は、新しい合成方法の開発やこれまでにない活性を持った化合物の合成を可能にし、医薬品や機能性材料の創製に貢献してきた。伊藤久央教授は、大学時代にこの分野に足を踏み入れて以来、国内外でインパクトの大きい成果を数多く挙げてきた。

最初は有機金属化学の研究からスタート。博士課程では、ジルコニウム錯体を用いて新規の炭素-炭素結合形成反応を次々に開発し、3年間で12報もの論文を著すという驚異的な結果を残している。

アメリカ・スタンフォード大学に留学中の2000年には、直接的かつエナント選択的なアルドール反応に関わる新しい触媒(ProPhenol触媒)の開発に成功した。アルドール反応は、炭素-炭素結合を形成する、いわば有機合成の基礎を成す反応の一つである。この触媒はSigma-Aldrich社から販売され、多くの有機合成研究で用いられている。

学生の力を鍛える天然物の全合成

東京薬科大学生命科学部に赴任してから現在まで力点を置いている研究の一つが、天然物の全合成である。生物が生体内で作出す有機化合物には優れた活性を持つものがあるが、天然からは僅かしか得られない稀少なものも少なくない。「天然の有機化合物を人工的に作ることで、その構造を確定し、生理活性の研究に役立てることが可能になります」と伊藤教授は全合成研究の意義を語る。これまで

の約20年間で、約50種もの天然有機化合物の全合成に成功してきた。

加えて「学生のトレーニングにおいても、天然物の全合成は非常に有効です」と伊藤教授。研究室の学生一人ひとりにテーマを与え、全員に全合成に挑戦させている。最近もその一人が、中国に生息するキノコの成分として発見されたアプラナツモールB (aplanatumol B) の全合成に取り組んだ。この化合物は、炭素五員環上にシス型の不斉炭素が3連続する複雑な構造を持っている。学生は市販の化合物から10以上の工程を踏んで、立体選択的全合成を達成した。

「天然物の合成に、答えはありません。一工程ごとに数多くの反応条件を精査し、目的の化合物にたどり着く道筋を検討していく必要があります。全合成を達成するまでに20工程以上かかるものも少なくありません。壁にぶつかりながら試行錯誤する中で、合成する力が鍛えられます」と言う。複雑な骨格を持った天然有機化合物をいかに高効率にかつ美しく合成するか。それにはたゆまぬ研鑽に裏打ちされた研究者としての「ひらめき」が欠かせない。「しかしそれだけでは不十分です。合成の工程を前に進めていくには、確かな知識と理論も重要です」と強調する。伊藤教授の下で鍛えられた学生の多くが、製薬会社などで研究職として活躍している。



て活躍している。

潰瘍性大腸炎の治療につながるPin1阻害化合物を合成

さらにもう一つ力を注いでいるのが、医薬品の創製につながる化合物の開発である。その一つとして、広島大学医学部の浅野知一郎教授、東京大学創薬機構の岡部隆義教授との共同研究で、Pin1阻害剤の開発を進めている。

伊藤教授によると、Pin1は、タンパク質中でプロリンをシス-トランス異性化する触媒として働く酵素の一つ。タンパク質の機能を調節し、がんや糖尿病、肥満などに関与していることが報告されている。

「最初にターゲットに定めたのは、潰瘍性大腸炎です。浅野教授の研究で、潰瘍性大腸炎の患部組織にPin1が過剰に発現し、その発現に関与していることがわかっていました。そこでPin1の発現を阻害する化合物の開発を試みました。ただし脳内のPin1阻害は、アルツハイマー病の発症に関わることが知られているため、潰瘍性大腸炎を抑えつつ、脳まで届かないよう血中濃度を低く抑える化合物の合成を目指しました」

伊藤教授は、既知のPin1阻害剤を出発点に、



分子中心の窒素(N)を酸素(O)に変え、アミド(炭素-窒素)結合をエステル(炭素-酸素)結合に変えたH-31を合成した。エステルなら血中に存在するエステラーゼ酵素によって速やかに加水分解されると考えたからだ。実際に合成したH-31を潰瘍性大腸炎のモデルマウスに経口投与したところ、疾病を抑えつつ血中にもほとんど検出されることが確かめられた。

次のターゲットは、非アルコール性脂肪肝(NASH)。「今度は、薬剤が腸管で吸収された

後、分解されずに肝臓まで到達する必要があります。そこでH-31のエステル部位のOをNに戻し、ウレア構造に変えたH-163を合成しました。こちらも経口投与でNASHへの治療効果を認められました」

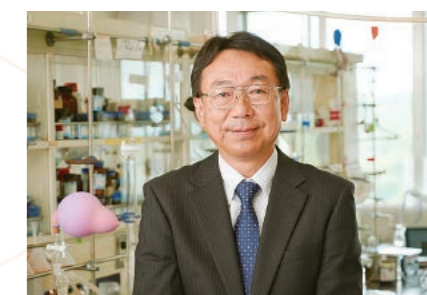
ただ問題は、H-31、H-163のいずれも構造内にキラル中心(不斉炭素)を持ち、鏡像異性体が存在することだった。鏡像異性体は一方に薬効があっても、もう片方に甚大な副作用が現れる場合がある。そこで安全性の面から

キラル中心を含まない化合物の開発を目指し、新たにH-77を合成した。これら3例とも効果を確かめ、特許出願を行っている。

現在は神経保護作用薬の開発に寄与する化合物の合成にも着手している。「東京薬科大学で開発した化合物から医薬品を創製し、世に送り出したい」と夢を語った伊藤教授。その実現に向け、今も研究に専心している。

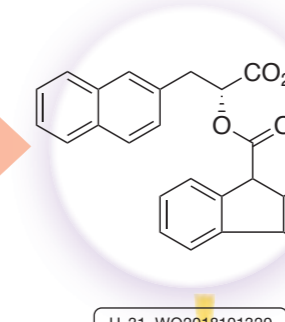
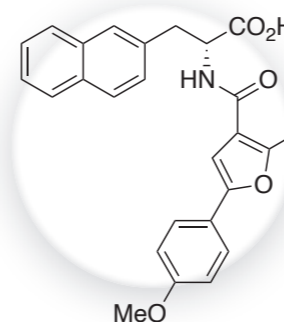
伊藤久央

ITO Hisanaka

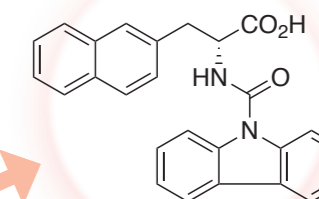
生命科学部 分子生命科学科 生物有機化学研究室
教授/博士(薬学)

有機化学を本気で学び、さらに有機合成化学を極める。その先にある世界とは。複雑で有用な有機化合物を効率的、かつ美しく作ることができる。医薬品など、目的に合わせて自由に有機化合物をデザインし、新たに創製することができる。さらに、すでに存在する(医薬品など)有機化合物の構造を見て、その化合物が体内でどのような挙動をとるか(副作用も)、分子レベルで推測できるようになる。そのために日々精進です。

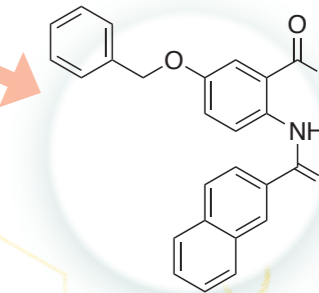
Pin1阻害化合物の合成

Vernalis社が開発した
既知のPin1阻害剤

H-31 WO2018101329

既知のPin1阻害剤を出発点に、
分子中心の窒素(N)を酸素(O)に変え、
アミド(炭素-窒素)結合を
エステル(炭素-酸素)結合に変えたH-31を合成。

H-163 WO2019031470

H-31のエステル部位のOをNに戻し、
ウレア構造に変えたH-163。
薬剤が腸管で吸収された後、
分解されずに肝臓まで到達する。

H-77 WO2019031472

安全性の面からキラル中心を含まない化合物の
開発を目指し、新たにH-77を合成。

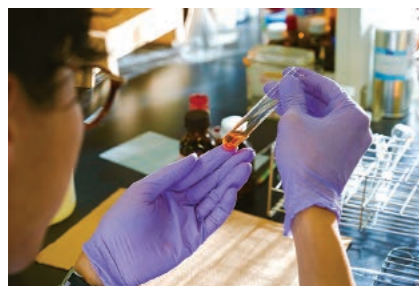
カルボアニオンで創り出す 水と油に溶ける化合物。

硫酸より強い酸性を示す 炭素酸の開発

「新しいアイデアで、誰も起こせなかった化学反応や、これまでにない機能をもった化合物を作り出す」。その想いを胸に、有機化学の研究に取り組む矢内光准教授。含フッ素化合物の合成と機能評価において、多くの研究成果を挙げてきた。

矢内准教授の初期の研究に、新しい強酸性化合物の合成がある。「酸性化合物(酸)は、水に溶けると電離してH⁺を放出します。しかし、解離性水素を炭素原子に持つ炭素酸は、一般に電離しにくく、触媒として利用できるような強い酸性を示しません。ところが例外的にビス(トリフルオロメチルスルホニル)メタンやその誘導体は、硫酸に匹敵するほどの強酸性を示すことが知られていました」こうした炭素酸は、フッ素の大きな電気陰性度から強い酸性を示す。「フッ素には電気陰性度が大きく、原子半径が小さいという性質があります。炭素との結合は極めて強く、一般に有機フッ素化合物は高い安定性を示します。私たちの炭素酸は、4本の結合手を持つ炭素原子を中心としており、高い酸性度を確保するために必要な含フッ素置換基と共に、分子に機能を与える第三の置換基を置くことができます。そのため、さまざまな強酸性化合物を作り出すことができます」と続けた。

大きな可能性を秘めながらも、「良い合成法がなかったから」長く忘れられていた炭素酸。矢内准教授の研究グループは、新しい合成法の開発に挑み、求電子アルケンの発生を介した汎用性の高い炭素酸合成法の開発に成功した。



特に、研究室で2-フルオロピリジニウム塩と呼ばれている新しい試薬は、取り扱い容易ながら、高い反応性を示し、合成や精製の難しい炭素酸やカルボアニオン(C⁻)を部分構造としてもつ化合物の合成を容易にした。今日では、「Yanai's reagent」とも呼ばれている、この試薬。研究室の枠を超えて、多くの研究者が新しい利用法を探っている。

フッ素とカルボアニオンで 脂溶性と水溶性を両立

現在、矢内准教授らの注力するテーマの一つが、カルボアニオンによる化合物の物性制御。カルボアニオンは高い反応性をもつ、非常に不安定な化学種であるというのが有機化学の常識だという。手に取るような化合物であるようなカルボアニオンを含む塩は、ほとんど知られていない。矢内准教授は、「私たちが合成した炭素酸は強い酸ですから、容易にH⁺を放出します。その時、同時に安定なカルボアニオンを与えます。フッ素置換基が効果的にカルボアニオンを安定化するので」と言う。こうした「異常な」カルボアニオンによる化合物の物性改善に取り組んでいる。

矢内准教授は、「フッ素を分子構造に組み込むと、分子の親油性が向上し、生体に取り込まれやすくなります。医薬品開発でフッ素が盛んに利用される一つの理由です。ただ、経口投与可能な医薬の開発では、水溶性も重要な物性です。有機化合物は油の一種ですから、基本的には水に溶けません。そこで、イオン構造を導入することで、水溶性改善を図るのですが、水溶性を上げると親油性が低下してしまう。両立が難しい。フッ素とイオンという両方の特徴をもつ私たちのカルボアニオンなら、親油性を保ったまま、水溶性を高めることができるのではないかと考えました」と研究のコンセプトを説明する。その一環として、細胞の可視化に不可欠な蛍光色素のカルボアニオン修飾に取り組んだ。ボロン-ジピロメテン(BODIPY)と呼ばれる蛍光分子は非常に強い蛍光を発するが、水に

は全く溶けないため、生体系や細胞への応用が遅々として進んでいない。また、既存の水溶性誘導体も親油性が低く、細胞の蛍光染色には利用できないという。「イオン構造によって水溶化された有機色素は、親油性が大きく損なわれているので、細胞膜を越えることができません。私たちのカルボアニオン性置換基の出番です。カルボアニオンによる水溶性改善と共に、フッ素置換基による親油性の維持・向上も期待できるからです」

矢内准教授らは、市販のBODIPY 493/503に2-フルオロピリジニウム塩を作用させ、引き続き中和反応を経てカルボアニオン修飾BODIPYを合成した。「カルボアニオンで修飾しても色素の基本的な光物性は変化しませんでした。一方で、水への溶解度は親化合物であるBODIPY 493/503に比べて1万倍以上も改善していました。また、親油性も高まっていました」

生細胞を使った実験では、BODIPY 493/503に比べて、カルボアニオン修飾BODIPYがより速やかに細胞に取り込まれることが示されている。また、カルボアニオン修飾BODIPYの高い水溶性は、実験プロトコルの簡便化をもたらす、多検体を用いた実験でも有利だという。矢内准教授らは、これ以外にも様々なカルボアニオン修飾化合物を合成し、それらを用いた多くの研究プロジェクトを進めている。

人間のもつクリエイティビティ(創造性)を 駆使し、イノベーティブな化合物を世に問う

最後に矢内准教授は、「クリエイティビティ」が、科学者、ことさら有機化学者にとっては最も大切な力だと強調した。「これまで積み重ねてきた研究成果と知識の蓄積をバックグラウンドに、人間のもつ想像力を総動員し、真に新しい、イノベーティブな化合物を創り上げる。まだ世にない新物質を作り出すことのできる有機化学者は、いわば分子のアーティストだと思っています」。研究室では、新物質の創成に向かう知的挑戦が続いている。

矢内 光

YANAI Hikaru

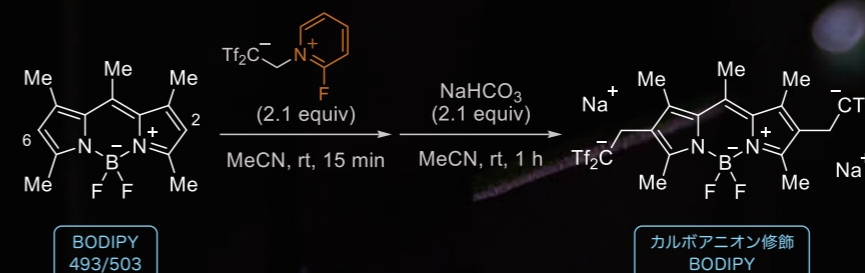
薬学部 医療薬物薬学科
薬品製造学教室
准教授/博士(薬学)



東京薬科大学薬学部の卒業研究で出会った含フッ素有機化合物の不思議な性質に惹かれ、現在まで一貫してフッ素化学の研究に取り組んでいます。「新しい反応は新しい化合物を生む」をモットーに、研究室では、卒業生の一人ひとりがそれぞれに違った新反応の開発に挑み、得られた化合物の使い方を探っています。

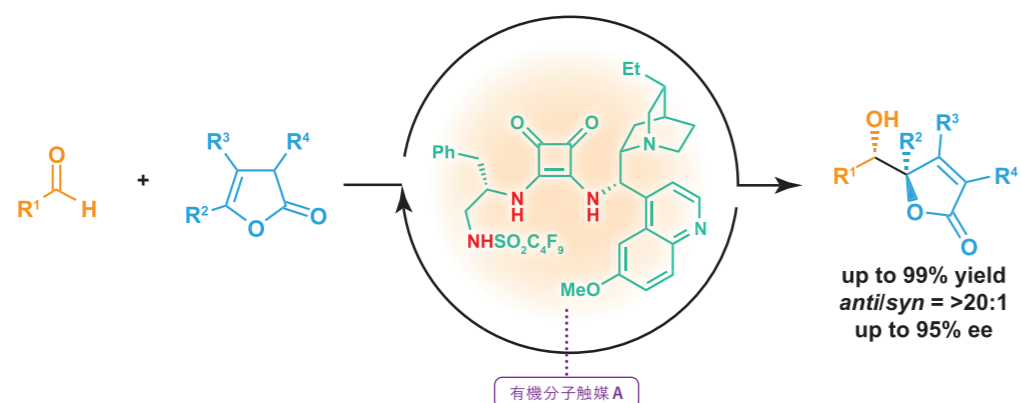
蛍光とは、化合物に特定の波長の光を当てると発光する現象。実は、水の中で強い蛍光を発する化合物はそう多くない。

(BODIPYのカルボアニオン修飾)



カルボアニオン修飾BODIPYは水に溶ける(右)が、そこに油を加えると油相に移行する(左)

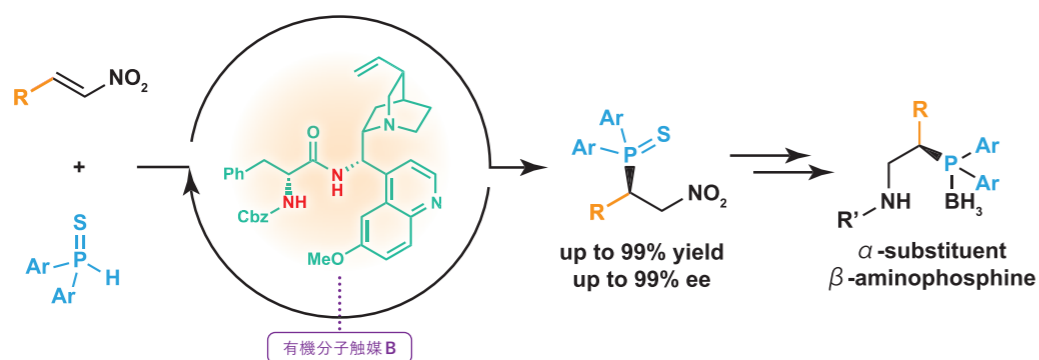
図1 3プロトン型水素結合共有型触媒Aによる
 δ -ヒドロキシ- γ -ブテノリドの合成



RESEARCH STORY 03

グリーンイノベーション に貢献する 有機分子触媒を開発する。

図2 触媒Bによる
キラル α -置換- β -アミノホスフィン誘導体の合成



クリーンな反応に欠かせない 有機分子触媒を設計開発

「環境汚染や資源の枯渇といった問題が深刻化する現代は、化学合成においても環境負荷の少ない方法が求められるようになってきました。そんな中で、次代のクリーンな触媒として注目が高まってきたのが、有機分子触媒です。そう語った平島真一准教授は、「それまで不可能だった反応を有機分子触媒の力で達成する」ことを目標として、グリーンイノベーションの要求に応える高い活性を持つ有機分子触媒の設計開発に取り組んでいる。

有機分子触媒は、金属触媒と比べて毒性が少なく、安価であることに加えて、湿気や酸素にも安定で、特殊な設備や技術も必要としない。とりわけ鏡像異性体の片方を選択的に合成する不斉有機分子触媒は、創薬につながる生理活性物質の合成に欠かせないツールの一つになりつつあるという。

3プロトン型水素結合共有型の 新規有機分子触媒を開発

平島准教授が精力を傾けている研究の一つが、 γ -ブテノリド骨格を持つ化合物の合成である。「 γ -ブテノリド骨格は天然物に含まれる基本骨格で、さまざまな生理活性を示すことが知られています。中でも δ -ヒドロキシ- γ -ブテノリドは、合成中間体としても有用で、多くの反応合成に役立っています」と言う。

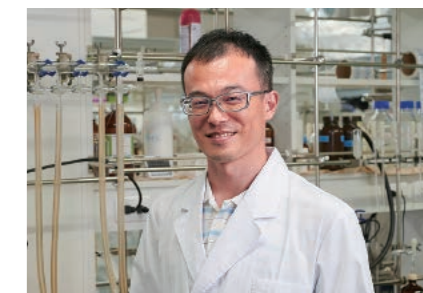
これまでの研究で、 δ -ヒドロキシ- γ -ブテノリドの合成法として2-シロキシフランとアルデヒドを反応させる方法が報告されているが、その方法では合成までに3段階を必要とする。

それに対し平島准教授は、「有機分子触媒を用いて2(5H)-フランを直接脱プロトン化してフラノラートへ活性化し、カルボニル化合物と反応させれば、1段階で目的の δ -ヒドロキシ- γ -ブテノリドを合成できるのではないかと考えました。反応工程を減らせれば、環境負荷の低減にも寄与できます」と明かす。過去に同様のコンセプトで合成の報告はあるものの、いずれも十分な収率や立体選択性を得られていないことから、新たな触媒の開発に着手した。

「触媒に三つの水素結合与部位を配置し、そのうち二つの活性プロトンでアルデヒドを活性化し、残りの酸性プロトンと第三級アミンでフラノラートへの活性化を行えば、うまく反応が進むのではないかと仮説を立て、合成を試みました」。検討の末、三つの酸性プロトン配置した、3プロトン型水素結合共有型触媒Aを合成(図1:有機分子触媒A)。91%という高い立体選択性で目的の化合物を得られること

平島 真一

HIRASHIMA Shin-ichi

薬学部 医療薬物薬学科 薬化学教室
准教授/博士(薬学)

生体内に普遍的に存在する水素結合は、分子認識の基本的な相互作用です。水素結合を巧みに利用した有機分子触媒に強い関心を持ち、博士研究員の頃から有機分子触媒の研究を行ってきました。有機分子触媒の歴史は20年ほどであり、実用化には多くの課題が残されています。高機能性有機分子触媒の設計開発と薬学領域の発展に寄与できる反応開発を学生と共に一喜一憂しながら行っていきたいと考えています。

を見出した。さらに反応条件を検討し、収率、立体選択性共に90%を超える高立体選択的な δ -ヒドロキシ- γ -ブテノリドの合成を可能にした。

続いて平島准教授は、この触媒を用いて γ , γ -二置換- δ -ヒドロキシ- γ -ブテノリドの合成も行った。「 γ , γ -二置換- δ -ヒドロキシ-

「有機リン化合物の一つに β -アミノホスフィンがあります。この化合物は、アミノ酸から誘導する方法が一般的ですが、キラル(鏡像異性体の)アミノ酸からは、リン(P)の β 位に置換基を有するキラル β -アミノホスフィンしか誘導できません。ここに課題を見た私たちは、Pの α 位に置換基がついた β -アミノホスフィン

を誘導する方法を考えました」

平島准教授が考え出したのは、触媒下でニトアルケンに第二級ホスフィンオキシドを反応させて β -ニトロホスフィンを得て、それから α -置換- β -アミノホスフィンを誘導する方法だった。「それに加えて、求核剤の第二級ホスフィンオキシドの酸素(O)を硫黄(S)に変え、第二級ホスフィンスルフィドにすれば、酸性度と求核性を高めるだけでなく、有機溶媒への溶解性を向上させ、精製も容易になると予測しました」。実際に第二級ホスフィンオキシドと第二級ホスフィンスルフィドをそれぞれ求核剤にして反応性を比較した結果、第二級ホスフィンオキシドの場合は、23時間を経ても反応は完結せず、高い収率は得られたものの、十分な立体選択性を得ることはできなかった。一方第二級ホスフィンスルフィドでは、反応性が劇的に向上。1時間で反応を終え、十分な収率を得るとともに、立体選択性も大きく向上した。

さらに反応条件を精査した平島准教授らは、触媒Bを用いることで、収率99%、エナンチオ過剰率97%で、対応するキラル α -置換- β -アミノホスフィン誘導体を得ることに成功した(図2)。また触媒Bのキニーネの部分構造を疑似鏡像異性体のキニジニンに、アミノ酸の部分構造を天然型に変えることで、生成物の鏡像異性体であるR体、S体の両方を作り分けることも可能にしている。

現在は、合成した化合物から多様な生成物を誘導し、新しい有機分子触媒への展開を検討している。今後の不斉反応の発展につながる新たな有機分子触媒の誕生に期待したい。

有機リン化合物の 新たな合成法を見出す

最近の研究では、有機リン化合物の新たな不斉合成を可能にする触媒構造を見出してい

海洋生物由来の天然物の 生物活性を創薬研究に活用する

過酷な環境下で複雑な進化を遂げてきた海洋生物は、その生体内で陸上生物とは異なる多様な代謝物を生み出している。そうした海洋生物が産生した海洋天然物は、化学構造がユニークで、強力な生物活性を示すものが多く、創薬シーズとして活用が期待されている。しかしこれまで人類が利用してきた天然の有機化合物のほとんどが陸上生物由来で、海洋天然物の活用が進んでいるとはいえない。海洋生物由来の化合物は、含有量が少ないものが多い上に、簡単には採取できない場所に生息していたり、自然環境保全の観点から大量に確保することが難しいことも理由にある。

宮岡宏明教授は、そうした海洋天然物を創薬研究などに供給することを目指し、全合成研究に取り組んでいる。その一つとして、世界で初めてカリヒノールA (Kalihinol A) の全合成を達成した。

世界初・海綿の含有成分 カリヒノールAの全合成に成功

「私たちは沖縄県石垣島近海のサンゴ礁に生息する海綿 *Acanthella* sp. から得たカリヒノールAという化合物が、非常に強力な抗マラリア活性を持つことを発見しました」と宮岡教授は、研究の発端を語る。

マラリアは、世界三大感染症の一つといわれ、亜熱帯・熱帯地域を中心に世界100カ国以上で流行している。患者は全世界で年間3億人から5億人にのぼるとも報告されており、現在でも多くの人が苦しめられている深刻な感染症である。「それに加えて、地球温暖化によって、マラリア原虫を媒介する蚊の生息域が広がるのが懸念されている上に、クロロキンなど既存の治療薬に耐性を持つマラリアも出現しており、新たな治療薬の開発が急がれています」と言う。そこで

宮岡教授らは、マラリアの新規治療薬の創成に寄与すべく、カリヒノールAの全合成に取り組んだ。

カリヒノールAは、複数の六員環を有する複雑な構造を持っている。「主骨格の構築においては、まずヨードエーテル化によって、炭素5個と酸素1個からなるテトラヒドロピラン環を形成し、さらにDiels-Alder反応をキーマリアソンとして、中央に二つの水素を挟んで六員環が連なるシス-デカリン環を一気に形成しました」と宮岡教授。Diels-Alder反応は、共役ジエンとアルケンからシクロヘキセン誘導体を与える反応で、多環化合物を1工程で形成することができる。「ただこの反応では、システルキが合成できないため、異

性体を得るところが難所でした。さらに最終局面で、二つのイソシアノ基を導入するところも、かなりの試行錯誤が必要でした」。これらの難関を一つひとつ突破し、20数工程を経て全合成に成功した。

その後、テトラヒドロピラン環をシクロヘキシル基に変換するなど、官能基を種々に変え、さまざまな誘導体の合成も行っている。

結核菌の増殖抑制に役立つ 海洋天然物の合成に挑戦

「天然物の全合成は、私たちの知恵と技術を

懸けて臨む『自然への挑戦』です」と話した宮岡教授。他にも海洋生物由来の天然物の合成に挑んでいる。最近、全合成に成功したのが、プラコルトンQ (Plakortone Q) だ。カリヒノールAと同じく海綿由来で、細胞内のペロオキシソムの増生を誘導する受容体の調整作用を持ち、糖・脂質の代謝に関わることがわかっている。宮岡教授は珍しい生合成経路を持つところに関心を持ち、合成に取り組んだ。

現在も研究途上にあるのが、アスペルテルペノイドA (Asperterpenoid A) だ。これは海洋性真菌から得られる化合物で、結核菌の増殖抑制作用を持つことが知られている。

結核は、国内でも毎年1万人以上が罹患し、

約2千人が命を落としている重大な疾病の一つである。近年、既知治療薬に耐性を持つ結核菌が発見されており、今も新しい作用機序を持つ薬が必要とされている。

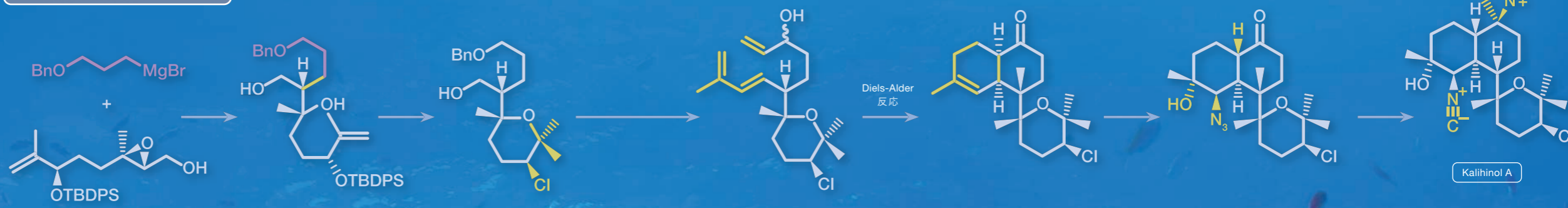
「アスペルテルペノイドAは、これまでに報告例のない非常に複雑な炭素骨格を有しており、どのように合成していくか、悪戦苦闘を続けています」と言う。

その他、ボトリオコッコイドエーテル (Botryococcoid ether) の全合成にも取り組んでいる。この物質は、トレボウクシア藻という真核生物由来の化合物で、二つの長鎖炭化水素がエーテル結合した、非常にユニークな構造を有している。「まだ構造が完全に明らかになっ

ていない部分があり、全合成にはもうしばらく時間がかかりそうです」と明かした。

「創薬につながる強力な生物活性を持っている化合物が、研究のターゲットです。その中でも誰も見たことのない複雑でユニークな構造を持った化合物を世界で最初に合成したい。それが最大のモチベーションです」と語る宮岡教授。「自然界の生物が作り出した化合物を人間が化学の力で合成する。そこに大きなやりがいがあります。核磁気共鳴 (NMR) 解析で、天然化合物の構造と、自分たちが合成した化合物の構造が完全に一致した瞬間が何より楽しいです」と目を輝かせた。

カリヒノールAの全合成のプロセス



RESEARCH STORY 04

強力な生物活性を持つ 海洋天然物の全合成に挑む。

宮岡 宏明

MIYAKA Hiroaki

薬学部 医療薬物薬学科
生物分子有機化学講座
教授 / 薬学博士

天然物の全合成は、よく登山に例えられます。山は高くけわしく、かつ特徴のあるものが挑戦目標とされます。天然物も強力な生物活性や複雑な構造をもつものが選ばれます。順調に登山(合成)していても、急な悪天候で一歩も前に進めずに引き返したり、険しい岩場のため登山ルート(合成経路)を変更することもあります。人間が到達しうる限界に挑戦し、未知の分野を開拓することは、科学の進歩にとって必須のことであり、なにより私たちの知的好奇心をくすぐるものです。登頂(全合成)の達成感が研究を進める大きな原動力のひとつです。





がんの性質を可視化する

生体の持つ光る原理を活用し 生命現象を解き明かす

ヒトの体は数十兆もの細胞で構成されており、さらに小さなレベルで見ると、ナノサイズの分子の集まりである。「生命の営みとは、つきつめれば化学反応です。細胞の中で起こっていることを目で見ることはできませんが、分子の挙動や化学反応を追うことで、そのメカニズムを理解することが可能になる。こうした化学的な視点から生命現象を解き明かそうとするアプローチが、ケミカルバイオロジーという研究分野です」。そう解説した藤川雄太准教授は、この分野において、特に「光」を道具に使う生命現象を捉えようとしている。

「自然界には、発光する機能を備えた生物がたくさんいます。よく知られているように、ホタルはルシフェリンという発光分子を持っており、これがルシフェラーゼという酵素によって酸化されると、黄緑色の光を放ちます。生体の持つ光る原理は、標的の細胞や分子の働きを捉えるマーカーとして活用できます。ホタルのルシフェリンも生物学の研究ではなくてはならない分子なのです。」と言う。藤川准教授が焦点を当てている蛍光プローブは、特定の分子に特異的に反応・結合することで蛍光を発生し、標的の物質を検出する。例えば多様な人工蛍光タンパクを創製し、ノーベル化学賞を受賞した Roger Y. Tsien が開発した蛍光プ

ローブ Fura-2 は、細胞内のカルシウムイオンを検出する手段としてよく知られている。

がん細胞に高発現する GSTP1 を 捉える蛍光プローブを開発

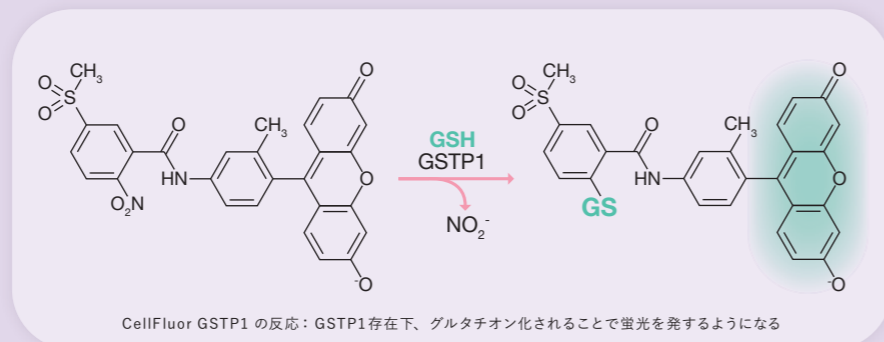
藤川准教授は、とりわけがんの性質を可視化できる蛍光プローブの開発に取り組んでいる。これまで焦点を当てているのが、GSTP1 (Pi-class Glutathione S-Transferase) というタンパクだ。

GSTP1 は、生体内で有害分子の解毒や薬物代謝を担うグルタチオン S- 転移酵素 (GST: Glutathione S-Transferase) の一種である。藤川准教授らは、この GSTP1 活性に特異的に反応する蛍光プローブを開発。2019 年、分析試薬 CellFluor™ GSTP1 (旧品名: GSTP1 Green) として商品化され、大きな話題を呼

んだ(写真: P11 上)。

「細胞内に入った異物分子は、GST が触媒となってグルタチオンと結合し、グルタチオン抱合体に変換されます。形成されたグルタチオン抱合体は MRP トランスポーターによって速やかに細胞外に排出されます。これが GST による異物排除メカニズムです」と藤川准教授。原核生物から真核生物にまで多岐にわたって存在する GST には多くの種類があり、中でも Pi クラスとして知られる GSTP1 は多くのがん細胞で高発現していることから、研究の現場で腫瘍マーカーとして活用されてきた。しかし薬物代謝酵素である GST は様々な基質(薬物や体内で生じる毒性分子など)を代謝するため、一般に基質特異性が低い。それゆえ、特定の GST (GSTP1) だけに特異的に反応する基質は見出されていなかったという。

藤川准教授らは、探索の末に GSTP1 に選択的に反応する基質 (2-ニトロ5-メルベンズ



蛍光プローブを開発する。

アニリド)を得ることに成功。この構造を組み込んだ蛍光プローブ Ps-TG をデザインし、合成した。「Ps-TG そのものは全く光りません。しかし、GSTP1 活性によってグルタチオンが結合すると非常に強く光るようになることが分かりました」。しかし Ps-TG には一つ大きな問題があった。水溶性が高く、細胞膜を透過しにくいので、細胞の中になかなか入れないのだ。そこで藤川准教授らは Ps-TG が細胞の中に入るように、Ps-TG 分子内のフェノール性水酸基をアセチル化し分子の脂溶性を高めた Ps-TAc を合成した。

「Ps-TAc は細胞膜を自由に通過できる程度に脂溶性が高いです。細胞内に取り込まれると細胞の中に普遍的に存在するエステラーゼという酵素によって代謝され、Ps-TG ができます。Ps-TG は GSTP1 の酵素活性によってグルタチオンが付加され、グルタチオン抱合体を形成します。これによって細胞内で緑色蛍光を発するという仕組みです」。効果を確認するため、藤川准教授らは、この蛍光プローブを使って生細胞でイメージングを行った。「生体内にはがん細胞だけでなく正常細胞も存在しているため、腫瘍マーカーとして使うには、がん細胞と正常細胞を識別する必要があります。そこでがん細胞と、あらかじめ赤色に染色した正常細胞を共培養し、そこに Ps-TAc を投与したところ、およそ 20 分で、がん細胞だけから強い緑色蛍光が検出されました。これによってがん細胞と正常細胞を識別できることも確か

藤川雄太

FUJIKAWA Yuuta

生命科学部 分子生命科学科 創薬化学研究室
准教授 / 博士(薬学)



ケミカルバイオロジーは、「化学」と「生物」両分野をフォローする必要があります。しかしながら、それぞれの研究者とコミュニケーションが取れる非常に刺激的な(いいとこ取りの?)学問分野でもあります。それゆえ、物事を俯瞰的に捉えることが好きな人や優柔不断な人には向いているかもしれません。ただ、この優柔不断とは、例えばカレーラーメンどちらにしようか? ではなく、どちら「も」食べたいという欲張りな人向けのものです。

められました」

Ps-TAc は、生きた細胞内の GSTP1 活性を特異的に観察できる画期的な蛍光プローブとして、商品化が実現した。がんの治療法や治療薬の研究に寄与する重要なツールの一つになっている。

GSTP1 活性を阻害する化合物を探索 抗がん剤耐性の軽減に期待

現在はこの蛍光プローブのさらなる改良にも取り組んでいる。「課題は、グルタチオン抱合体が MRP トランスポーター(多剤耐性タンパクの一種)によって速やかに細胞外に排出されること。あまり速く排出されてしまうと、GSTP1 活性を検出できません。つまりが

ん細胞なのに全く光らないわけです」。現状の CellFluor™ GSTP1 ではそれを防ぐために MRP トランスポーター阻害剤 MK571 と併用することが推奨されている。藤川准教授は、MRP トランスポーターで細胞の外に排出されない蛍光プローブを開発するべく、分子構造のデザイン・化合物の合成に取り組んでいる。

他方で GSTP1 は、抗がん剤などの異物を細胞から追い出し、薬を効きにくくする抗がん剤耐性に重要な酵素でもある。この酵素活性を抑えられれば、抗がん剤などの薬効を高められるとの発想から、GSTP1 活性を阻害する化合物の探索も進めている。

目に見えない生体プロセスを可視化する。地道な研究が、未知の生命現象の解明につながっていく。

RESEARCH
STORY 06

5-アミノレブリン酸の新しい合成法を開発。

シアノバクテリアの補色順化をNMRで解析する

5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は、原核生物から人類まで多くの動植物に普遍的に存在する天然のアミノ酸の一種である。クロロフィルやヘムの原料となっており、光合成やエネルギー生産に重要な役割を果たしており、その高い生物活性から医薬品や腫瘍蛍光検出の生合成原料、健康食品などに幅広く使用されている。

青山洋史准教授は、最近の研究で、5-ALAのこれまでにない合成法を開発するとともに、それが多様な合成に適用できる汎用性の高い手法であることを報告している。

「研究の発端は、光合成細菌のシアノバクテリアが持つユニークな光感知機能に目をつけたことでした」。青山准教授によると、ある種のシアノバクテリアは、光合成を行う際に周囲の光の波長によって、吸収する光の色素を変える「補色順化」という現象を示すことが知られている。「私たちが注目したシアノバクテリアの補色順化は、5-ALAから合成されるシアノバクテリオクロム (RcaE) という光受容体のプロトン化状態と、その周辺に存在するタンパク質との相互作用によって起こることがわかっています。RcaEが有する開環テトラピロールのピリン発色団が光を吸収すると可逆的に光変換を起こす仕組みで、緑色の光を当てると緑色光を吸収して赤色になり、赤色光を当てると緑色を呈します」。青山准教授は、同教室の三島教授らがこれまでに取り組んできたRcaEのX線結晶構造解析や核磁気共鳴 (NMR) 解析などの解析手法に、有機化学による強力な効果的な援護射撃をするべく参画した。「今回の研究目的は、RcaEのピリン発色団であるフィコ



5-ALAから生合成される腫瘍蛍光検出物質PpIXが発する赤色蛍光

シアノピリン (PCB) のプロトン化状態をNMR解析で明らかにすることでした。そのために炭素 (C) 及び窒素 (N) を安定同位体で標識した5-ALAを原料にして標識化RcaEを合成し、これを使って分子挙動を観測しようと考えました」

90%の高収率で同位体標識化5-ALAを合成

まずは安定同位体で標識した5-ALAを得る必要がある。先行研究で報告されているいくつかの5-ALA合成法を検討する中で、青山准教授が目にしたのが、飯田・梶原らが報告した¹³Cと¹⁵Nで標識した5-ALAを大量に効率的に合成する方法だった。すなわち、同位体標識されたグリシンのカルボキシ基を酸クロリドに変換し、これと銅亜鉛カップルで調整した有機亜鉛試薬とをパラジウム触媒存在下でカップリングさせる手法である。「しかし追試してみたら、収率も再現性も十分に得ることができませんでした。加えて、反応途中で原料の回収が困難になることも問題でした」。出発質に用いる市販の同位体標識化グリシンは非常に高額のため、合成過程でのロスを極力抑える必要がある。そこで青山准教授は、市販の同位体標識化グリシンを用いつつ、原料回収が容易で再現性が高く、高効率に同位体標識化5-ALAを合成する新しい方法の開発を試みた。

「まずグリシンのカルボキシ基を官能基化し、極性を下げつつケトンへの変換を可能にする方法を模索しました。そこで目つけたのがチオエステルです。チオエステルは極性が低く精製や回収が容易です。また、パラジウム触媒存在下で有機亜鉛試薬を用いる福山カップリング反応を行えば、穏やかな条件で反応してケトンが得られます。実際にグリシン誘導体のトリルチオエステルを用いて福山カップリング反応を行うと、収率は低いものの、うまく反応が進むことが確認できた。

次いで、反応性を高めるために配位子を検討した。数々のリガンドを調べた中で、シクロヘキシル基を持つトリシクロヘキシルホスフィン (PCy₃) が有効であることを発見し、さらに

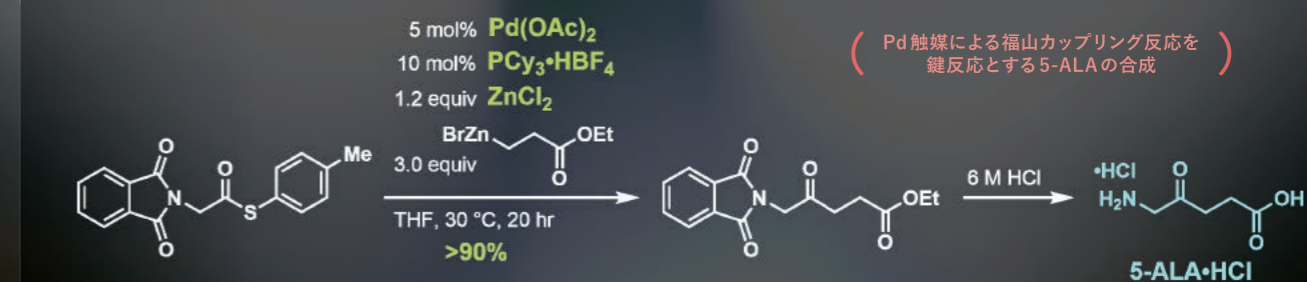
興味深いことにPCy₃をテトラフルオロホウ酸塩 (HBF₄) にすることで反応性が飛躍的に向上することを発見した。

さらに青山准教授は「化学者の勘」で、もう一步反応性を高めるべく付加物質として塩化亜鉛 (ZnCl₂) を添加してみたという。予想は的中。反応性が劇的に向上し、30°Cという常温で収率は90%に達した。「開発した方法で、実際に同位体標識化5-ALAを合成したところ、最適化された条件では1gの標識化グリシンから、1g以上の¹⁵N標識化5-ALAを問題なく合成できることを確認しました。さらに¹³Cでも標識化した5-ALAから標識化RcaEを生合成し、NMR解析も進めています」

特殊な装置を使わず誰でも再現できる合成法を実現

青山准教授は、今回の反応条件が他の基質にも適用できるかも調べた。「その結果、種々のγ-ケトエステルの合成にも適用できることがわかりました。例えばカルボン酸を有するロキソプロフェンやデオキシコール酸のチオエステルでも反応が進行し、適度な収率で化合物を得られました。つまり私たちの開発した反応は、汎用性の高い一般的手法であるといえます」

またホスフィン配位子のHBF₄の触媒反応への関与についても検討。¹H NMR解析を行った結果、-19.4 ppmと超高磁場領域にヒドリド種が示す特徴的なピークが示され、これが活性種として寄与していることを確認した。最終的に反応のメカニズムの解析まで達成している。「優れた生物活性を持った、まだ世にない新しい分子を作り出すことが、有機化学者としての使命です。有用な化合物の合成に留まらず、それを世の中に役立てるためには、作りやすさも重要です」と考える青山准教授。最先端の実験装置は大きな成果が得られる反面、それを使える環境の人だけが恩恵を受けられる。「できるだけ特殊な装置や器具を必要とせず、誰にでも再現できる手法で分子を開発すること」を理想に掲げ、研究に取り組んでいる。今回の5-ALAの合成法の開発は、まさにこの理想を体現する成果であった。



青山 洋史

AOYAMA Hiroshi

薬学部 医療衛生薬学科 分子生物物理学教室
准教授 / 博士 (工学)

有機合成化学は有機分子という、未だ世の中にない飛び道具 (研究ツール) を自らの手で作り出すことができるのが最大の魅力です。私自身は研究対象を治療薬や診断薬などのいわゆる創薬研究として、これまでに多くの有用な生物活性分子を作り出すことができました。現在では創薬だけでなく機能性材料の開発にも情熱を注ぎ、誰もがアクセスしやすい合成アプローチを重視して社会に貢献する物質を世に送り出すことを目指しています。

NEWS

東京薬科大学 萌芽的研究ユニット 座談会

薬学・生命科学が共同し
独創的な研究を推進

東京薬科大学では、「これまでに蓄積してきた研究基盤を基に、よりインパクトのある研究成果を創出し、研究ブランド力を強化する」ことを目指しています。その施策の一環として、2021年、学内の研究助成「萌芽的研究ユニット」をスタートさせました。開始から2年を経て、採択された二つのユニットのユニット長に、今回の取り組みと成果について聞きました。

薬学部と生命科学部の研究者が
共同する研究ユニットを始動

林 良雄 [以下、林(良)] 東京薬科大学には薬学部と生命科学部という二つの学部があり、それぞれ独創的な教育・研究を行っています。今後の大学のさらなる発展を見据え、本学の研究ブランド力を強化していくためには、とりわけ研究において両学部が共創していくことが重要だと考えています。「萌芽的研究ユニット」を始動するにあたって、「薬学部と生命科学部の両学部の研究者が共同参画すること」を応募要件に入れたのも、そうした思いがあったからでした。加えて本ユニッ

トの立ち上げには、若手・中堅研究者の方々が、これまで以上に研究に注力できるよう後押しするという狙いもありました。

まず最初に「萌芽的研究ユニット」の公募を知った時はどのように思いましたか。

浅野 最初に聞いた時は、率直に「やった!」と嬉しかったです。とりわけ応募要件が、准教授以下の若手・中堅研究者に限られていたことで、「これは自分も狙えるかもしれない」と、大いに意欲が湧きました。

林 秀樹 [以下、林(秀)] 私も同じ気持ちでした。公募を聞いて、すぐに応募申請に向けて動き出しました。

林(良) 学部横断型ユニットを作ることが要件でしたが、その時すでにパートナーが

いたのですか。どのようにユニットを組んだのか、聞かせてください。

林(秀) 私の場合は、以前「創薬ブースター」^{*}に応募した際に、抗体創薬に関して専門知識をお持ちの冨塚 一磨先生にお話を伺ったことがありました。だから今回公募を考えた時、すぐに「組むならぜひ冨塚先生と一緒にやりたい」と思い浮かびました。その後、薬物送達を研究されている根岸洋一先生、さらに根岸先生とともに、抗体と結合するペプチドを研究されている吉川大和先生にも加わっていただき、ユニットができました。

林(良) 吉川先生は、浅野先生のユニットのメンバーでもあります。吉川先生の持つ生体機能材料に関する先端技術に支えられた



ところも多いと思いますが、いかがですか。
浅野 その通りです。吉川先生とは、以前からいくつか共同研究をやってきましたが、今回は新しいテーマで一緒にやりましょうと応募しました。

創薬を目指した研究で
大きな成果を挙げた

林(良) 2021年の初めての公募には、8ユニットもの応募があり、それだけ多くの先生方が、学部の垣根を超えて交流・連携されていると知って、非常に嬉しく思いました。厳正な審査の末、多くの競合の中からお二方のユニットが選ばれたわけです。それぞれどのような研究をされたのかをお話してください。



林 良雄 共同研究センター長(研究推進機構長)
生命科学部 分子生命科学科 創薬化学研究室
教授(薬学部 薬品化学教室 特命教授) / 博士(薬学)

林(秀) 私たちのユニットは、「抗LRP1抗体搭載超音波ナノバブルによる非侵襲性緑内障治療システムの基盤構築」をテーマに研究しました。緑内障では、視神経を構成する網膜神経節細胞が変性し、視野欠損が生じます。私はそれまでの研究で、LRP-1が網膜神経節細胞を細胞死から保護するメカニズムを解明していました。今回は、緑内障の新しい治療薬の創製を目指し、抗LRP-1抗体の薬物送達に関わる研究に取り組みました。抗LRP-1抗体が一体どこを認識しているか、抗体の結合部位を明らかにし、抗LRP-1抗体の神経保護剤について特許申請するところまで到達できたことは、大きな成果です。

浅野 私たちのユニットが目指すのは、炎症性腸疾患、中でも潰瘍性大腸炎の治療薬の開発です。潰瘍性大腸炎の治療薬としてTNF α 抗体薬が登場し、高い効果を上げていますが、薬価が非常に高いことに加えて、この薬が効かない人が20～



浅野 謙一 ユニット長
生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室
准教授 / 博士(医学)

テーマ
制御性単球の分化機構解明と
炎症性腸疾患に対する治療応用

メンバー
吉川大和 准教授
薬学部 医療薬物薬学科 病態生化学教室
池田直輝 特定助教
生命科学部 生命医科学科 免疫制御学研究室

25%程度いるという課題があります。そこで私たちは、既存の抗体医薬とは異なる機序に基づく治療法を開発したいと考えました。この病気は、自然免疫細胞のマクロファージの機能の異常が関係していることが知られていますが、炎症を抑える細胞についてはほとんど分かっていませんでした。私たちは今回の研究で、炎症を抑え、組織修復を助ける新たな単球を発見し、これが作られる機序をマウスとヒトの両方で明らかにしました。

研究のさらなる発展と
研究者の活躍に期待

林(良) 「萌芽的研究ユニット」として研究して良かったことはありますか。

林(秀) 私にとっては、絶大なメリットがありました。今回のユニットを継続し、同じメンバーで科研費(基盤研究B)を獲得して、研究をさらに進展させています。また冨塚先生と共同で、AMEDの「橋渡し研究プログラム」にも申請しました。東北大学の眼科の先生や企業にも加わっていただき、創薬を目指して抗体の改良に取り組もうとしています。「萌芽的研究ユニット」をきっかけに、さまざまな研究者とのつながりができ、研究

を進展させることができました。

浅野 私も今後、実用化を視野に研究を継続・進展させていきます。この2年間でメカニズムを解明できたので、次は炎症抑制に特化した単球の培養方法を検討し、その効果と安全性を動物で検証したうえで、良好な場合は臨床試験で寛解導入や組織修復促進効果を検討したいと考えています。臨床への応用も重要ですが、これまで外部からの異物を排除する攻撃型細胞だと考えられていた自然免疫細胞の中に、自己を守る細胞がいることを見出した学問的意義も大きいと考えています。今後はそうした学術的な発展にも貢献したいと思っています。

林(良) お二方ともにすばらしい成果を挙げられ、私も大変うれしく思っています。次に続く若手研究者を輩出していくという意味でも、ロールモデルとしてのお二方の果たす役割は大きいと考えています。今後、国際的な舞台でも積極的に発表するなど、世界にも研究成果を発信していただきたい。研究のさらなる発展と、お二人の今後の活躍に期待しています。

^{*}創薬総合支援事業(創薬ブースター): 国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の支援事業



林 秀樹 ユニット長
薬学部 医療薬物薬学科 応用生化学教室
准教授 / 博士(薬学)

テーマ
抗LRP1抗体搭載超音波ナノバブルによる
非侵襲性緑内障治療システムの基盤構築

メンバー
冨塚 一磨 教授
生命科学部 応用生命科学科 生物学研究室
根岸 洋一 教授
薬学部 医療衛生薬学科 薬物送達学教室
吉川大和 准教授
薬学部 医療薬物薬学科 病態生化学教室

MOVIE,
NEWS
& TOPICS

ニュース&トピックス
萌芽的研究ユニット
学内報告会を開催しました



動画
2023東京薬科大学
萌芽的研究ユニット成果報告会



COLUMN 東薬植物記 #08

カタクリ

三宅 克典

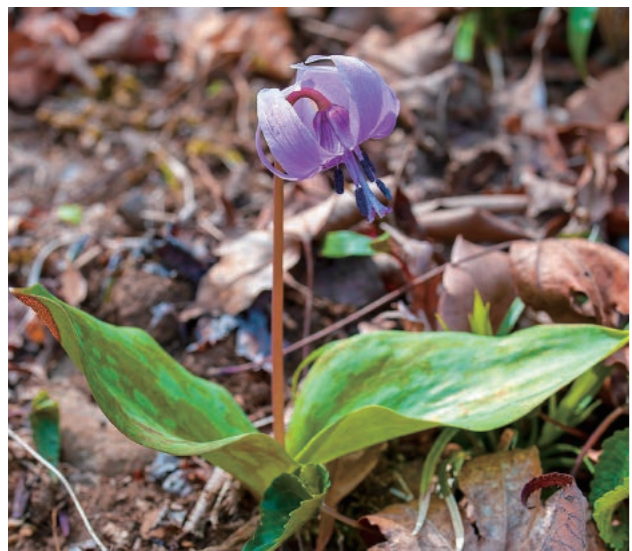
植物園の春は、冬の花の少ない期間に終わりを告げて、新しいシーズンが始まる特別な季節です。中でも春先の主役と言えばスプリングエフェメラル、春の妖精です。春の妖精は、冬の終わりから初夏頃まで地上に顔を出しその後は地中で休眠する宿根草のことで、フクジュソウやイチリンソウの仲間をはじめとして多くの種類があります。中でも群を抜いて人気があるのは、ピンクの反り返った花をつけるカタクリではないでしょうか。

カタクリは日本各地の林内に生える多年草です。日本以外では中国、朝鮮半島、サハリンなどで見られます。現在、群生地は観光地化しており、一部は町や市の天然記念物に指定されています。種から花をつけるまで7、8年かかり、一度失われるとなかなか元に戻らないので、是非とも大切にしたいものです。

カタクリの名から片栗粉を連想するのは決して間違っていないと思います。かつてはカタクリの根を用いて精製したデンプンを「片栗粉」と呼んでいたようです。実際に、薬の公定書である日本薬局方には、1930年頃まで「澱粉」にカタクリに由来するものが規定されていました。現在の「片栗粉」はジャガイモやサツマイモ由来のデンプンが用いられています。本来の「片栗粉」を食べてみたいのですが、生長に要する年月を考えるとなかなか難しいですね。

江戸後期に書かれた薬物書の『和蘭薬鏡』では、カタクリやその仲間の薬用について「乾いた根をつき砕いて乳汁で煮れば、味は良く滋養強壮に優れていて老人の弱っているのにも効果がある」と紹介されています。今ではなかなか考えられないことですが、古くは野山にたくさん生えていて、今ほど貴重ではなかったのでしょうか。

本学薬用植物園内にもカタクリが多く生えている場所が数か所あり、例年3月中旬～4月上旬に見ごろを迎えます。可憐な姿を是非ご覧ください。



三宅 克典 薬学部 医療薬物薬学科 植物資源教育研究センター 准教授 / 博士(薬学) 研究課題: 薬用植物園における植物の展示法 / 日本の植物のエキストラクタリ化 / 生薬麻黄の原料のマオウ属植物の栽培
キーワード: 薬物資源、分類学、栽培、熱帯林植物産天然物、エフェドリン、塩基配列、Ephedra、抗がん剤、麻黄、多様性

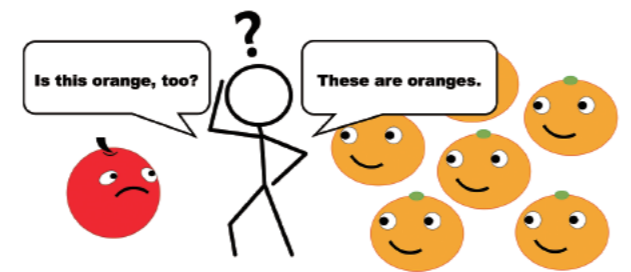
COLUMN 若手研究者コラム #08

冷暖自知

野口 瑠

私は機械学習などを用いてタンパク質の構造変化や低分子化合物の構造と物性についてのデータ解析を主に行っています。機械学習とはコンピュータに人間の学習と同様の処理を実行させる技術です。機械学習には解くべき課題(タスク)によって大きく三つの種類があり、そのうちの一つである「教師あり学習」は、事前に与えられるデータ(教師データ)からモデルと呼ばれる関数を構築します。このモデルを用いることで、未知のデータの予測も可能ですが、その予測は教師データに基づいています。そのため、教師データの量が不十分であったり、内容に偏りがあったり、未知のデータが教師データと全く異なる場合には正しい予測はできません。

例えば、果物の画像がオレンジのものであるかを分類するタスクでは、果物の写真とオレンジであるかどうかを教師データとなります。このとき、重要だからといってオレンジの画像ばかりを学習したモデルは、結果として正しい分類ができません。なぜなら、このモデルはオレンジ以外の果物については全く知らないため、何を見てもオレンジだと思ってしまうからです。したがって、正しく分類できるモデルを構築するためには、オレンジ以外の果物についても広く学習し、オレンジだけの特徴を発見する必要があります。



先日、学生から「良い学生生活を送るために勉強すべき科目はなんですか?」と質問を受けました。コストパフォーマンスという用語もすっかりと定着し、時間という有限な資源を効率良く利用するため、何が必要で何が不要か?と多くの人が考えています。教育においては理系に古文はいらない、文系に三角関数はいらぬなど度々議論されています。

私たちが学んだ末に得られる豊かな人生は、深い見識を習得した結果です。最初のオレンジの分類モデルを思い出してみてください。重要であると思ったデータだけを学習しても、良いモデルにはなれませんでした。同じように要不要という判断で学びの幅を狭めてしまうと、客観性を損ない、専念し会得した知識も矮小化してしまいます。私が好きなゲームの曲に「近道まわり道も 迷いながらおぼえた」という歌詞があります。学問の世界は限りなく広く、私たちの人生も思った以上に長いです。今は必要ないと思うものもあるかもしれませんが、それでも様々な分野を学んでみてください。その学びが、いつの日かみなさんが本当に興味のある分野の造詣を深めてくれるはずですよ。

野口 瑠 生命科学部 分子生命科学科 生命物理科学研究室 助教 研究課題: 機械学習を用いた低分子化合物の分子構造設計 キーワード: 機械学習、マテリアルズインフォマティクス、分子動力学シミュレーション、タンパク質

Science Communication Essay #11

かがくのちからってすげー!

生命科学部 2年
学生サイエンスコミュニケーター
鈴木 涼太

「かがくのちからってすげー!」
これが、私が初めて「科学」という言葉を知った時だと思います。あまり記憶にはないですが、ポケットモンスターブラチナというゲームをはじめプレイした時に、とあるNPC (Non Player Character) が、こう言っていました。当時三歳の自分は何をいっているのかあまりわからなかったのですが、ゲームの仕様に疑問を持ってから「なんで、ポケモンってボールに入るんだろう」などと考えていました。あれから数年が経ちましたが、いまだにゲームの仕様について考えてしまいます。あの時の科学と今の自分が思う科学や実際の科学とは少し違うかもしれませんが、日常の当たり前に対して疑問を持ち始め、それが科学への興味に繋がったのは確かです。

科学というのは身近に溢れた「なぜ?」を解決する学問だと私は考えます。それが例えばインターネットで検索したり先生に聞いたりして知ることが出来る内容だとしても、なぜに対する答えを探索した時点で立派な科学だと思います。例えば、「なぜ、てんとう虫はあの模様なのか」「なぜ、お月様は眺



める国によってうさぎに見えたり、カニに見えたりするのか」「なぜ、空は青いのか」などです。そして、これらのような普段見過ごして気にもしなかったものに対して考えることも科学としてとても大切です。この考え方は

SMALL TALK about SCIENCE

学生サイエンスコミュニケーターが今伝えたい科学にまつわるエピソード

Science Communication Essay #12

面白いと思うきっかけをつくるには

薬学部 3年
学生サイエンスコミュニケーター
鯨井 いづみ

皆さんは“理科”という教科は好きですか? 小さいころから理科や算数、数学といった教科が得意であった私は根っからの理系女子だったのかもしれませんが、事実、高校のころ得意であると思っていた教科は理論的に状況を理解し紐解いていくことで正解を導くことができる物理と数学でした。しかしながら、私が面白いと思ったことはあまりありませんでした。それは、目の前で学んでいる学問が知識としては知っていても実際にその現象を見たことがあるわけではない机上の空論であったからだと考えています。

そんな中で私が“理科”に対する見方が変わった一冊があります。「世界で一番美しい元素図鑑」という有名な図鑑をご存じでしょうか。身近に存在する元素から工業的に用いられる元素、現時点では地球上に存在しない研究施設で作られた元素まで写真とと

もに収録されているこの図鑑を初めて見たときの感動は忘れられません。黒を基調として構成された図鑑にはすばらしい写真と短いながらも興味深い解説文が載っています。元素を見ているという自覚はなく、美術品を見ているような感覚にもなります。けれど、美術品と大きく違うのはあくまでも元素であり身近に存在しているものなのです。この瞬間から私の中で理科というものが空論を語る学問ではなく、いまこの瞬間も存在する学問に変わったのだと思います。

図鑑で紹介されていた美しい毒ガスにもなる塩素という元素は身近な生活の中では塩化ナトリウムとして存在し、次亜塩素酸ナトリウムとして漂白剤として用いられる。このように、図鑑で見たことと授業で学んだこと、身近にあるものそれぞれの点と点がつながっていくのがわかり、どんどんと広がっていくことを知り、これをきっかけに理科を面白いと思う瞬間が増えたのを覚えています。

私がアルバイトやこのサイエンスコミュニケーターの活動を通して関わった中学生、高校生の中に理科を面白いと思っている子は少数派でした。面白いと思っていないものを続けていくことは難しいことであり、私が面白いと思うようになったきっかけは図鑑ですが、実際に自分で行い変化を観察することができる“実験”は、同じ役割を果たしてくれるの

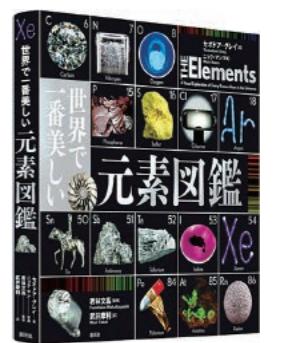
大人よりも小さい子供の方が得意だと思います。歳を重ね、経験が増えるとモノに意識して目を向ける機会が減ってしまい科学を理解しがたい難しいものとして敬遠しがちですが、身近な疑問について考えることの楽しさ、つまり科学への興味を引き出さないといけないと私は考えます。

私は現在iGEM TOYAKUやゲノムサイエンス研究部などのいくつかの理系に関係するサークル等に所属しているのですが、そのうちの一つに学生サイエンスコミュニケーター(以下、学生SC)があります。学生SCは私が上記で述べた、科学への興味を引き出す活動としてぴったりだと考えています。

科学について不思議だと感じたことに対して、中学生が「なぜ」と疑問を持ち、その「なぜ」について真摯に向き合い、自分なりに答えを出す。たとえ自分の力で解決できなくても、科学は楽しいものだと感じることが出来る——学生SCの活動が、このような機会を増やし、今より多くの人々が、科学をもっと身近なものだと捉え、最終的に近年話題になっている理科嫌い、理科離れの解決に貢献したいと考えています。

ではないかと考えています。私のサイエンスコミュニケーターとしての活動を通して理科の面白さを一人でも多く伝えられればと思います。

最後に皆さんはstudyの語源をご存じでしょうか。ラテン語のstudeoからきており、本来は「遊ぶこと」を意味するのだそうです。古代において神を信仰せず、それ以外のこと(=勉強)をしていると暇をしている又は遊んでることなのだとか。勉強とは本来強要されて無理やり行うより自身の興味をもって楽しんで行うことなのかもしれません。



『世界で一番美しい元素図鑑』
セオドア・グレイ 著 / ニック・マン 写真 /
若林 文高 監修 / 武井 摩利 訳
創元社 (2010年)