

SICORP 日本-米国

「非医療分野における新型コロナウイルス感染症関連研究」領域

事後評価報告書

1 共同研究課題名

「新型コロナウイルス感染症治療薬合成のためのキーステップとなる反応の開発とそのメカニズム探求」

2 日本-相手国研究代表者名（研究機関名・職名は研究期間終了時点）：

日本側研究代表者

庭山 聡美(室蘭工業大学 大学院工学研究科 教授)

米国側研究代表者

ケンダル・ハウク(カリフォルニア大学 ロサンゼルス校 化学生化学科 教授)

3 研究概要及び達成目標

本研究では新型コロナウイルス感染症治療薬候補の合成のために、環境に優しい水を主溶媒とし、安価な原料である対称化合物を非対称化する化学反応のメカニズムを解明する。具体的には、酵素による対称ジエステルの不斉モノ加水分解反応、ならびに、酵素を用いない対称ジエステルの選択的モノ加水分解反応のメカニズム解明を研究対象とする。日本側は実験によるアプローチ、米国側は理論計算によるアプローチにより実行する。そして、このメカニズム解明により得た化学的知見により、水を主溶媒とする他の非対称化反応系の開発、化合物の既知中間体をより高い光学活性で得るための酵素を見出す研究、新型コロナ感染症治療に有効と期待される化合物の合成に取り組む。

4 事後評価結果

4.1 研究成果の評価について

4.1.1 研究成果と達成状況

まず、酵素による対称ジエステルの不斉モノ加水分解反応のメカニズム解明研究をおこなった。Pig liver esterase (PLE)酵素によるジエステル加水分解反応の molecular modeling、molecular docking と molecular dynamics 計算によりこのメカニズムについてはある程度の知見が得られた。次に、対称ジエステルの高選択的モノ加水分解反応のメカニズムについては、いったん二つの等価なエステル基のうちの一つがモノ加水分解されると、その加水分解された方は親水性モノカルボキシレートとなり、疎水性である残りのエステル基がそれら同士の相互作用によってアグリゲートを形成する。一方、Dimethyl maleate のエステル加水分解の自由エネルギー遷移の計算が完了し、二つ目のエステル加水分解反応が一つ目のエステル加水分解よりもエネルギーの高い遷移状態を経由することが示唆され、この知見は評価できる。原著論文として公表された研究成果のなかで、インパクトのあるもののほとんどは米国側の研究成果であると推察される。

もう少し、研究代表者自身からの本研究課題に関する科学情報の発信が求められる。当初の日本側研究者の構想通りには進まなかったが、米国側の役割と寄与は特筆される。本研究課題に関連する成果の期待は少なくない。

4.1.2 国際共同研究による相乗効果

日本側研究者の役割は化学反応の実証実験と米国側研究者の役割は化学反応の理論計算であり、それに沿って共同研究がおこなわれた。その相乗効果は明確である。

4.1.3 研究成果が与える社会へのインパクト、我が国の科学技術協力強化への貢献

検討されたジエステル化合物からモノエステルへの変換反応の一部は、工業化が可能であり、実現に至ればインパクトは大きい。酵素反応および化学反応の計算科学的解析手法を取り込んだ化学研究に関して、日本、米国、そして、中国との国際協力体制が確立した。

4.2 相手国研究機関との協力状況について

COVID-19 禍の状況で海外への渡航および海外からの訪問が困難であったのは理解できる。しかし、オンラインでの打ち合わせおよび報告会などは開催できたはずであり、それらの活動はなく残念である。しかしながら、オンライン開催の国際会議を通じて相手国との協議の結果、米国側研究者を起点に中国人研究者との合同での研究（対称ジエステルの酵素による不斉モノ加水分解のメカニズムの解明研究と医薬品関連化合物の合成研究）をスタートさせ、科研費国際先導研究（タイトル；酵素不斉モノ加水分解のメカニズム解明とその応用）に応募する段階に達している。このように米国側との国際共同研究を通じて、中国研究者との新しい観点での共同研究が生まれたことは、付加価値といえる。

4.3 その他

本研究は、新型コロナウイルス感染症治療に有効な化合物の合成という、その成果には社会的ニーズが大きい。提案された化合物合成法の理論解明と実証実験という研究テーマは学術的にも社会的波及効果としても重要であり、また日本側が化合物作製実験、米国側が理論計算という共同研究体制も明確であった。このように、研究代表者は、明確なマイルストーンを掲げ、その達成に向けて共同研究を展開してきたと思われるが、目標の達成度は未達と言わざるを得ない。しかしながら、国際共同研究の新しい展開が開かれてきたようにも思われるので、新機軸での挑戦に期待したい。