

Focus 01

触媒で生命と健康を守る

生命活動は酵素が触媒の働きをする化学反応によって支えられている。酵素に代わる機能を持った人工の触媒を有機化学の力でつくり、アルツハイマー病のような治療が難しい疾患にも効く医薬品の開発や、遺伝子発現の制御によるがん治療法の確立に応用しようというのが、東京大学大学院薬学系研究科の金井求教授が率いる「ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト」だ。世界でも類を見ない新しいアプローチで人間の生命と健康を守ろうとしている。

人工触媒で体内の解毒やがん細胞を死滅させたい

話すこと、息をすること——。生命活動は酵素を触媒とする化学反応で維持されている。体内で起こる化学反応が過剰に進行したり低下したりすると、それが病気や体調不良として現れる。酵素の異常な働きを抑え込み、または不足している時に手助けするのが、医薬品の大きな役割だ。

「医薬品や農業など、人間が生きていく上で役に立つ物質をつくるためには、触媒が不可欠です。優れた物質の恩恵が世界中の人々に行き渡る量を生産できる働き者の触媒をつくりたい」と語るのは、東京大学大学院薬学系研究科の金井求教授だ。

優れた薬理作用が期待できても、構造が複雑なために合成コストが高くなってしまいうものがある。複雑な構造の医薬様物質（医薬品に結びつく有用な化合物）の合成工程を短縮し、これまで供給が困難であった医薬分子を簡単に、かつ環境を汚染させずに合成することが大きな目的の1つである。分子量100程度の小さな有機物から10万を超える巨大なたんぱく質までを、同じように反応させる触媒の開発が始まっている。

酵素機能と置き換えのできる人工触媒を開発し、これを生体内に入れることで、「たんぱく質や脂質などの生命活動に重要な生体分子に対して、人工の触媒反応が医薬として働く」という新しいコンセプトも提唱している。

「生物学の『エピジェネティクス』の話聞いたときに、薬学分野に身を置く触媒研究者として震えるような感動を覚えました。エピジェネティクスとは、遺伝子の情報だけではなく、遺伝子やたんぱく質が化学的に修飾されたものが実際の遺伝情報の発現に影響することをいう。つまりDNAの塩基の並び方だ

けでなく、そこに化学的な反応が加わって個性が出てくるという考え方です。生命活動にとっては、DNAやたんぱく質といった物質と同じくらいに、化学反応が重要性を持っているのです。人工触媒を体の中に入れて、体の中に溜まった毒物を除く酵素を助けたり、がん細胞を自死に導いたりすることが可能になるはず。さらに踏み込むと、酵素が促進する化学反応を使ってできている現在の生命体がベストだとは限りません。人工触媒の利点は多彩な反応を促進するところで、酵素ではできない化学反応を使うことで今よりも優れた生命体ができる可能性が十分にあると信じています。天然物そのものは薬にならない場合が多いですが、化学修飾を加えれば副作用などを抑えて薬にできることに似ています」と目を輝かせる。

「油っぽい分子」と「水っぽい分子」の合成と変換

プロジェクトの研究は、「触媒グループ」、「医薬機能グループ」、「触媒医療グループ」の3つのグループで進められている。

「世界中に行き渡る量の物質を簡単に作る触媒と、体の中で酵素の代わりに病気を治す反応を進める触媒とは、一見違うものに思われるかもしれませんが、根本にある考え方は一緒です。3つのグループが、体温に近い温和な条件で安定な分子を狙った通りに活性化できる触媒をつくる、という目標をしっかりと共有しています」。

國信洋一郎グループリーダーの「触媒グループ」は、医薬様物質をつくる触媒を開発するのが目標だ。

生体を形づくる物質の多くは、「水っぽい」親水性分子である。つまり炭素に酸素や窒素が結合しているような物質だ。一方、石油の

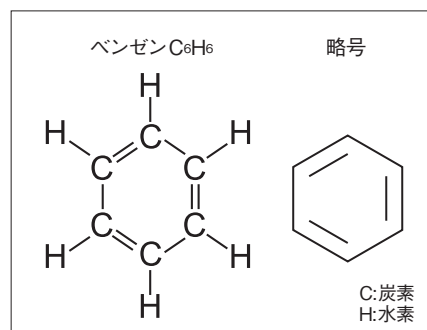


図1 ベンゼン環の構造
ベンゼンなどの芳香族化合物に含まれる、6個の炭素原子からなる六角形の構造。

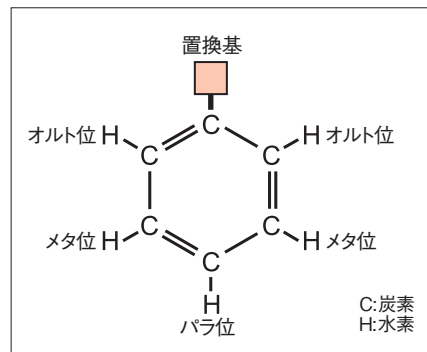


図2 芳香環の構造
医薬品や機能性材料の多くは、芳香環に官能基を導入する（芳香環の水素を官能基に置換すること）で合成される。芳香環上で置換基から最も遠い反応点をパラ位、最も近い反応点をオルト位、これら以外の反応点をメタ位という。他の2つの反応点に比べて、メタ位の水素だけを官能基に置換することは困難である。

ような天然資源は「油っぽい」疎水性分子で、炭素と水素が結合している。薬は「水っぽい分子」でないと生体分子に作用しないことが多いので、薬をつくるには「油っぽい」炭素と水素の結合を、炭素と酸素や窒素の結合に変えて「水っぽく」していく必要がある。

触媒グループの目標の1つは、「油っぽい分子」を直接「水っぽい分子」にするチャレンジだと、金井さんは説明する。

『「油っぽい分子」を「水っぽい分子」に変え



金井 求 (かない もとむ)

東京大学大学院薬学系研究科 教授

1992年東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退。92年大阪大学産業科学研究所助手、95年博士（理学）取得。96年米国ウィスコンシン大学研究員。97年東京大学大学院薬学系研究科助手、2000年同講師、03年同助教授を経て、10年より現職。01年さきがけ21「合成と制御」研究者、11年よりERATO 金井触媒分子生命プロジェクト研究総括。

るには、何段階もの工程が必要でした。しかし現在は、炭素と水素の結合から炭素と酸素や窒素などの結合を直接つくる技術が生まれています。触媒グループでは、その技術と、分子の特定の構造を目印として認識する部位をつなぎ合わせた触媒をつくりました」。

医薬品の多くは、「油っぽい」ベンゼン環（図1）が基本の骨格で、その周りの特定の

位置に、生体に作用する官能基と呼ばれる「水っぽい」原子の集合体を持っている。医薬品を効率的に合成したり、効果を向上させたりするためには、ベンゼン環の特定の位置だけに官能基を導入する反応が必要である。「分子の形や反応する位置を制御しながら、『油っぽい分子』を『水っぽい分子』に変えないといけません。炭素と水素の結合はたくさ

んあるので、どれか1つを選択して反応させていくのはたいへんです」。

目印から近くもなく遠くもない、手がかりを得にくい位置まで触媒を届けて反応させるとなると、よりいっそう難しくなる。炭素と水素がつながったベンゼン環の中でも、目印から見て「メタ位」と呼ばれる位置に官能基をつけるのはこれまで難しかったが、触媒の構造を工夫し、狙ったメタ位だけに官能基を結合させることに成功した（図2・3）。触媒の認識部位が目印をとらえて、活性部位をメタ位だけに届けたために実現できた新しい反応である。この画期的な触媒は、試薬会社からの市販が決定している。

逆に、比較的「水っぽい」ヘテロ芳香環の特定の位置に、「油っぽい」トリフルオロメチル基を導入する技術も開発した。ヘテロ芳香環は一般的な医薬品によくある骨格である。トリフルオロメチル基は数多くの医薬品や農業、機能性材料に含まれている官能基で、物質の効果や性能を向上させる。ベンゼン環の頂点の元素が炭素ではなく窒素になった構造のヘテロ芳香環で、窒素を目印として、その隣の炭素だけにトリフルオロメチル基を結合させることに成功した。

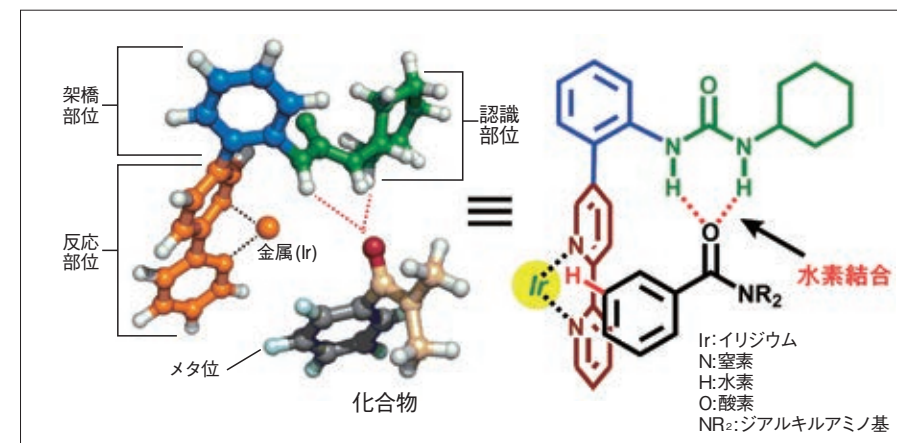


図3 置換困難なメタ位だけに官能基を導入する触媒反応を開発
置換反応を進行させる「反応部位」(橙色)、水素結合により芳香環の置換基を認識する「認識部位」(緑色)、これらの部位をつなぐ「架橋部位」(青色)と、3つの部位で構成される独自の触媒を設計した。まず「認識部位」の2つの水素原子（白球）が化合物の芳香環（灰色）上の置換基の酸素原子（赤球）と水素結合を形成する（赤破線）。その結果、適切な長さをもつ「架橋部位」が金属（Ir：イリジウム）を含む「反応部位」を芳香環のメタ位に近づけるため、芳香環のメタ位の水素と導入したい官能基とが置き換わる。

例えば、マラリアの特効薬として知られる天然キニーネが持つヘテロ芳香環の特定の位置にもトリフルオロメチル基を導入できた。天然キニーネは副作用が強く、第二次世界大戦以降は使われていない。近年、現在の主流薬品に耐性を持つ熱帯性マラリアが多く見られるが、天然キニーネにトリフルオロメチル基を導入して副作用のない医薬品を開発できるかもしれない。

「体温に近い温度で反応が進むように設計しました。目的の化合物をグラム単位で、しかも従来よりも高い収率で合成できるので、実用性が高いと考えています。幅広い化合物に応用することで、さらに変換反応のスピードを上げることがめざします。ゆくゆくは新薬開発につながると期待していますが、まずは世界の研究者にこの新しい考え方を知ってもらいたいのです」と國信さんは語る。

医薬品や機能性材料のより効率的な合成や、新たな医薬品開発の加速につながると期待されている。

触媒反応でアルツハイマー病や糖尿病の治療を

脳機能に関わる病気に特化した治療法の開発をめざすのが、相馬洋平グループリーダーの

「医薬機能グループ」だ。新しい医薬様物質をつくることと、触媒反応の医薬機能を発見することの両方を担っている。

「ペプチドやたんぱく質の化学合成を研究してきましたが、触媒は全く門外漢でした。でも興味を持っていたアルツハイマー病の治療法の開発に役立つのではないかと、すぐにピンとききました」。金井さんから触媒反応を薬として使うという発想を聞いた時を相馬さんは振り返る。

認知障害を主な症状とするアルツハイマー病は、国内で予備軍も含め800万人を超えるといわれ、その発症の抑制や治療は超高齢社会に向けた重要課題だが、この症状を改善する薬はまだない。アルツハイマー病は、もともと正常な機能を持つたんぱく質（アミロイドβペプチド）が、アミノ酸配列は同じなのに、その三次元構造が変化して集合状態（凝集）となって神経細胞を傷つけることで発症する。

そこで効果的と考えられているのがアミロイドβペプチドの凝集を抑えることだ。凝集はアミロイドβペプチドの「油っぽい」部分が引き起こすと考えて、これを酸素化（物質が酸素と結合する化学反応の一種）すれば「水っぽく」なって、凝集を抑制できるとの仮説を立てた。しかしアミロイドβペプチドを酸素化しようとする、周辺の正常な生体分子も酸素化することになり、別の症状を引き起こすリスクが高い。

民間企業ではリスクが高すぎてアルツハイマー病の新薬開発になかなか踏み出せないが、金井さんはアカデミアの立場だからこそ、「人工触媒が促進する化学反応によって病気を治す」という新しい治療コンセプトから挑戦できると考えた。触媒の働きでたんぱく質そのものの構造を変えてしまえば、他の手法よりも劇的な性質変化が期待できる勝算は最初からあったと、相馬さんは言う。

アミロイドβペプチドを可視化する蛍光体にヒントを得て、その蛍光体の分子を改良し、新たな光触媒を開発した（図4）。毒性のあるアミロイドβペプチドの凝集した形だけを見分け、その構造だけを酸素化して変えていくことで、効果的に凝集や毒性を抑制できた。面白いことにアミロイドβペプチドを酸素化したものは、アミロイドβペプチドそのものの凝集を抑える。まさに体の中で毒を薬に変える、画期的な人工触媒反応となった。この触媒の特許取得にも成功している。

開発した光触媒は、糖尿病やパーキンソン病など他の病気への応用も期待されている。現在は反応を起こすために可視光程度の光エネルギーが必要で、光を体内にどのように照射できるかが課題だ。人体への影響を少なくできるように、近赤外領域の光で反応する光触媒を開発中で、ゆくゆくはもっとエネルギーの低い赤外光でも酸素化反応を起こせるように改良していく。

酵素に代わる触媒で次世代の創薬をめざす

「触媒医療グループ」は、細胞内で働く酵素の機能を人工触媒で代替して遺伝子疾患やがんを治療することに挑戦している。山次建三グループリーダーが率いる化学系の研究者と川島茂裕グループリーダーが率いる生物系の研究者が緊密にタッグを組み、日々試行錯誤を繰り返しながら、新しい人工触媒を一から開発してきた。それまで薬はたんぱく質や酵素を阻害することで効果を生むものばかりだったが、触媒による化学反応そのものを利用する画期的な発想に、山次さんも川島さんも魅力を感じて、プロジェクトに参加したという。

生命機能は、DNAが持つ細胞の設計図に基づき、RNAを介して必要なたんぱく質をつくる一連のプロセスだ。そこに人工触媒を導入してたんぱく質やDNAを修飾し、たんぱく

質の機能や遺伝子の発現の制御を狙っている。例えば、人工触媒反応によってがん抑制遺伝子を自由自在に発現できれば、新しいタイプのがん治療となる。

「染色体を正しく分配するには、染色体を構成する主要たんぱく質のヒストンの化学修飾が重要であることを、大学院時代に5年かけて見つけだしました。その強みを生かし、ヒストンを化学修飾する人工触媒の開発に力を入れています。染色体の特定の位置に触媒を運び、狙った化学反応を促進できれば、新たな薬になるだけではなく、染色体研究の有用なツールにもなります」と川島さん。

ヒストンはDNAを折りたたんで細胞の核内に収納する役割を持つだけでなく、さまざまな化学修飾を受けている。しかし、どのような触媒であればヒストンの化学修飾ができるのか、また大量のたんぱく質が存在する細胞内でどのようにヒストンだけを反応させるのか、細胞核の中のヒストンに触媒をどのように届けるのか、プロジェクトの開始時点ではその全てが不明だった。

「細胞核の中でヒストンの特定のリジン残基のみを修飾できる人工触媒の開発に成功しています。プロジェクトの開発した人工触媒を体内に導入することで、がんなど酵素の異常が原因の病気を治せる日が近いかもしれま

せん」と山次さん。多くの製薬企業が注目し、複数の共同研究が始まっている。

JST戦略的創造研究推進事業では、海外との共同研究や国際シンポジウムなど、研究成果を広く世界に発信する活動を支援している。この国際強化支援による国際共同研究として、研究者を米国ロックフェラー大学に派遣し、同大学の先進的な生物学の実験システムを利用して、プロジェクトで作製した人工触媒の評価や検証が進行している。そもそも生物に人工触媒を導入する実験は世界に例がなく、今後の研究の進展が期待される。

見えてきた道を突き進む

大学1年生の時、「匂い」の不思議さにひかれて生命への好奇心が芽生えたという金井さん。プロジェクトの研究を振り返り、「触媒研究で次のチャレンジは何かをずっと考えていました。あこがれていた生命の分野で貢献したいと決意しました。触媒と病気治療とを融合するアイデアを、ERATOによってスタートできました。このチャンスに感謝してもしきれません」と語る。

「困難や苦労は多いですが、成果は着実に出ています。直接的に人間の役に立つ成果が

出てくるにはおそらく20年から30年の年月が必要です。プロジェクトは幸い、優秀な若手メンバーに恵まれました。学生時代に所属した研究室は、サイエンスの前では人間は平等で、教授と学生という立場の違いはありませんでした。自分で考えて、自分のやりたいことをやるのがサイエンスだという気持ちで、若手メンバーと接しています。プロジェクトは、若手メンバーの将来のアイデアの蓄積にもつながっています。これからはERATOの研究を通じて出会った世界中の仲間と手を取り合って、生命を守るための触媒の研究を深め、日本発の新しい病態治療として大きく発展させていきます。またこの方向での触媒研究は、物質合成の進歩にも必ず貢献すると確信しています。その意味で、触媒化学は物質科学と生命科学の統一基盤だと思っています」と満面の笑顔を見せた。

新しい医薬品や治療法の開発に至るための触媒研究の方向は定まった。もはやぶれることはないという。

「この方向で、これから十数年、研究者人生を懸けて突き進んでいこうと思っています。まだスタートは切ったばかりです。研究にゴールはありません。この道で行けるところまで行こうというのが1つのゴールです」。フロンティアを見つめる金井さんの眼差しは熱い。

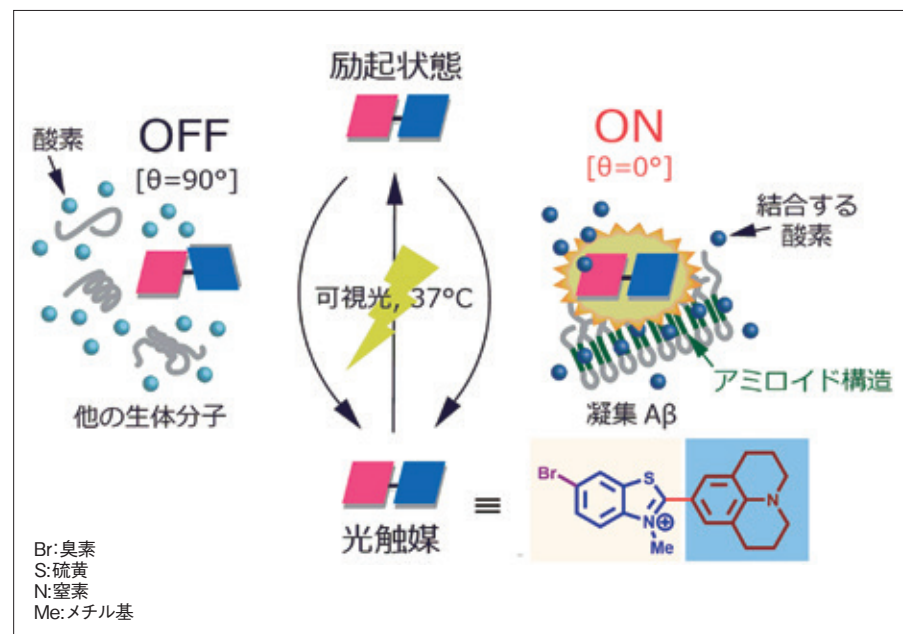
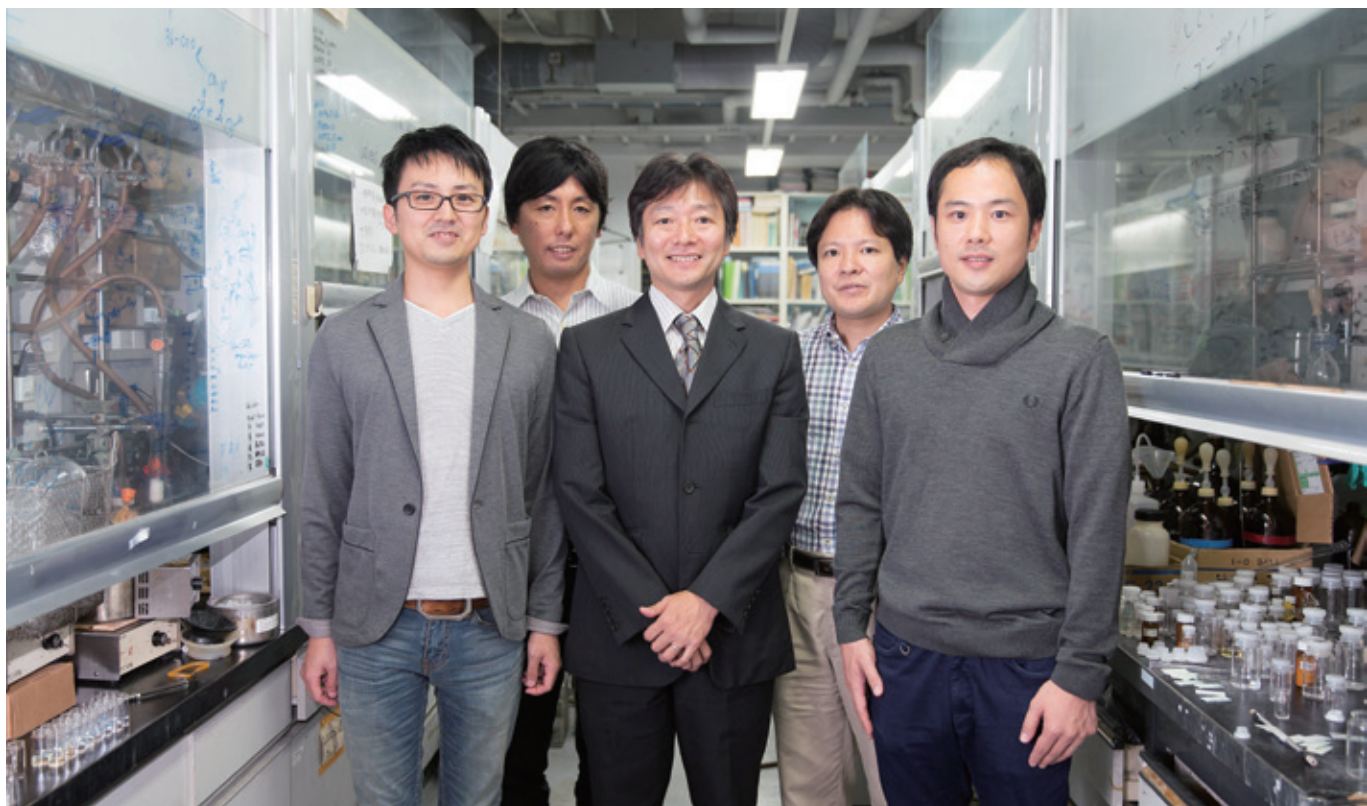


図4 凝集したアミロイドβペプチドだけを酸素化する光触媒を開発
生体内に近い環境（酸素、中性な液体、37度）で可視光を当てると、光触媒の電子が励起状態（分子が外からエネルギーを与えられることで生じるエネルギーの高い状態）となる。励起状態から元に戻る途中、光触媒のピンクと青の面の間のねじれの角度（二面角θ）が0度付近に固定されたときのみ、凝集したアミロイドβペプチド（Aβ）のアミロイド構造に結合しやすい酸素を発生し、酸素化して凝集を阻害する。他の生体分子にはアミロイド構造がないため酸素化は起こらない。



左から山次グループリーダー、川島グループリーダー、金井研究総括、國信グループリーダー、相馬グループリーダー