

私の研究



コロナ禍に私の研究をふりかえる ～サステイナブル医薬、食品生産法～

竹元 万壽美 (たけもと ますみ)

奥羽大学 薬学部 薬品製造化学
教授



1. はじめに

今、注目されている「サステイナブル」。直訳すると「持続可能な」。

「サステイナブル」とは温暖化や大雨による災害など地球がかかえる環境問題を解決するために誕生した言葉です。最近では「サステイナブル投資」「サステイナブル経営」などのビジネスシーンから「サステイナブルファッション」まで様々な分野で取り生まれ、レジ袋の有料化も「サステイナブル」の取り組み例となります。

私が初めて「サステイナブル」を知ったのは今から20数年前です。1980年代に「持続可能性」の概念が登場し科学の世界では「グリーンサステイナブルケミストリー」という概念が誕生しました。

科学の世界は19世紀の初め一挙に活性化し医薬革命を生み抗生物質の誕生は多くの人命を救い、20世紀には物質世界が一変し人々の生活は格段に向上しました。しかし、限りある資源の急速な消費、医薬品を含めた化学物質の製造・使用・廃棄が人々の健康と地球環境を損ない、代表的事件として薬害では医薬品のサリドマイド事件、公害では水俣病がありました。これらの悲しい事件を決して忘れることなく二度と引き起こさないよう、21世紀は20世紀の反省のもとにアメリカ環境省とヨーロッパを中心としたOECD（経済協力開発機構）が提案したグリーンサステイナブルケミス

トリー精神に従い、限られた資源を有効に利用し再利用すると同時に環境への負荷を軽くする科学技術が求められました。

私は、生理活性物質の合成を研究テーマとしており、特に抗腫瘍活性化合物の合成を行ってきました。しかしながら抗腫瘍活性化合物の合成で使われる試薬、有機溶媒が発がん物質であることはしばしばありました。グリーンサステイナブルケミストリー精神では研究、製造等に携わるすべての人々にとっても健康かつ環境に優しくなければ、つまり発がん物質の使用は絶対に避けなければなりません。

そのような背景の下、医薬品合成法にどのようにグリーンサステイナブルケミストリー精神を導入できるか、私が入り組んだグリーンサステイナブルケミストリーの一部を紹介したいと思います。

2. グリーンサステイナブルケミストリーに対応した医薬品製造法とは

グリーンサステイナブルケミストリーとは化学製品の生産から廃棄まで全てのライフサイクルにおいて生態系に与える影響を最小限にし、経済的効率性を向上させるとともにリサイクルによる省資源化を通じて持続成長可能な産業をめざすものです。

グリーンサステイナブルケミストリーには科学

を学ぶ初心者および中級者（小学生、中学生、高校生、大学生、大学院生）から科学研究者、科学に携わる全ての人々が絶対に守るべき12カ条があります。特に医薬品製造に関わることを抜粋します。

- ① 廃棄物は『出してから処理ではなく』出さない。
- ② 人体と環境に害の少ない（医薬品では副作用が少ない・環境に悪影響をもたらす重金属試薬を使用しない）反応物、生成物にする。
（サリドマイド事件*により、医薬品はラセミ体ではなく光学活性体で提供しようと多くの研究者が日々努力しています）
- ③ 原料は枯渇性資源ではなく再生可能な資源から得る。
- ④ 途中の修飾反応はできるだけ避ける。
- ⑤ できる限り触媒反応を目指す。

※補足説明

サリドマイドの化学構造（図1）には、(R)-エナンチオマーと(S)-エナンチオマーの2つの光学活性体が存在し、当時サリドマイドは(R)-エナンチオマーと(S)-エナンチオマーの等量混合物（ラセミ体）で使用されたために悲劇的薬害が引き起こされました。その後、(S)-エナンチオマーに催奇形性があることが判明しました。医薬品には、他にもサリドマイドのように(R)-エナンチオマーと(S)-エナンチオマーが存在するものがあります。サリドマイド事件のような薬害を二度と引き起こさないように医薬品はラセミ体ではなく光学活性体で提供しなければと世界中で各種の不斉合成法が開発されました。

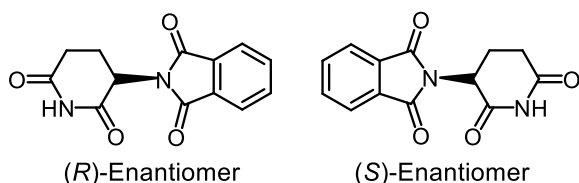


図1 サリドマイドの化学構造式

3. 酵素制御法による生理活性物質のグリーンサステナブルケミストリー製造法の開発

私は、上記2.①から2.⑤に記載しましたグリーンサステナブルケミストリーを満足できる方法

論を模索した結果、遺伝子組み換え技術を全く使わない「伝統的バイオテクノロジー」を母体とし植物および植物培養細胞に存在する酵素に着目し、酵素の特性を最大限に生かす方法論を開発しました。酵素を用いることで上記2.①から2.⑤まで対応可能であり、特に私が取り組んだのは2.④のできるだけ修飾反応は避ける方法論、つまり何工程もの合成ステップを必要とせず、一段階で原料から目的物を100%合成できる夢のサステナブル合成法を目指しました。その成功例をいくつか述べたいと思います。

4. ラセミアルコールから光学活性アルコールへの完全変換

上述したように2.②の医薬品は、ラセミ体ではなく光学活性体で提供する不斉合成法が求められます。最近ではスタップ細胞で話題になった当時の理化学研究所長の野依良治先生が不斉合成法で2001年にノーベル賞を受賞されました。

野依先生はじめ多くの不斉合成法で使われているのは金属錯体触媒ですが、私は酵素反応に着目しました。私が酵素として使用した日々草培養細胞にラセミアルコールを加えるだけのシンプル反応系で、光学活性アルコールへと完全に変換する夢の不斉酵素反応に成功しました。本反応の機構は、原料のラセミ体〔光学活性(S)体と光学活性(R)体の等量混合物〕のうち、(S)体が迅速に酸化されケトン体(2)が生成されるが、単離されることなく直ちに(R)体へと不斉還元される。一方、(R)体は酸化反応に対し安定であるため、全てのラセミ体が光学活性(R)体へと完全変換したグリーンサステナブルケミストリーに対応した画期的不斉反応が誕生しました（図2）。

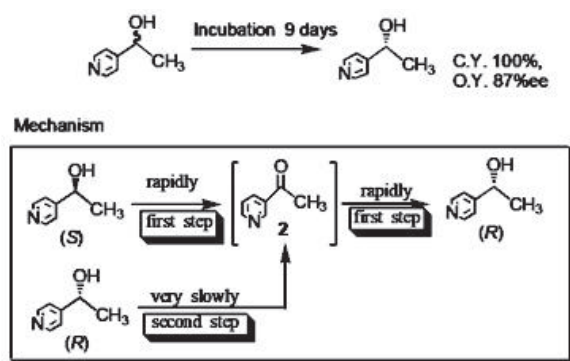


図2 日々草培養細胞を用いた不斉酵素反応

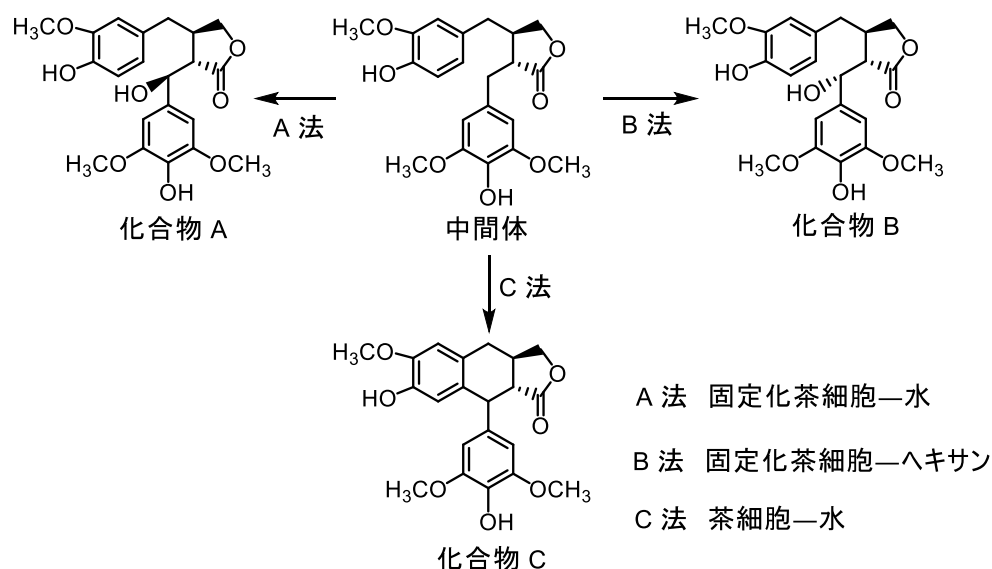


図3 茶細胞を用いた抗がん剤エトポシド合成法

5. お茶で抗ガン剤が合成できる

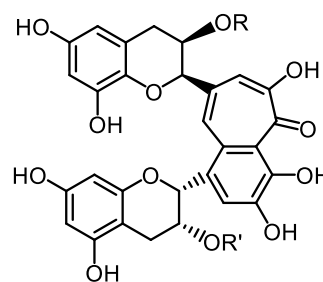
エトポシドは世界中で使われている白血病、肺ガン、肝臓ガンに有効な植物由来抗ガン剤です。エトポシドの合成法は *Podophyllum peltatum* の樹木を伐採し樹木中に存在するポドフィロトキシンを抽出した後、化学変換しますが、近年の世界的森林保護の高揚により新規合成法が望まれました。

私は図3に示す中間体を化学的に合成し、化合物A、B、Cの作り分けに成功しました。ペルオキシダーゼ活性に富んだ固定化茶培養細胞を水系、有機溶媒であるヘキサン系、または茶培養細胞を水系で反応させるなど、反応方法を変えることにより化合物A、B、Cの選択的製造法に成功しました。本来は化合物A、B、Cの合成では出発原料が異なるため、各種の合成経路により化合物A、B、Cを合成しなければなりません。しかしながら中間体さえ合成できれば酵素反応により選択的に化合物A、B、Cを合成することに成功しました。上述した2.④のできるだけ修飾反応は避ける、つまり何工程もの合成ステップを必要とせず、一段階で中間体から化合物A、B、Cを選択的に100%合成できる夢のサステイナブル合成法の成功例となります。

6. 茶葉から紅茶テアフラビンの超高効率・高選択的生産法 (バイオプロセス生産法)

紅茶に含まれる赤い色素である紅茶テアフラ

ビン (TF、TF3G、TF3'G、TFDG) (図4) は紅茶中に僅かしか含まれていません。その機能性 (抗腫瘍活性、抗ウイルス活性、抗菌性、抗酸化活性、血糖値上昇抑制作用、体重増加抑制、内臓脂肪沈着抑制、血小板凝集阻害活性、抗発ガンプロモーション活性など) は緑茶カテキンを上回るともいわれスーパーカテキンと呼ばれています。しかしながら、これまでは経済性に優れた効率的合成法の報告はありませんでした。さらに茶葉の種類によっては従来の紅茶製法では製造段階で成分が消失することがあります。



RR'		
HH	Theaflavin (TF)	: 0.08 %
GH	Theaflavin 3-O-gallate (TF3G)	: 0.3 %
HG	Theaflavin 3'-O-gallate (TF3'G)	: 0.2 %
GG	Theaflavin 3,3'-di-O-gallate (TFDG)	: 0.4 %

図4 紅茶テアフラビンの構造式

例えば花粉症対策で有名な^{べにふうき}紅風貴のメチル化カテキンは従来の紅茶製法では消失します (表1 A法)。

表1 メチル化カテキン含有紅風貴を用いた成分選択的発酵法

	メチル化カテキン	テアフラビン類	酵 素
A 紅茶製法 (従来法)	消失	TF、TF3G、TF3'G、TFDG	ポリフェノール オキシダーゼ
B 発酵茶飲料 (竹元法)	○	TF	ペルオキシダーゼ
C 発酵茶飲料 (竹元法)	消失	TF、TF3G、TF3'G、TFDG	ポリフェノール オキシダーゼ
D パン発酵法 (竹元法)	○	TF	茶葉酵素全体
E パン発酵法 (竹元法)	○	TF、TF3G、TF3'G、TFDG	茶葉酵素全体

そこで私は表1に示すB法、C法、D法、E法を開発し特許として査定されました。B法、C法、D法、E法の特徴は同一の紅風貴^{べにふうき}の茶葉を使いながら発酵茶飲料製法またはパン発酵法を用いることにより、茶成分を選択的に製造できる点が特徴となります。これらの方法は、上記グリーンケミストリーの2. ①から2. ⑤を全て満足する製法であります。パン発酵法D・Eの場合、通常のパン発酵の原料（小麦粉、パン酵母、砂糖、塩等）に採取した生の茶葉または冷凍茶葉を加えるだけの通常のパン発酵と同じです。しかしながら茶葉を加えるだけで発酵中に、①茶葉中の緑茶カテキンを紅茶テアフラビンに生成、②小麦粉のタンパク質をアミノ酸に分解、③ギャバロン生産など、小麦粉に茶葉を加えるだけでパン発酵中に機能性成分や栄養成分を産生させる食品製造法です。本食品製造法ではメチル化カテキン、TF生成以外に原料となる小麦粉の加水分解反応も進行しアミノ酸が豊富で、必須アミノ酸リジン生成、旨味のグルタミン酸、疲労回復に重要な各種アミノ酸、γ-アミノ酪酸の生成量を格段に増加させました。この製造法で開発した飲料、パンや麺類を用いた

機能性検証では、動物実験またはヒト試験において生活習慣病対策（血糖値上昇抑制効果、体重増加抑制効果、抗ストレス効果、作業能率上昇効果）に非常に有効であることを統計学的に見いだしました。小麦粉に茶葉を加えるだけでパン発酵中に機能性成分や栄養成分を産生させるまさしくグリーンサステイナブル食品製造法です。

7. 最後に

以上、私は植物中の酵素を用いることによりグリーンサステイナブルに対応した医薬品製造法及び機能性成分を生成させる食品製造法に成功しました。さらにこれらの製造法はエコ型である点も評価できると思います。未来はどんなグリーンサステイナブルに対応した医薬品製造法や食品製造法が誕生するのでしょうか。私が考える未来は、肉類、魚貝類、野菜、果物、穀物等の組み合わせにより体内で疾病、ウイルス等に打ち勝てる機能性成分を代謝していく、つまり食べながら健康管理ができる。コロナ禍だからこそ、もう一度、原点に立ち返って縄文時代の暮らしから振り返ってみるのもよいのではないのでしょうか。

<プロフィール>

略歴：1977年静岡県立静岡薬科大学卒、1979年静岡県立静岡薬科大学助手、1986年薬学博士（静岡薬科大学論博第134号）、1994年カナダ・ブリティッシュコロンビア大学客員研究員、2001年静岡県立大学薬学部講師、2011年静岡県立大学薬学部准教授、2011年奥羽大学薬学部教授、静岡県立大学薬学部客員教授

資格：1977年薬剤師、1977年臨床検査技師