

理化学研究所 ニュース

No. 103

March 1989

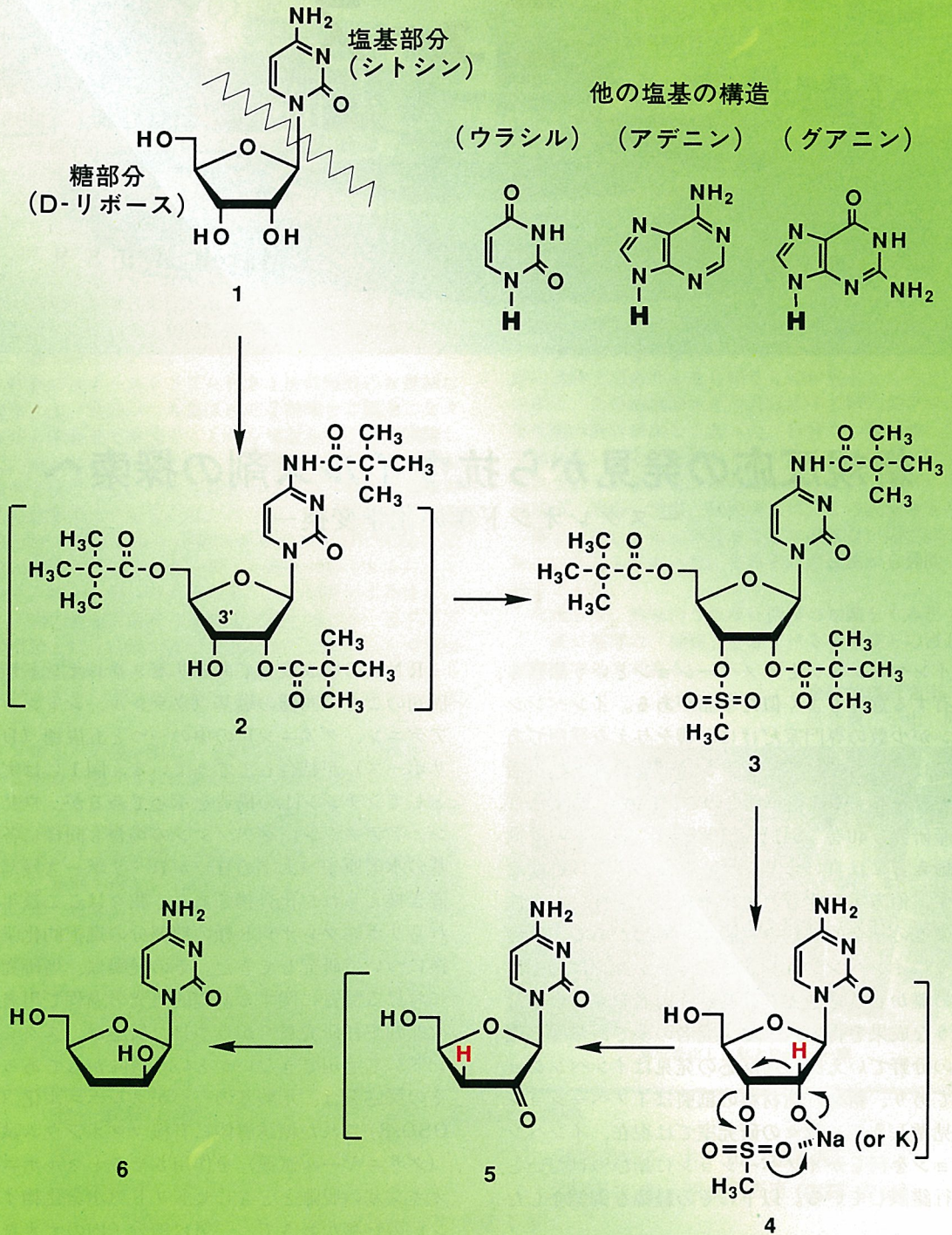
新規反応の発見から抗ウイルス剤の探索へ

—ヌクレオシド類の化学変換—

インベンションとイノベーションという語感も、含有する意味もよく似た単語がある。インベンションが少数の専門家だけに影響を与える発明であるのに対し、イノベーションは一般の人々の生活に影響を与える技術革新とのことである(黒川兼行、生産研究 40巻 541頁、1988年)。専門家の評価に耐えるには真にオリジナルなものでなければならず、他方実用化されるためには経済性、安全性等多くの社会的制約を克服する必要がある。このようにインベンションとイノベーションは全く異質の難かしさを抱えているが、両者を兼ね合せたような成果を得ることは研究者の夢であろう。化学の分野でいえば、新反応の発見はインベンションであり、新薬、新材料の創製はイノベーションと見做しうる。我々の研究室では現在、インベンションを何とかイノベーションに結びつけたいと試行錯誤している。以下にその経緯を御紹介したい。

RNAの構成成分であるリボヌクレオシド類は周知のごとく四種の塩基(ウラシル、シトシン、アデニン、グアニン)の中の一つと五炭糖(D-リボース)が結合してできている。図1には実例としてシチジン(1)の構造を示してあるが、ウリジン、アデノシン、グアノシンの場合も同様に各塩基の水素原子(太字のH)がD-リボース残基で置き換えられた化合物である。我々はここ数年これらリボヌクレオシド類の糖部分の選択的変換について研究してきた。その発端は、当研究室における糖質に関する基礎的研究の過程で川名政次郎副主任研究員らがみつけた反応が、ヌクレオシドにも適用できないかという興味からであった。その反応とは、水酸基の一つがスルホン化($-OSO_2R$)された糖誘導体に有機マグネシウム試薬(グリニヤール試薬)を作用させるとスルホンオキシ基の脱離とともにヒドリド(水素化物イオン)の転移がおきて、一気に糖分子内のデオキシ化とケトン形成が達成できるというものであった。

(図1)



通常、このような変換を行うためには多段階の反応を必要とする。

さて、ヌクレオシドへこの反応を適用しようとする場合に遭遇する問題点は(i)塩基の結合によって糖部分の選択的保護に用いる保護基の種類が限定される、(ii)糖部分の反応に際して塩基中の官能基が関与して反応を妨害する恐れがある等である。ヒドリド転位反応に先立って、糖部分の下向きの水酸基(2',3'位)の片方を選択的にスルホニル化する必要があり、スルホニル化された位置は転位反応がうまく進行すればデオキシ化されることになる。このような選択的スルホニル化を効率よく行うことはなかなかむずかしく、特に3'位に関しては困難であった。図1には、その困難な3'位水酸基のスルホニル化に対して我々がとった方法を示してある。まず東工大、石戸教授らが最近開発した立体的に嵩高い試薬を用いるヌクレオシドの選択的保護法を利用して、1から2のように3'位の水酸基のみが遊離な誘導体を調製し、2は単離することなく直ちにスルホニル化試薬と反応させて目的とする3'のみがメタンスルホニル化された化合物3を収率よく合成することができた。1以外の三つのヌクレオシド、ウリジン、アデノシン、グアノシンについても基本的には同様な操作で3に対応する誘導体へ変換することができる。前述したように糖誘導体のヒドリド転位反応を最初に見出した際に用いた試薬は有機マグネシウム化合物であったが、ヌクレオシド誘導体で種々検討の結果、単純なアルカリでも効率よく反応が進み、しかも心配していたヌクレオシド塩基部分による反応の妨害もないことが明らかとなった。すなわち3を水酸化カリウムと処理すると、アルカリに弱い嵩高い保護基が先に脱離し4を生じ、ついで図中に示すようなヒドリド転位反応がおこり5に変換することが色々な点から証明できた。このようにしてヌクレオシドに於てもデオキシ化とケトン形成を同時に達成することができたが、5はあまり安定な化合物でなく単離するのにやや不便であったのでさらにケトン還元してアルコール体に変えることにした。そこで3をメタールに溶かし水酸化カリウムとともに還元剤(水素化ホウ素

ナトリウム)を加え室温で反応させたところ6が好収量で得られた。6は1と比べると2'位の水酸基の向きが逆で、3'位水酸基が脱離して水素で置きかわったデオキシ構造をもつ変形ヌクレオシドであるが、天然ヌクレオシドである1から実質的にはわずかに2工程の反応で得られることになった。他の三つのリボヌクレオシドも同様な操作で6のような形に変換できた。リボヌクレオシドからの通算収率は40~60%である。

さて、6のようなデオキシヌクレオシド類が簡単に合成できる事になれば、次にその利用へと目が向くのは当然である。医薬品としての変形ヌクレオシドの開発研究は長い歴史があり、たとえば制がん剤としてのara-Cや抗ウイルス剤としてのara-A(図2)などは以前からよく知られている。また最近世界的に問題となっているエイズはレトロウイルスによってひきおこされるもので、現在唯一のエイズ薬ともいえるAZTもヌクレオシド誘導体である。AZTの糖部分には一つだけ水酸基が残っているが、この水酸基はこの種の薬剤の作用機作から考えて必須のものとしてされている。AZTと同様にエイズ治療に有効で現在臨床試験が行われているものにDDCやDDAがあり、この簡便な合成法の開発も必要とされている。そこで我々の変形ヌクレオシド(6など)活用の第一歩としてDDCやDDAを合成することにした。6は不飽和誘導体7を経て通算収率41%でDDCへ変換することができた。また6のアデノシンアナログからも同様にしてDDAの合成を行った。

さて理研は加速器から遺伝子操作まで広い学問領域をカバーしているのが特色である。我々はある時その中の一つ微生物制御研究室(山口勇主任研究員)が植物ウイルスを研究課題の一つにしていることに気付いた。植物ウイルスのほとんどがRNAウイルスであるという事は聞きかじっていたので、RNAウイルスの一つであるエイズウイルスに効果のありそうな化学構造は植物ウイルスにも有効であるかもしれないと短絡した。そこで早速図1の反応生成物6およびウラシル、アデニン、グアニンアナログについて山口主任にアッセイを依

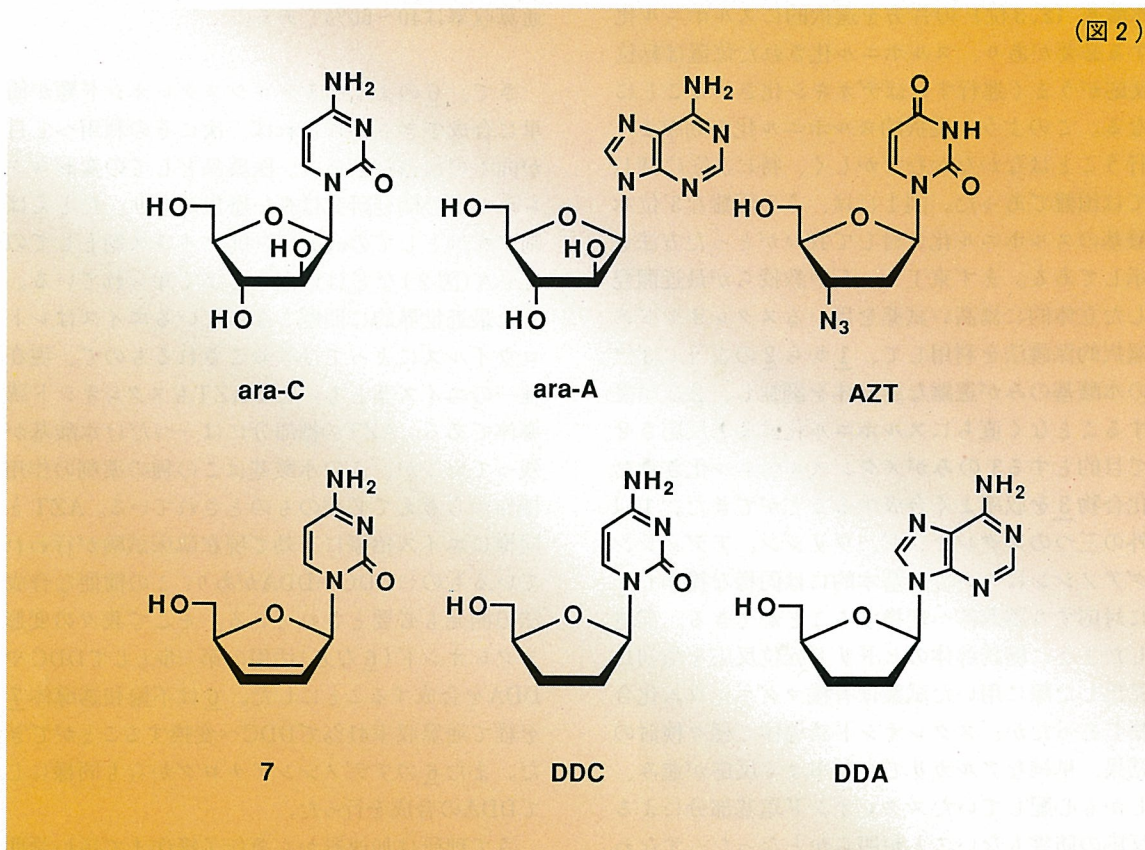
頼した。予備的なテストの結果、6とそのアデニンアナログが100~200ppmの濃度でトマトを宿主植物としたタバコモザイクウイルスに対し予防効果のみならず治療効果も示すようだとのことであった。

我国の農作物の植物ウイルスによる年間被害額は800億円とも言われているが、二三の予防薬が

あるのみで本格的な治療薬は皆無である。今後、6とそのアデニンアナログをリード化合物として、実用にたる抗ウイルス剤の合成的探索をつづけたと考えている。

生物有機化学研究室
主任研究員 葛原弘美

(図2)



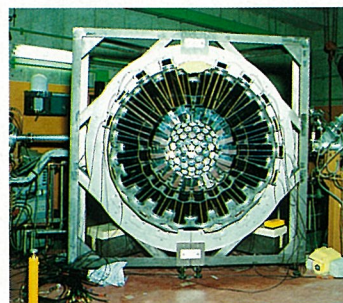
スポットニュース

核反応実験用検出器クリスタルボールの開発

リングサイクロトロンによる研究が活発に行われているが、このたび重イオン核反応実験用として、陽子、 α 粒子、 γ 線を全立体角でキャッチできるクリスタルボール(4 π カウンタ)を開発した。

これは、150個の六角柱フッ化バリウムと12個の五角柱フッ化バリウムで構成し、反応部の球の中心から結晶面の距離が15.5cm、全体は等身大の大きさである。

近い将来、これにより核融合反応過程や高励起・高密度状態が解明されるものと期待される。



科学技術週間行事のご案内

理研一般公開

和光本所

日時：4月19日(火)午前10時～午後4時
講演「分子デバイスの未来像」雀部主任研究員
映画「よりミクロな世界へ—日本の先端技術」

ライフサイエンス筑波研究センター

日時：4月20日(木)午前10時～午後4時

研究室・施設の公開と実演や展示、また技術相談も行いますので、皆様のおいでをお待ちしています。

(☎0484-62-1111 内線2243)

科学技術いろいろ展

(Technology Japan'89と同時開催)

日時：4月11(火)～4月14(金)
午前10時～午後4時30分

会場：東京国際見本市会場(晴海)

入場料：1,500円

FAを中心とした生産ネットワーク部門と先端技術開発部門の出展を中心として(去年は300社以上)、一角には科学技術庁関係の研究機関から研究成果が展示されます。

理研コーナーでは19点の研究成果を展示します。

(☎0484-62-1111 内線2744)

理研の特許(昭和63年10月～11月公開)

公開番号	名 称	発明者名	要 約
63-245681	プラスミドベクター	山口 勇 ほか4名	【目的】 アンピシリン耐性及び特定のbsr構造遺伝子を有するプラスミドで広範囲の生物種に対して有効な薬剤耐性マーカーとなり得るベクタープラスミドである。
63-255292	抗生物質R K-16及びその製造法	磯野 清 ほか2名	【新規物質】 【用途】 農薬用抗生物質。植物病原性の糸状菌に対し、生育阻害作用を示す。
63-259465	細胞位置検出装置	粕谷 敬宏 ほか4名	【目的】 細胞の輪郭特徴画像から細胞輪郭を最も多く含む画像を切出し、この切出した画像に基づいて細胞の位置を判定することにより細胞監視作業を自動化する。
63-263411	光学的距離検出装置	出澤 正徳	【目的】 観測用の結像光学系に鏡を用いて、光ビーム投射により生成された輝点からの光線が結像用鏡に対して輝点と同一側に結像するように構成することにより、光学系の小型化を可能にする。

理研シンポジウム(4、5月分)

テ - マ

酸化物高温超伝導体の将来展望

担当研究室

マイクロ波物理研

開催日

5月12日(金)



オーストリアの友人の話

彼はリンツ大学の先生Benkaさん、45才です。1年間の理研滞在中にPhysical Rev. Lettersを2つ出したほどの原子衝突分野での優秀な研究者です。

最初に会った時は、彫りの深いやせぎすの体格から「やさ男」という印象を持ったものだが、議論になると目をギラギラさせて人の言うことを妨害してまで自分の主張を述べる。最初はさからってやりあったが、彼の言葉の洪水におぼれ負けてしまうことが多く、しょんぼりしていると何だかんだといつてなぐさめに来る一面も持っていた。

昨秋にはオーストリアに行き1ヶ月間彼のお世話になり、土、日はいつも奥さんの手料理をご馳走になりながら深夜まで高遠なことから卑近なことまで議論した。彼にはタブーというものが無く、どんな問題でも掘り下げていく。二人で顔を見ながら「我々は何故専門の話あまりしないのだろうか」と不思議に思ったのだが、彼によると「科学は共通のものだが他は東洋と西洋で異なり、したがって興味がわくからだ」という。印象に残ったテーマを二、三紹介してみます。

「親の遺産」は末っ子が受け継ぐのがオーストリアの慣習という。親がまだ元気なうちに成人した子供は、他の農家の作男になったり、婿になったりしてしまうのだそうだ。これには私もほんとにびっくりしてしまった。

「禅宗への強い関心」を彼は持っており、瞑想へのあこがれが強くこれは集中力をつけるのに良いのだと信じている。彼の話によるとロスオリンピックの柔道で金メダルを獲ったオーストリア選手の座右の書は吉川英治の「宮本武蔵」であり「武蔵と同じ心境にあることで勝利を得た」と言ったそうだ。彼自身も「武蔵の心境」は非常に気に入っているようであるが、講談じゃあるまいし、本気にこんなことを考えている大人が日本にいるだろうか。

「哲学への強い興味」を持ちオーストリアの有名な哲学者の名前を何人かいわれ全然知らないと言うと、彼はまじまじと私の顔を見て哲学書を読まないのかと

いう。自慢じゃないが、大学時代からこのかた哲学書なんてほとんど読まないから、負け惜しみに「哲学をやると仕事を進めるのに役立つか」と聞くと、「心を自由に開いておくことができる、何かに囚われないで考察できる」という。私も今後は哲学書でも読むことにするか。

こんな彼に「あなたは禅に興味を持ち、哲学書を読み、ウィークデーにはあまり肉を食せず、昼食後はジョギングで野山をかけめぐる。5時にはさっさと家に帰り、奥さんの手伝いをする。女性のヌードなど見る必要がないというし、まるで修業僧だな」と言うと彼は少々自慢そうな顔をした。しかし即座に奥さんが「NO」、彼もしどろもどろに「ヌードが嫌いとは言っていない」と修正し、三人で大笑いをしてしまった。

日本に帰る前日、チェコとの国境付近のお城を改造した博物館に案内された。エレクトロニクスから紀元前の遺跡までありとあらゆるものが展示してある。その中に、この地域のユダヤ人収容所で何人殺されたか年代順の統計が出してあった。自分らの親が犯したかも知れないことも、厳しく見つめている彼等の態度に圧倒されてしまった。彼の家へ帰って、三人の共通の結論は、風俗、習慣、伝統等には、どの民族のものが一番よいなどおしつけることは出来ないのではないかということであった。それぞれの民族が自発的に決めることだ。

今後とも、興味のつきない西洋の知識をくみ出すべく、彼に東洋の「神秘」をさずけるべく彼との漫談を続けるつもりである。

金属物理研究室
研究員 小山 昭雄



富士登山した私とBenka一家

理化学研究所ニュース No. 103, March 1989

発行日・平成元年3月31日

編集発行・理化学研究所

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話 (0484) 62-1111 (代表)

編集責任者・佐田 登志夫

問合せ先・開発調査室(内線 2744)