

東工大は 抗ウイルス薬アラセナの発祥の地です

ビタミン B<sub>2</sub> からウルソへと続く伝統が 更にアラセナへ繋がった

長い間ウイルスに効く薬はできないだろうと考えられていた。この壁を打ち破る画期的な薬（アシクロビル、DNA合成酵素の阻害剤）が1974年に米国の製薬会社で開発され、1988年にノーベル賞に輝いた。本学のビタミン研でも抗ウイルス薬の開発を可能にする画期的な有機合成反応が開発されていたと知って調べてみた。



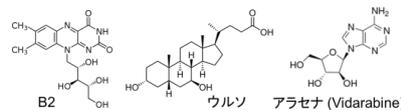
抗ヘルペス薬

最近話題のタミフルのお陰で、抗ウイルス薬は子供たちの会話にも登場するほど有名になっている。ここで紹介する抗ウイルス薬アラセナ（9-β-D-アラビノフラノシルアデニン；ara-A）は、アシクロビルと似た働きをし、ヘルペスウイルスの増殖を抑えるが、タミフル（シアル酸類似体）とは作用機構が異なるためにインフルエンザウイルスには効かない。タミフルが、インフルエンザの特効薬として、世に出たのはちょうど世紀の変わり目の2000年前後だったのに比べ、ここで紹介する「東工大 & 味の素版」抗ウイルス薬アラセナが生まれたのは1984年で、抗ウイルス薬の草分けの一つだった。30年たった今も盛んに処方されている。

稀にみる理想的な結果

1960年代後半にara-A（図1の③）が抗ウイルス薬になる可能性が示されたが<sup>1,2)</sup>、生命に欠かせないリボヌクレオシドの一種であるアデノシン（図1の④）の水酸基（OH）の向きを1ヶ所だけ反対方向に変えたのがara-Aである。これを工業的規模で合成することは、当時の科学技術では、常識的に不可能だった。実際、ノーベル賞を取ったク

ループも、ara-Aに触発されたが合成したのはより簡単な誘導体ばかりで、その中に幸運にもアシクロビルが含まれていた。我が東工大グループは、常識にとらわれず、この水酸基の“向き変え”に成功した<sup>3)</sup>。図1に示すように、混ぜて熱をかけるだけで欲しいものを手に入れたのだから素晴らしい。しかも高収率で副産物はほとんど生成しないという理想的な結果だった。ホスゲン（神経毒）を使わないで、安定な炭酸エチレンを用いて環状炭酸エステルを交換を実現した点でも画期的だった。思わず「オーイ、いっちゃったよ！」と叫んだそうだ。この反応が生まれた場所も特筆に値する。その場所はビタミンB<sub>2</sub>の合成で世界的に有名になっており、ビタミン研と呼ばれていた。ビタミンB<sub>2</sub>の合成が優れた若手を惹きつけ、抗ウイルス薬の開発につながる研究の基礎を築いたという意味で、科学研究における伝統と名声の大切さを物語っている。



ビタミン研の伝統

この物語の中心人物である石戸良治は薬学を勉強した後、ビタミンB<sub>2</sub>合成のリーダーだった佐藤徹雄（1908～1968）の門をたたいた（研究生；1956）。「君はヌクレオシドをやりたまえ」という佐藤の一言で方向は決まったが、何をどうすればいいかは暗中模索だった。そんな時に参考になったのが、佐藤の片腕としてビタミンB<sub>2</sub>合成に取り組んだ渡部憲治（1951年没、32歳）や、ビタミンB<sub>2</sub>の次に佐藤研究室が取り組

んだ「熊胆<sup>くまのい</sup>」の薬効成分<sup>4)</sup>（ウルソ）の合成と工業化の際に中心的な役割を果たした金沢定一（2006年没、81歳）らの実験に対する真摯な姿だった。彼らの活躍は語り草になっていた。こうしたビタミン研の雰囲気は石戸を薬剤師から科学者へと変身させていった。

鍵となった 炭酸エステルを用いる合成研究

石戸が、佐藤の助言もあって、ヌクレオシドに関する研究に着手して間もなくのことだった。リボヌクレオシドの一種であるウリジンを炭酸エチレンと加熱・溶融すると、他のポリヒドロキシ化合物と同様、いとも簡単に環状炭酸エステルの交換反応が起こり、更に幸いなことには、炭酸ガスの副生を伴って分子内環化反応までが起こり、水酸基の向きが反対の anhydro-ara-U だけが得られることを見つけた<sup>3)</sup>。これを酸加水分解すれば、容易に ara-U が得られる（図1の第1ステップ）。炭酸エチレンは安価で、しかも反応も収率よく進行する。工業化には理想的な方法だ。これに目を付けた「味の素」は、生体触媒といわれる酵素を利用して ara-U の糖部をそのまま核酸塩基アデニンに転移（グリコシル基転移）させ、抗ウイルス作用を有する ara-A の合成に成功している<sup>5)</sup>。安価な試薬、合成過程の単純さ、及び収率の良さから、30年を経た今もヘルペスウイルス（DNAウイルス）によって引き起こされる口内炎等の治療に欠かせない薬として広く使われている。水酸基（OH）の向きが1ヶ所異なるだけで、これだけ有効な薬になることも驚きだが、通常の有機化学反応と違って、反応部位以外の官能

基に保護基を予め導入することなく、しかも当時常套手段となっていた毒ガス・ホスゲンを使わず、環状炭酸エステルの交換反応を軸に anhydro-ara-U の合成を実現し、水酸基の向きを変えることに成功した実験も見事というしかない。

### ポロネーズ



石戸はショパン音楽の愛好家だ。ショパンといえば「英雄ポロネーズ」を思い浮かべる人も多いだろう。ポーランドが生んだ天才音楽家で、よく「ピアノの詩人」と評される。祖国の民謡のリズム（ポロネーズ）を取り入れて作られたのがかの名曲「英雄ポロネーズ」だ。ビタミン B<sub>2</sub> や肝機能改善薬ウルソの研究の延長線上で、それらに共通な基調（リズム）を精神的支えにして生み出された抗ウイルス薬 ara-A（商品名：アラセナ A, アラセナ S）は、まさしく「東工大のポロネーズ」といえよう。口内炎や帯状疱疹でアラセナの世話になったら東工大を思い出し、宣伝して頂きたい。

### 執念の発見



第二ステップは、酵素の力を借りて ara-U の糖部をアデニン (A) に転移させる反応である。こういうと簡単そうであるが、実際には苦勞の末によく実現し、「執念の発見物語」として語り継がれている<sup>6)</sup>。味の素では、化学合成グループが、第一ステップは石戸らの反応を使うことにし、第二ステップの戦略を練っていた。ちょうどそこへ、核酸醣酵グループが入ってきて、微生物の持つ酵素で何とかしようということになった。化学合成グループが供給してくれる ara-U (図1の②) とアデニンを原料とし、核酸醣酵グループが ara-U の糖部を A に転移させ、ara-A (図1の③) を産生してくれる微生物を探すのだが、なかなか見つからない。どうも反応系にせっかく加えたアデニンが脱アミノ化されたヒポキサンチン(Hx)しかできていないようだ。一年以上も悪戦苦闘していた。

ある朝、反応槽から湯気が出ているのを見て担当者は驚いた。普通の酵素は熱に弱いので、反応槽は 30℃ にセット

してある。サーモスタットが故障し、温度が 60℃ にも上昇してしまっていたのだ。事故にならなくてよかったと胸をなでおろしながら、サンプルを捨てようとして、結晶が出ていることに気付いた。分析してみると、なんと ara-Hx (ara-ヒポキサンチン) ではないか。それならば、酵素反応としては非常識だが最初から高温でやってみよう。こうして、ara-U の糖部を A に転移させる微生物が見つかった。この微生物に含まれるグリコシル基転移酵素は 60℃ で安定だが、アデニンを分解する酵素（デアミナーゼ）は熱に弱く、60℃ で失活することが判り、第二ステップも温度を上げるによりクリアできた。当然、この酵素反応も可逆であるが、ara-A の優れた結晶性が幸いして、反応が圧倒的に右向きに進むことも確認された。第一、第二の両ステップ共に簡単に収率がよく、今も工業的スケールで合成され、抗ウイルス薬として無くてはならない存在となっている。特に、アシクロビルが効かないヘルペス性脳炎の治療には欠かせない。産学共同の見事な成果といえよう。

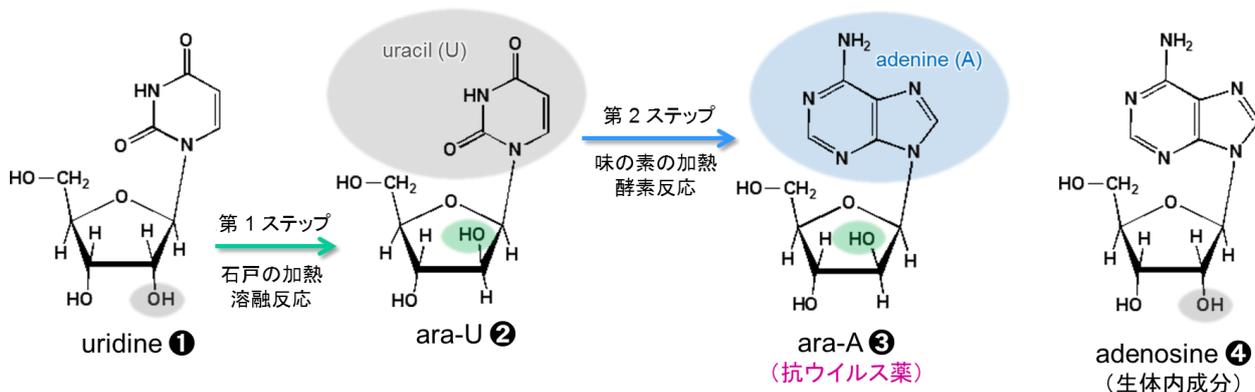


図1. アラセナ(ara-A)の構造と合成過程

### 参考文献

1) de Rudder J, Privat de Garilhe M. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **5**, 578–584 (1965).  
 2) Miller FA et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **8**, 136–147 (1968).  
 3) Komura H, Yoshino T, Ishido Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 550–553 (1973).  
 4) 橋本 弘信 “小粒でピリリ東工大

の発明品ウルソ” 東工大クロニクル No. 349, 4–5 (2000).  
 5) Utagawa T et al. *FEBS Lett.* **109**, 261–263 (1980).  
 6) 井澤 邦輔 “執念の発見物語” 医薬品のプロセス化学 (第2版), 化学同人, 62 頁 (2012).

アラセナ = ビダラビン (Vidarabine)  
 アシクロビル = ゾビラックス