



私たちの研究室

高橋 秀依 研究室

薬学部 薬学科 教授

たかはし ひでよ
高橋 秀依 先生



高橋研メンバー（研究室旅行）

病気から人を救う薬剤の開発に 軸不斉の研究で取り組む

同一の分子式で表される分子には、原子の結合順が異なることで別の分子になる構造異性体や、原子の結合順序は一緒でも空間配置が異なる立体異性体がある。立体異性体の中には、分子に対象面や対象中心がない「不斉」と呼ばれるものが含まれる。不斉な分子には、右手と左手のような互いに鏡像の関係となる鏡像異性体が存在する。一般に、L-アラニンとD-アラニンのように、不斉中心を持つものが不斉な分子としてよく知られている。一方で、あまり知られてはいないが、不斉中心がなくても不斉になる場合があり、その一つが軸不斉である。この軸不斉が、創薬化学に取り組む薬学部薬学科 高橋秀依研究室の主要な研究テーマだ。

軸不斉で性質の異なる分子が存在する

「2つの平面構造が単結合でつながっている分子では、結合する軸が自由回転するが、それぞれの平面に立体的にかさ高い置換基があると、結合軸の回転が妨げられて、鏡像異性体が生じる」これが軸不斉だと、高橋先生は説明する。

軸不斉の研究では、分子の立体構造を把握することが必要になる。コンピュータの3次元モデルを画面上で動かす方法もあるが、高橋先生の場合「HGS分子構造模型」という立体化学キットの使用が、研究に欠かせないという。「HGS分子構造模型」は、手元で原子の模型を繋げていくことで、分子の立体的な構造を再現することができる。

「これは日本が世界に誇れる唯一無二の製品。これ無しでは軸不斉の分子構造の感覚を掴むことは難し

い」（高橋先生）

以前「HGS分子構造模型」を作成していた町工場が廃業し、ハーバード大など世界中で愛用する多くの科学者が不自由したことがあるが、高橋先生などの提案協力で、現在は別の会社から再発売されている。

医薬品に使用される分子には、軸不斉が潜在するものが多数存在するはずだが、未だ確認されていないものも多い。

「医薬品にはアミドと呼ばれる構造が含まれるものが多いが、アミドは平面性があって、これがベンゼン環と結びついている分子では軸不斉が生じる可能性がある。まだ、発見されていない軸不斉が隠れているはずだ」（高橋先生）

軸不斉をもつ医薬品では、一方は期待通りの薬効があっても、その鏡像にあたるもう一方はまったく効果がなかったり、効果が著しく低かったりするケースが多い。また、どちらが効くかわかっていないものも多い。この場合、それぞれの鏡像異性体の効果を検証し、有効性の高い方を新しい薬として開発すれば病気の治療に役立つ。

抗不安薬や睡眠薬の成分となるベンゾジアゼピン類は、化学構造式では軸不斉があるかどうかわからない。しかし、ベンゾジアゼピン類にX線を当てて結晶構造を解析することで軸不斉があることが判明し、それぞれの鏡像異性体の効果を調べた結果、一方が他方より効果が高いことがわかった。効果の高い方を選択的につくることができれば、より効果的な抗不安薬や睡眠薬になる。



左が田村純菜さん、右が新井椋介さん

依存性の高い鎮痛薬による中毒を軸不斉でおさえる

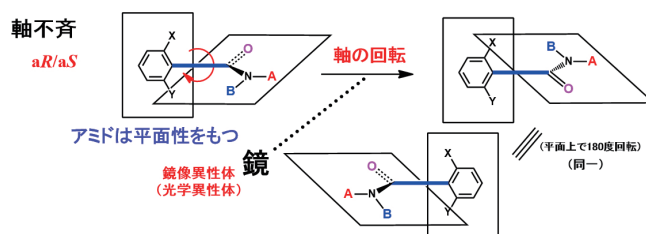
軸不斉の活用は、社会問題の解決にもつながる。

現在、トランプ大統領はメキシコからの入国を制限しようとしているが、その理由の一つがメキシコから米国に流入している鎮痛薬フェンタニルの存在だ。フェンタニルにはモルヒネよりも強力な鎮痛効果があるが、中毒性も非常に高い。米国では毎年10万人以上がフェンタニル中毒で死亡しており、これは米国内の交通事故死亡者の数を超え、「オピオイド（鎮痛剤）クライシス」と呼ばれている。日本では強い鎮痛薬の取り扱いは厳しく管理されているが、米国ではクリントン政権下で規制が緩和され、一般に入手しやすくなったため被害が拡大した。中毒の治療にはナロキソンというフェンタニルの効果をブロックする薬が使われているが、作用時間が短いなどの欠点がある。

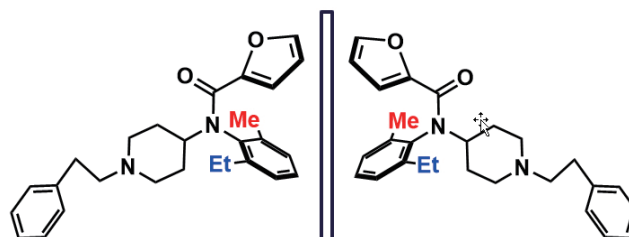
高橋研の研究で、フェンタニルの構造を基に合成された化合物には軸不斉が存在し、一方の鏡像異性体はナロキソンより強くフェンタニルの効果をブロックすることが判明した。この鏡像異性体を投与することで、ナロキソンよりも優れた効果を発揮することが期待される。現在、さらなる活性向上を図る研究を進めており、オピオイドクライシスの解決のため、米国での展開を計画しているところだ。

民間では難しい研究に取り組む

高橋研には学生・院生合わせて21名が在籍する。薬学部には4年制の学科と6年制の学科があり、4年制からは修士に、6年制修了者と修士修了者は博士課程に進学できる。毎年4月に4年制学科と6年制



軸不斉は2つの平面の回転が阻害されて生じる



フェンタニルを基に合成された鏡像異性体

学科からそれぞれ3人程度ずつ学部4年生が研究室に配属される。個々の研究テーマは自主性を重視して選択されるため、バラエティーに富んでいる。薬学部の学生は6年制であれ4年制であれ、研究者志向がとても強い。「皆とても優秀なので、私はサポートに徹している。皆、病気などから人を救いたいという動機を持って薬学部に来ている。私もかつて医師を目指すことを考えたが、良い薬がひとつ開発できたら、目の前の患者だけでなく、膨大な人を救えるという魅力を感じて薬学に進んだ」（高橋先生）

民間では難しい、大学ならではの研究に取り組む学生も多い。

学部6年生の田村純菜さんは、年に数人しか発症例がない希少難病である、メンケス病の治療薬研究に取り組んでいる。メンケス病患児は銅を体内に取り込むことができない。そのため幼少期に亡くなることが多く、国の指定難病となっている。患者数が少なく民間では薬の開発が困難だが、大学では研究開発にトライできる。

修士1年の新井椋介さんは大麻抽出物を識別する呈色試薬の開発に取り組んでいる。大麻から抽出される物質には、リラックス効果やてんかん、アトピー性皮膚炎治療への利用が検討されている安全なものがある。こうした治療薬としての利用を助けるため、成分の純度を目視で確認する、簡便な呈色試薬を開発し、社会実装するのが目標だ。

これら民間の企業では行われない研究が可能なのも高橋研の特色だ。多様な志向の学生たちが集う明るい研究室である。

狐塚 淳（インプレス・デジタル・バリューズ）