

「面白い」が「役に立つ」の源

大阪大学 大学院理学研究科 教授 難波 康祐

私の専門分野は「有機合成化学」です。有機合成化学は様々な化学反応を駆使して必要な有機化合物（分子）を合成することや、欲しい分子を合成するための新しい化学反応を開発することが主な研究内容です。すなわち、分子レベルでの「ものづくり」研究と言えます。有機合成化学の研究は「製鋼」とは余り縁がないようにも思われますが、「ものづくり」というキーワードを通してみると、つくる対象は違っても「ものづくり」にかける想いは同じだと感じています。今回、研究への情熱や楽しさを若手技術者に伝える巻頭言のお話をいただきました。僭越ながら、私のこれまでの研究の経緯と愛知製鋼株式会社様との産学連携研究についてご紹介いたします。若手の技術者の方に何か伝わることがあれば幸いです。

1. 天然物合成

私は大阪市立大学（現大阪公立大学）の大船泰史先生（大阪市立大学名誉教授）の研究室で研究生生活をスタートしました。大船先生が着任される直前の研究室配属だったため、研究室を決める時点では先生の名前は開示されていなかったのですが、有機化学の著名な先生が着任されるという噂を聞き、有機化学が好きだった私は迷わず大船研の門を叩きました。大船研では天然物合成という研究に携わりました。天然物合成とは植物や微生物など天然の生物が生産する多種多様な有機分子（天然物）を試験管とフラスコの中だけで合成するというものです。複雑な化学構造を有する天然有機分子を合成するためには、既存の化学反応の組み合わせのみでは困難であり、様々な新反応や新しい合成方法論を開発していく必要があります。そうして誰も作ったことのない複雑な分子を世界で初めて手にするというのが大きな目標でした。この天然物合成の達成には何年も掛かるのが通常で、私も博士後期課程の2年生の時にようやく天然物に辿り着くことができました。市販の化合物から14回の化学反応（14工程）を行うことでようやく天然物を得ることができました。この合成研究自体はトップジャーナルにも掲載され成功したと言えるのですが、他分野の先生からはこの研究に関する厳しいご意見をいただきました。それは「天然物合成は何の役に立つのか？」ということです。すなわち、長い年月と労力とお金をかけて、ようやく数mg程度の天然物を作る、それって何の意味があるのですか？ということでした。正直なところは、単にものづくりとして「面白い」からやっていただけだったのですが、改めて「社会の役に立つのか？」と問われると学生時代の私には明確な解答は得られませんでした。

2. 恩師との出会い

天然物合成の意義に対する明確な解答は得られないまま、学位を取得後に米国に博士研究員として留学しました。そこで生涯の恩師となるハーバード大学の岸義人先生に師事することになるのですが、ここで先の「問い」に対する一つの解答が得られました。岸先生は非常に複雑な天然物を次々と合成されてきた天然物合成界のスーパースターだったのですが、研究には非常に厳しいことでも有名な先

生でした。次々と研究の指示を出してこられるので、ひたすら実験をする日々でした。夢の中でも実験をしていて、まさに寝ても覚めてもずっと実験をしている感覚でした。世界の第一線で活躍することの厳しさを実感しましたが、研究自体は面白く夢中で実験していました。岸先生とは毎日ディスカッションしましたが、この時の経験は今の自分にとって非常に大きな財産となりました。当時は岸先生の指示をこなすだけで精一杯でしたが、壁にぶつかった時にどう対処すれば良いのか？どのように最適な条件を見つけていけば良いのか？など気が付けば様々なことを岸先生から学んでいました。岸研では Halicondrin B という非常に複雑な天然物の合成研究を行っていました。Halicondrin B は優れた抗がん活性を示すことが知られていましたが、天然から極微量しか得られないため実用化は不可能とされていました。そこで岸研究室では化学合成によってこの天然物を大量に供給することに取り組んでいました。合成に到達することすら困難な複雑天然物を kg スケールで供給するという、誰もが不可能と思った研究テーマでしたが、岸先生は最終的に 60 工程以上の完全化学合成を kg スケールで完成させ、抗がん剤としての実用化を達成されました。この研究に微力ながら携わらせていただき、まさに霧が晴れるような思いをしました。多大な労力をかけてやっと数 mg 程度の量を得るのが天然物合成の本質ではなく、真に力量のある有機合成化学者が取り組めば、超複雑な天然物であっても大量合成を達成し実用化まで持つていけるということを目の当たりにしたのです。この経験を経て、私も研究者として独立した際にはこのような仕事をしてみたいと思うようになりました。

3. 「ムギネ酸」の研究へ

岸研での研究を終えた後、(財) サントリー生物有機科学研究所の연구원として日本に帰国しました。ここで植物の鉄吸収機構を研究されていた村田佳子博士から「難波さん、ムギネ酸ってメチャクチャ高いんやけど合成できない？」と言われたのが、愛知製鋼株式会社様と現在共同開発を行なっている PDMA の始まりでした。ムギネ酸は植物の鉄吸収に関わる天然物ですが、ムギネ酸は市販されておらず、類縁天然物である 2'-デオキシムギネ酸 (DMA) も 1 mg で 46 万円と非常に高価でした。過去の文献に従って DMA を合成してみましたが、100 mg 程度を合成するのがやっとでした。そこで、新たに合成経路の開発を行い、グラムスケールでの供給が可能な効率的合成法を確立しました。この時、DMA を肥料として使えば、植物が鉄欠乏となるアルカリ性不良土壌 (砂漠土壌) でも農業ができるようになるのではないかと考えました。全世界の陸地の 1/3 を占めるアルカリ性不良土壌で農業ができるようになれば、世界から飢餓をなくすことも夢ではありません。まさに自分がやりたかった天然物の実用化研究でした。そこで水耕栽培のイネの培地に合成した DMA と鉄イオンを加えてみたところ、アルカリ性条件下でもイネが正常に生育することを見出しました。DMA がアルカリ性不良土壌での肥料になることを確信したので、あちこちの企業や研究機関に DMA を肥料にする研究を持ち掛けましたが、どこからも全く相手にされませんでした。「1 mg で 46 万円もする化合物を肥料にするなんて無理に決まっているだろう！」というのが一般的というか当たり前の見解でした。また、「水耕栽培ではなく土壌での結果を見せてください」ということもよく言われました。そこで土壌での DMA の効果を評価してくれる植物の専門家を探しましたが、鉄欠乏のモデル植物を作れる研究者が見つからず長らく困っていました。所属はサントリーから、徳島文理大、北大、徳島大へと異動しましたが、研究は停滞したままでした。そんな折、日本農芸化学会から招待講演に呼んでいただいたのでこの話をしたところ、東京大学名誉教授の西澤直子先生が聞いておられ、鈴木基史博士を紹介していただきました。ここから、研究が一気に加速していきます。

4. 実用化に向けて

鈴木博士は実際のアルカリ性不良土壌を使ってイネの栽培試験を行なってくれました。その結果、アルカリ性不良土壌においても DMA の添加に効果があることが明らかになりました。しかしながら、やはり DMA は非常に高価であること、また土壌中わずか 1 日程度で分解してしまうため肥料としては有望ではありませんでした。これは、DMA に含まれる L-アゼチジン-2-カルボン酸というアミノ酸ユニットが非常に高価かつ不安定であることが要因でした。そこで L-アゼチジン-2-カルボン酸を安価かつ安定なアミノ酸に変更した種々の誘導体を私達が合成し、その効果を鈴木博士の研究グループが評価しました。その結果、L-プロリンを用いたプロリン-2'-デオキシムギネ酸 (PDMA) が DMA と同等の植物成長促進活性を有しながらも、土壌で適度な安定性を有することが明らかになりました。また PDMA は DMA のおよそ 1/1000 ~ 1/10000 のコストで合成可能でした。この PDMA の開発研究について鈴木博士を第一著者、私を責任著者として *Nature Communications* 誌に発表したところ、世界的に高い評価を受け *Nature Communications* の Editors' highlight に選出されました。また一般社会からも高い関心を集め、新聞や TV など様々なメディアでも紹介されました。この論文発表の段階では PDMA でも肥料としては高コストでしたが、更なる合成の効率化に愛知製鋼株式会社様と二人三脚で取り組み、今年度ついに kg スケールでの合成が実現されました。実用化が夢ではない段階まで辿り着いたのです。日本に帰国して 2'-デオキシムギネ酸の合成法を開発したのが 2007 年でした。一つの化合物を世に送り出すには、やはり 20 年くらいは掛かるのだということを改めて感じています。

5. おわりに

「ムギネ酸を肥料にする」という話を持ち掛けたとき、どの企業も研究機関も全く相手にしませんでした。普通に考えれば、1 mg で 46 万円もする化合物を肥料として畑に蒔くことはあり得ないことですし、誰もやったことのない研究に取り組むことはリスクも大きいため当然のことです。しかし、愛知製鋼株式会社様は本気で PDMA の実用化研究に参画してくださいました。やはり「ものづくり」に誇りを持っている会社だからこそできたことではないかと思っています。最初は誰からも相手にされなかった実用化研究ですが、愛知製鋼株式会社様との共同研究を皮切りに、現在は国内外の多くの共同研究者と共に研究を進め、また科学技術振興機構 (JST) から大型資金の支援を得ることもできました。世界から飢餓がなくなる日も夢ではないと信じて、引き続き全力で研究を継続していく所存です。学生時代には答えられなかった「天然物合成は何の役に立つのか？」という質問に対して、今は明確に解答することができます、「天然物合成の力で飢餓のない豊かな世界が創れる」と。