

My Thesis (私の学位論文)

医歯薬学研究所 生物有機化学分野教授 南川 典昭

南川 典昭

「新規イミダゾール、イミダゾアゼピン及びデアザプリンヌクレオシド類 の合成

—プリンヌクレオチド生合成阻害剤の分子設計—

北海道大学博士論文 (博士 (薬学) 平成 5 年 9 月 30 日授与) [本文へのリンク](#)

私の出身大学の北海道大学薬学部は核酸化学のメッカであり、研究室創設期の諸先輩方は札幌ビール工場からビール酵母を分けてもらいそこからわずかな DNA や RNA を取り出し、それらをヌクレオシドにまで分解して核酸化学研究をスタートさせた、とよく酒の席で話を聞いた覚えがある。私は特に核酸化学に興味があったわけではないが、薬学部のロビーで卓球に興じる (暇そうな) 助手の先生 (私の師匠の松田彰北大名誉教授) から、「お前、暇そうだな。やる事無いなら、うちに遊びにこい。実験をさせてやる。エイズの薬を創ってるんだ!」と掛けられた一言が私の研究者人生をスタートさせた。それまでは免疫系の研究をしている研究室に配属を希望していたが、「薬を創ってるんだ!」の一言に強く惹かれ核酸化学・創薬化学研究に足を踏み入れることとなった。1986年のことである。

私に与えられた研究テーマは、「プリンヌクレオチド生合成阻害剤の分子設計」でありプリンヌクレオチド代謝に関わるイノシン酸脱水素酵素 (IMP デヒドロゲナーゼ) やグアニル酸合成酵素 (GMP シンターゼ) などの酵素阻害剤の分子設計と合成ならびにその活性評価であった。当時の北大薬学部では「創薬研究などというものは製薬企業がするもので、大学ですべき研究ではない」という考えが多くの教員の共通見解であったように思う。そんな中、松田彰先生は早くからアカデミア創薬を主張され、阻害剤の分子設計 (ドラッグデザイン) の概念を色々ご指導いただいた。どんなことにもビギナーズラックというものがあるが、私が研究室配属された最初に合成した EICAR (図 1) は様々ながん細胞に対して *in vitro* で強力な増殖抑制効果を示し、その活性はポジティブコントロールの 5-フルオロウラシル (5-FU) を凌駕するものであった。当時の大学は今と違って、大学での発明を個人の成果として扱うことが可能であり、早速この化合物については某企業から特許申請をお願いし、合わせて *in vivo* 活性評価を行って頂いた。残念ながらマウスを使った *in vivo* 活性評価では、がんの増殖抑制を顕著に抑えるものの投与群の数匹が毒性により死亡する結果となり、5-FU を越える効果が見られないことから製薬企業との共同開発研究は終了となった。EICAR のようなイミダゾール系ヌクレオチド誘導体には細胞増殖抑制効果の他に抗ウイルス活性が報告されていたことから RNA ウイルスに対する活性評価もベルギーの共同研究者に行なっていただいた。その結果、respiratory syncytial virus (RS ウイルス) や influenza virus (インフルエンザウイルス) などに対して強い抗ウイルス活性を示した。その効果は、現在 C 型肝炎治療薬として臨床使用されている ribavirin (リバビリン) (図 1) よりも強かったが、当時、抗ウイルス剤といえばエイズ治療薬開発が主流であり RNA ウイルスに興味を示す製薬企業

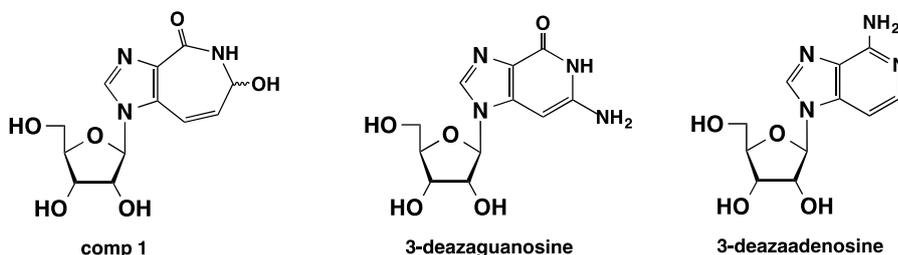
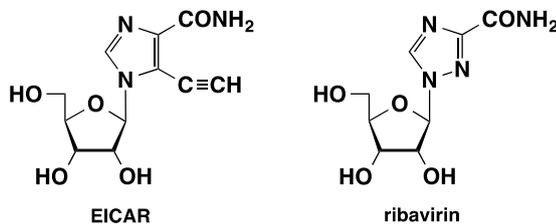


図1: 合成した核酸代謝拮抗剤の一例

は殆ど無かったことは今でも残念に感じられる。

自らが分子設計した化合物に生理活性が観察された場合、当然その作用機序に興味を持たれる。当初、この EICAR はがん細胞増殖の律速酵素である IMP デヒドロゲナーゼを標的として分子設計を行なった。期待通り、EICAR は細胞内で 5'-モノリン酸体 (EICARMP) に代謝された後、IMP デヒドロゲナーゼを競合的に阻害することが明らかとなった。一方、EICAR の示す抗ウイルス活性については、このものが 5'-トリリン酸体 (EICARTP) にまで代謝され、ウイルスの RNA 依存 RNA ポリメラーゼを阻害することによって発現することが示唆された。C 型肝炎治療薬のリバビリンは三リン酸まで代謝され RNA 依存 RNA ポリメラーゼを阻害する反面、IMP デヒドロゲナーゼの阻害活性は弱く、これが功を奏して抗ウイルス薬として臨床使用に至ったと思われる。一方、我々が開発した EICAR は IMP デヒドロゲナーゼと RNA 依存 RNA ポリメラーゼのいずれも阻害してしまうことがボトルネックであった。この阻害活性の分離ができれば新たな抗ウイルス薬を開発できると今でも考えている。

以上の研究をスタートとして、その他 GMP シンターゼの遷移状態阻害剤としてイミダゾアゼピンヌクレオシド (compound 1) や IMP デヒドロゲナーゼ阻害剤の 3-deazaguanosine (3-デアザグアノシン)、さらには S-アデノシルホモシステインヒドロラーゼ (SAHase) 阻害剤の 3-deazaadenosine (3-デアザアデノシン) などの合成を達成した。学生時代は決して出来の良い学生ではなく、大学院進学も危ぶまれる学生であった (現在のようにほぼ全員が大学院進学できる時代ではなく、受験者の約 1 / 3 にあたる 15 名ほどが不合格であった)。後日談であるが、当時研究室を主宰していた上田亨教授は、不合格となった私のために大手製薬企業の医薬品情報担当 (MR) の職を用意していたと聞いている。そんな私であったが、素晴らしい先生と恵まれた研究テーマと出会い、更に偶然、研究室に職員のポストの空きが生じ、修士課程 2 年生の途中で大学職員になる機会を得た。従って、修士論文発表をすることなく研究室配属からずっと取組んだ研究成果をすべてまとめて博士論文として 1993 年に無事発表する事が出来た。

今、この My Thesis を書きながら昔を懐かしむとともに、人との出会い、そしてチャンスを活かす大切さを再認識している。これから博士論文発表を志す若い研究者の諸君！この時期が何事にもとらわれず自由に研究が出来る一番充実した時間である。がむしゃらに研究に没頭するとともに人との出会いを大切に、また自分に降ってきたチャンスを見逃さないで欲しい。