

らせん高分子の精密合成と医薬品等の 実用的光学分割材料の開発への先駆的貢献

岡本 佳男 博士

1941年1月10日生まれ(78歳)
名古屋大学特別招へい教授／中国ハルビン工程大学特聘教授

概要

化学組成が同じ分子どうしで、鏡に映した像が左手と右手のように重ね合わせることでできない立体構造をもつものがあります。このような場合、両者は鏡像異性体の関係にあるといえます。鏡像異性体どうしは融点・沸点などの物理的性質は同じですが、人体に対する生理作用が異なる場合があります、医薬品製造などでは大きな問題になり得ます。ところが、通常の化学合成で生成するのは鏡像異性体の混合物です。そこで、触媒を利用して片方だけを合成する技術が進む一方、生成した混合物を分ける利便性の高い分離法が広く使われるようになりました。それを実現させたのがらせん高分子です。一方巻きらせん高分子をシリカゲルに吸着させてカラムに充填し、これに混合物を注入すると、らせん高分子に捕捉されやすい一方の鏡像異性体はカラム内に長時間留まり、捕捉されにくいほうは先に流出します。岡本佳男博士は、一方巻きらせん高分子の合成に世界ではじめて成功し、さらにこれが鏡像異性体の分離に活用できることを示しました。実用化した製品は、医薬品・香料・機能性材料などの研究開発や製造に、世界中で広く使われています。高分子合成の基礎から実用に至る岡本博士の業績は、国際的に高く評価されるどころです。

鏡像異性体どうしで異なる生理作用

左手と右手のように立体構造の異なる鏡像異性体どうしは、体内で異なる生理作用をもつことが少なくありません(図1)。たとえば、メントールでは鏡像異性体の一方はハッカの香りをもっていますが、もう一方にはその香りがわずかしかありません。グルタミン酸ナトリウムでうま味調味料になるのは一方だけで、赤血球がグルコースを輸送するときに運べるのは鏡像異性体の片方だけです。生物に鏡像異性体を識別する能力があるのは、生体を構成するタンパク質が、鏡像異性体のうち一方のアミノ酸からできていることに関係があるとされています。

鏡像異性体が社会的に注目されるようになったきっかけのひとつは、1960年代はじめに起きたサリドマイド薬害事件でした。サリドマイドには2種類の鏡像異性体があり、一方は睡眠剤として薬効がありますが、もう一方は妊婦が服用すると胎児に奇形を起こすことがあります。当時は鏡像異性体の薬理作用の違いが十分認識されていなかったため、重大な薬害が発生しました。後に、鏡像異性体を作り分ける技術(「不斉合成」)や分離する技術(「光学分割」)が進み、体内での作用が調べられるようになりました。現在では、両方の鏡像異性体が体内で一部反転することも明らかになっています。

通常の化学合成で生成するのは、鏡像異性体と同じ量含まれる混合物です。多くの化学品の開発や製造において、より有用な一方の鏡像異性体を高い精度と効率で得ることが強く求められてきました。有効性と安全性が厳しく要求される医薬品開発では特に重要な課題です。

高精度で鏡像異性体を分けるカラム

こうしたなかで必要性が高くなったのが、鏡像異性体の一方だけを得る不斉合成と、鏡像異性体を分離する光学分割の技術です。

1980年代以降、触媒を巧みに使って目的とする鏡像異性体を選択的に作り分ける不斉合成の研究開発が進みました。しかし、完全な作り分けは今日の合成技術をもってしても容易ではありません。一方、合成された混合物から目的物を分け取る利便性の高い光学分割の技術が発達し、広く使われるようになりました。

なかでも、汎用性があり高い精度で分離できる方法として研究開発や生産現場で活用されているのが、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)による光学分割です。鏡像異性体の混合物を溶媒とともにカラムに注入し、成分が流出する時間差を利用して物質を分離します。カラムの充填剤に鏡像異性体の一方を捕捉する物質を吸着させておくと、もう一方はカラムから先に流れ落ちるため、高い精度と効率で両者を分けることができます。

HPLCによる実用的な光学分割を実現させた画期的な物質こそ、岡本博士が1979年に合成に成功したらせん高分子でした。一方巻きらせん高分子は一方の鏡像異性体を認識して捕捉します。あたかも右手どうしは握手しやすく、右手と左手とは握手しにくいと同じように、握手しやすい一方の鏡像異性体がカラム内に留まり、握手しにくいもう一方は短時間で流出する仕組みによって、精確な分離が可能(図2)。博士はこの成果をもとに国内の化学メーカーと共同研究を進め、1982年には世界初の実用的な高分子系HPLC用光学分割カラムが商品化されました。

一方巻きらせん高分子を化学合成する

岡本博士が高分子研究の初期に手がけたのは、鏡像異性体の混合物から一方だけを重合させる「不斉選択重合」でした。多くの研究者が取り組んだものの、よい成果が得られなかったこの反応を、天然物由来の触媒を用いて1977年に高い選択率で実現させました。その後、同じ触媒を使って世界ではじめて成功させたのが、一方巻きのらせん高分子を選択的に重合させる「らせん選択重合」です。

左巻きらせんと右巻きらせんは、鏡に映すと対称的な立体構造をもち、互いに鏡像異性体の関係にあります(図1)。岡本博士は、かねて扱っていた分子を重合させると、高分子の鎖の片側にかさの高い構造が生じて、そのために溶液中でも安定した一方巻きのらせんができることを確かめました。それまで、らせん高分子が溶液中で安定構造を保つ条件はわかっておらず、また、このような分子を重合させることによって一方巻きの安定したらせん高分子ができることは予測さえされていませんでした。この成果は有機合成化学に大きな刺激を与え、その後、世界でらせん高分子の合成が活発に行われるようになりました。

らせんは、タンパク質、DNA、多糖類など、生命現象を担う生体高分子の基本的な構造であり、生命体の高度で多様な機能を生み出す要因です。その意味でもらせん高分子は大きな魅力を秘めています。らせん高分子の合成や動態の研究が進み、らせん高分子科学という新たな分野が広がってきました。最近では触媒やナノ材料などへの応用も期待されています。

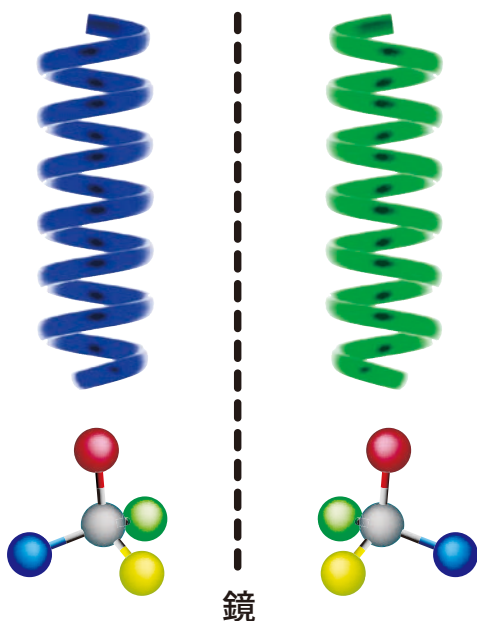


図1 鏡像異性体どうしの分子と右巻き・左巻きのらせん高分子

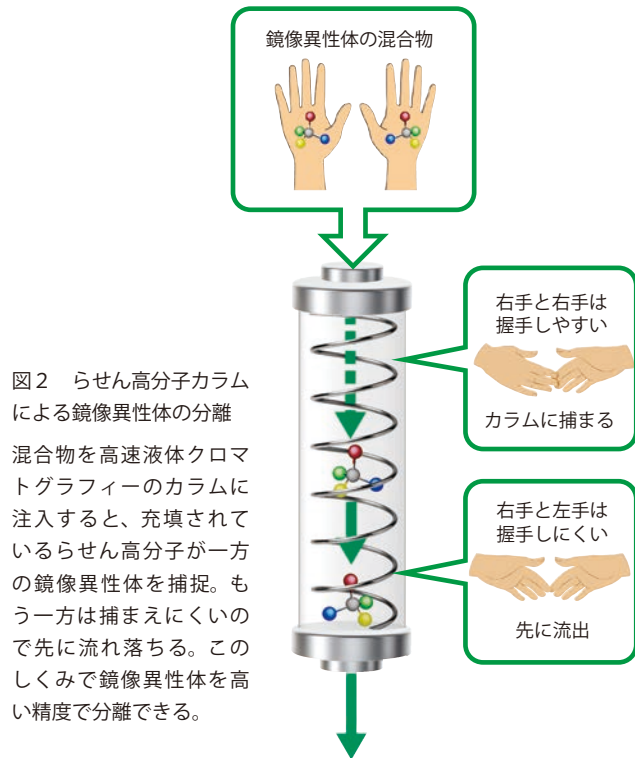


図2 らせん高分子カラムによる鏡像異性体の分離
混合物を高速液体クロマトグラフィーのカラムに注入すると、充填されているらせん高分子が一方の鏡像異性体を捕捉。もう一方は捕まえないので先に流れ落ちる。このしくみで鏡像異性体を高い精度で分離できる。

基礎研究から実用化まで一貫した業績

岡本博士は、作り出したらせん高分子の機能を調べ、これが鏡像異性体を識別する能力をもつことを確認しました。その結果誕生したのが先のカラム充填剤です。

さらに、これより優れた分離能力をもつ充填剤を求めて、次に取り上げたのが天然多糖類の高分子であるセルロースとアミロースでした。岡本博士はこれらの高分子にさまざまな化学修飾をほどこしてその機能を精査し、より高い能力をもつ充填剤を得ることに成功しました。

現在、世界中の研究機関や企業で圧倒的に多く利用されているのが、これらの多糖類をシリカゲルに吸着させて充填剤としたHPLC用カラムです。鏡像異性体を極めて高い率で分離できるこのカラムは、医薬品・香料・機能性材料などの研究開発に貢献しているだけでなく、生産現場にも普及して鏡像異性体のトン規模での分割が可能になっています。

現在、抗うつ剤、抗てんかん剤、高脂血症治療薬など多くの医薬品が、多糖類充填剤による光学分割カラムを活用して製造されています。さらに、年間売上高(~2014年6月)が全世界で8940億円にもものぼる胃酸分泌抑制剤エソメプラゾールの製造・開発にも重要な役割を演じています。光学分割技術の発達に伴い、わが国では1980年代半ば以降、医薬品については鏡像異性体に配慮し、より効果のある一方のみを製造することが推奨されています。

このように、岡本博士の業績は、不斉選択重合、らせん選択重合、そしてらせん高分子を活用した光学分割剤の開発と、基礎研究から出発して実用化にまで展開し、社会への貢献度の高い見事なものと評価されています。