

私の研究

天然物有機化学

* ビタミンおよびペニシリン
の合成について *

中 西 進

故、柳川鉄之助工学部長の天然物有機化学の講座を引継ぐべく、有機天然物化学を専攻した私は、柳川先生の寒天(炭水化物)はやらずに、天然物の一つであるステロイドホルモンの合成をやり始めたわけですが(同志社時報No.39参照)天然物化学は、文字通り天然に存在する有機化合物のすべてを含み、その研究対象は、全く広い分野にわたり存在しています。

私のいる、ファイザー医学研究所のボード・オブ・ディレクターの一人である。ハーバード大学教授ノーベル化学賞受賞者、ウッドワード教授は、「葉緑素の全合成」をはじめとして、「ストリキニーネ、ステロイドホルモン、テトラサイクリン、レセルピンなどの一連の難解な天然物の全合成」に成功されており、一方、小生の共同研究者であるハーバード大学のコーリー教授による「プロスタグランデンの全合成」といった、これらの卓越した研究は、全く天然物有機化学の代表的なものといえましょう。

しかし、最近の研究は、どの分野でも、一人だけの英雄(ヒーロー)というものはなくなり、共同研究即ち、「チームワーク」

であるというのが実状になっています。まして、何人かの研究者の指導をする様になると、純粹に一人の研究というものはなくなり、一方、研究対象も広範囲にわたる様になります。従って、私の研究対象も、ホルモンのみならず、ビタミンからペニシリン更に蛋白の合成や精神病のくすりつくりといった仕事までも手がける様になりました。ここでは、簡単に、ビタミンとペニシリンの化学合成分野に於ける、「私の研究」についてのみを申し上げます。

ビタミンEの合成

血液中に存在するコレステロールが動脈硬化の原因になり、亦高血圧や心臓病の要因となるといわれています。食品中に含まれる脂肪酸(例えばスクワレンの様なもの)が酸化されて、コレステロールになると考えられ、肉食よりも魚や野菜食をすすめられるわけです。

ばくが油、米ぬか油、とうもろこし油の様な植物油や魚油の中には、不飽和脂肪酸(POLYUNSATURATED FATTY ACID)が多く含まれており、これらの食

品をたべておれば、血液中のコレステロールの量がへるといわれています。ビタミンE（トコフェロール）は、これらの不飽和脂肪酸の存在するものの中に、比較的少量に存在しており、天然に油のフハイを防ぐことは、古くから知られていましたが、最近の様に高血圧とコレステロールとの関係から、不飽和脂肪酸の多い食品をなるべく取る様にすめられると、酸化を受け易い不飽和脂肪酸のコレステロールへの酸化防止剤として、ビタミンEをそれだけ多く必要とし、補給する必要が出て来ます。即ち、不飽和脂肪酸の主なもの、リノレン酸ですが、一グラムのLinolenic acid に対し、〇・五ユニットのビタミンEを必要とするといわれています。

ここが議論の対象となる処ですが、前述した様に、不飽和脂肪酸には、天然にビタミンEが共存しているわけですから、特にビタミンのサプリメントは不用だという説も強いわけです。生理学者間に異論はあっても、特に体内にちく積されるわけでもなく、毒でもないから、万一不足する際にそなえてビタミン剤に入れるという事で、最

近のビタミン剤には、みんなビタミンEがアセテートの型で入っています。

トコフェロールも、アルファ・ガンマ・デルタといった主として三つの種類があり、天然には、メチル基の欠けたガンマやデルタ型のものが一番多く存在しています。現在知られているトコフェロールの同族体は七つあります。血液中の赤血球のperoxideによる酸化を防ぎ、亦コレステロールの量を少くする作用は、d-アルファトコフェロールが一番強く、一方、比較的簡単にベータター、ガンマー又はデルタからアルファの部分合成が出来ます。

ステロイドホルモンの原料の一つは、大豆油の脱臭の際にとれる不飽和化合物（主としてステグマステロールとトコフェロールからなる）を利用するわけです。小生は、この大豆油脱臭副産物から、ステロールとトコフェロールを分離し、更にビタミンEの部分合成にうまく成功し、米国特許三、四一八、三三五号（Dec. 24, 1968）として現在、実際に米国で工業化されています。

ビタミンEの全合成は、簡単にいうとトリメチルヒドロキノン誘導体から出発し、

一方、側鎖のフェイテールを合成し、この二つをくっつける（縮合）わけです。しかし、どういふものを使って縮合合成しても、光学分割（resolution）がむづかしいので、正型のラセミ体のまま使用しています。

ペニシリンの合成

第二次世界大戦中、無数の人命をすくい、亦戦後日本でも入手出来る様になったペニシリンは、Penicillium notatum 又はPenicillium chrysogenum 等の「かび」から出来る化合物で、その化学構造は、一九四三—一九四五年の間に米国及び英国で決定されました。勿論「かび」の種類や培養条件で色々の種類が出来るわけで、主なものとしては、ペニシリンF、G、X、K、N、O、Vなどとよばれるものがあります。初期のペニシリンは、発酵培養したものを分離精製するといったものが多く、不純物によるペニシリンショック等の問題がありました。しかし、工業的に化学合成される様になってからは、純粋の結晶ペニシリン（Crystalline penicillin）が出来る様になりました。

ペニシリンは、一般にグラムポジチブのきん (Gram-positive microorganisms) には、効力がありますが、グラムネガチブのきんには効果はなく、SH基(sulphydryl group)をもつきんにもあまりきかないのが普通です。ペニシリンは一般には、Anthrax, tetanus, チフテリア、急性肺炎、meningitis、淋病、梅毒等によくききます。しかし、性病治療の場合の様に、ペニシリンの大量使用によって、病原きんのペニシリンに対する抵抗力をかえって強めるといった逆効果を生む様になり、一方、ペニシリンにびんかんになり (sensitization) アレルギー反応をおこす場合さえ出来てきました。そこで、ペニシリンシヨックやアレルギー反応がなくて、しかも広い範囲 (Broad spectrum) の病原きんに効くといったペニシリンの登場が強く要求されてきたわけです。過去二〇年程の間に、次々と違ったペニシリンが生れる様になり、前述した様に数多くの種類が半合成 (例えばアミノペニシラニックアシドは発酵法で作られ、それから種々の異なった化学合成法によって出来る) される様になりました。し

かし今まで、グラムネガチブにきくのがありませんでした。

前述した、グラムネガチブのきんである *Pseudomonas aeruginosa*, *proteus* や *Escherichia coli* としたきんにきくペニシリンの合成研究に、私はここ三年間程、共同研究(チームワーク)の一員として従事する様になりました。同じ構造をもつペニシリンでも、色々と異なった合成法が考えられ、最も簡単で、収量よく、しかも純粹のものを、大量生産する事は、そう容易な仕事ではありません。約一八年前に、ファイザー医学研究所のハーブ博士が発見した「カーベニシリン」とよばれるペニシリンは、グラムネガチブのみならずグラムポジチブにも勿論卓効があるものです。このペニシリン合成に関する私どもの一連の研究は、米國特許となり、米國厚生省の認可を得て、一九七〇年の夏から Geopen の名で世界中に市販されるようになりました。次はまた稿をあらためて蛋白合成についての私の研究をのべてみましょう。

(米國コネチカット州ファイザー医学研究所)

K U M A M O T O ,

An Episode in Japan's Break from Feudalism

: by Capt. L.L. Janes

: 熊本バンド育ての親、ジェーンズの遺稿。『史料彙報』第2～4集に連載のものを別刷合本。B5判210ページ・100部限定版。

: 熊本バンド研究に必須の資料であり、明治初期、一外国人に映じた日本、熊本の姿を知るうえにも好資料である。

: 頒価1500円

同志社社史史料編集所編
同志社発行