

## 「不斉エステル化反応」を用いた 純粋な非ステロイド系抗炎症剤の合成

この度、応用化学科椎名研究室では世界初の触媒反応を用いた高純度の非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)の製造に成功しました。この触媒反応を活用すれば、光学活性なカルボン酸であるNSAIDsのみならず光学活性なアルコール類、ならびにそれらに対応する光学活性なエステル類が自在に合成できるため、新薬あるいは新薬原料の生産が容易に行えることとなります。

医者に処方してもらう薬は純粋であると思われがちですが、光学異性体の分離は難しいため、ラセミ混合物が利用されているケースがあります。特に、「イブプロフェン」に代表される風邪薬や頭痛薬に含まれる解熱成分、外科手術用の鎮痛剤、花粉症や結膜炎などの目薬、痛風や腰痛などの関節症薬、歯痛薬、湿布薬、痔痛薬など、様々な医薬品に入っている非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)は、ラセミ混合物が現在でも主に使われている化合物です。ラセミ混合物には右手型(R型)と左手型(S型)の関係に相当する対掌体(鏡像体)の等量混合物であり、消炎鎮痛剤として機能する成分はこれらの内のS型の化合物のみであることが分かっています。R型の化合物は無用であるばかりか、場合によっては副作用を引き起こしたり、それ自身が予期しなかった薬理効果を示すことが指摘されていました。

椎名研究室では「不斉エステル化反応」という世界初の新しい触媒プロセスを開発し、ラセミ混合物から一方の分子のみを純粋な形で取り出す簡便な技術を確認しました。これは、ラセミ混合物であるNSAIDsに、人工的な不斉触媒を加えることでS型のNSAIDsとR型のNSAIDsのエステル化の反応速度を変化させ、一方の分子を優先的にエステルに変換(不斉エステル合成)することによって他方の分子を分離する方法です。

現在、採算が合わないためにR型の化合物を不純物として含んだまま市販されている非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)も、この技術によりコストダウンを図ることが出来れば、純粋な化合物の製造が容易になり、将来的にはS型の化合物のみを含んだ消炎鎮痛剤の製品化が可能になると期待されます。また、既存薬とは異なる構造の物質を生産することで副作用を減らした様々なタイプの消炎鎮痛剤の製造も実現可能になり、製薬会社における新薬開発もより円滑に進むことが予想されます。

この研究成果は、すでに朝日新聞をはじめとして、日経産業新聞や日刊工業新聞などで報道されています。また、この原著論文(JACS, 2010, 132, 11629-11641)はThieme社の国際広報誌である「SYNFACTS」でもBenjamin Listらにより最先端の方法として紹介されました(2010, (11), 1304)

## 東北地方太平洋沖地震について

機構長 福山 秀敏



2011年3月11日(金)14時46分に東北・関東地方をマグニチュード9.0の大地震が襲いました。地震および直後に海岸に押し寄せた津波による多くの死者・行方不明者がおられます。さらに津波に伴って発生した福島原発事故には未だに不確定要素があり、予断を許しません。

今回の災害で亡くなられた方々のご冥福を心よりお祈りいたします。また被災された方々にはお見舞いを申し上げます。「想定外」という言葉を科学者は軽はずみに使うべきでは

ないと言われてはいますが、やはり「自然」には想像を超える大きな力が隠れていることを今回改めて知ることとなりました。このことを謙虚に受け止め、Conscienceを掲げる東京理科大学の研究中核組織として、総合研究機構がより一層強固な協力・連携のもと科学技術研究・教育を通して一丸となって社会に貢献することを祈念します。

## 未来は革新によって創られる

薬学研究科長 田沼 靖一



資源の乏しい我が国が少子高齢化の中で未来を切り拓いていくためには、革新的な科学・技術から新しい創造を生み出し、産業・経済を活性化し、豊かな社会を実現することが不可欠であります。そのためには、世界水準を凌ぐ卓越した科学・技術を生む戦略的なシステムの構築が強く求められています。それは、それこそが我が国が国際競争を生き抜く唯一の道であるからであり、またそれは、エネルギー、環境、医療などの人類生存の諸問題を解決するための国際協調の重要な柱ともなるものです。

近年、中国の科学・技術への投資は目覚ましいものがあり、韓国やインドでも科学・技術の推進を国策の柱として、予想以上の発展を遂げてきています。しかし、日本ではその危機感はほとんどなく、あまりにも希薄に思えます。アメリカのオバマ大統領も「科学・技術により経済を変革する」と宣言し、グリーンエネルギーの導入によって経済のニューディールを実現しようとしています。欧州諸国でもアメリカと同様に科学・技術で活路を見出すために、積極的に国費を投入しています。それに対して、我が国の科学・技術予算は減額される一方で、まことに貧弱な現状であります。

このような状況の中で、東京理科大学では、平成17年度に

「総合研究機構」が発足しました。現在では、11の研究センター部、12の研究部、5つの社会連携部などからなる組織に発展しています。私が所属する薬学研究科に関連するものとしては、界面科学研究センター、戦略的物理製剤研究基盤センター、ナノ粒子健康科学研究センターなどがあります。ここでは200名近い教員と大学院生などが研究に参加し、学部、学科の垣根を越えて異分野間の協力、外部研究者との共同研究が推進されています。この総合研究機構は、科学技術創造立国を目指す我が国の国是に対して十分に貢献できる類をみない理科大学独自の研究組織となっています。

ここでは研究者としてのサイエンスの心を育むことはもちろんのこと、問題解決のための知識の蓄積も当然のことですが、それだけでは革新は生まれてこないのです。社会的ニーズや経済的価値に結びつけるための未来への視点をもった革新が大事なことになります。つまり、将来は単なる現在の延長線上にあるのではなく、徹底的な研究によって生まれる革新によって創られるということに認識する必要があります。その決定要因は何かというと、「個人の創造力」であります。それを正しく評価し、実施できる環境を整えることが総合研究機構に求められていることだと思います。それができれば、理科大学総合研究機構は、我が国の科学・技術を支え、国際協調の重要な拠点となることでしょう。

## ナンバーワンの研究組織になるために

理工学研究科長 阿部 正彦



ノーベル賞の数だけを見れば、日本はアジアの中で圧倒的に優位に立っている。しかし、これは昔の業績を評価したものであり、数学の学力が低下している学生の様子を見ていると危機感を覚える。さらに最近の科学事情を概観すると、国策として取り組んでいる韓国や中国の台頭は予想以上に著しく、両国のサイエンスやテクノロジーの進歩には驚嘆すべきものがある。日本が国策とする期待は難しいだろうが、このままでよいのだろうか。

私が所属する理工学研究科は、理学系4専攻(物理学、数学、情報科学、応用生物学)と工学系6専攻(建築学、土木工学、機械工学、工業化学、経営工学、電気工学)の10専攻から構成されており、理学と工学の融合を目指している大学院である。毎年、30名近い博士と500名余りの修士学生を世に送り出している本学最大の大学院研究組織である。また本研究科では独自の制度を持っており、博士取得直後の数名をポスドクとして採用し、より良い研究環境を見出せる機会を与えている。

本学には他の私立大学では類を見ない独特の研究組織「総合研究機構」がある。この組織では、11のセンターと12の研究部門、数件の社会連携プロジェクトが進行しており、当研究

科からも300名近くの助教以上の教員が兼務している。学部  
の延長にある大学院は研究を通して学生の教育をする場であるが、学部から独立しているこの組織では研究のための研究ができる場である。現在でも異種専門分野からの協力者・共同研究者が得られ、発想の転換は勿論のこと、自分の研究を多面的に捉えることができる極めて良い研究の場を提供できるシステムである。さらに超一流の研究者を育てるナンバーワンの研究組織にするためには、各研究科の中からユニークな若手研究者(50才前後)を専門職として雇用し(一時的に配置換えさせ)、数年間に渡り自由に研究に没頭させることである。もう一つの案として、総合研究機構への企業献金を積極的に勧誘することである。それも漠然としたものではなく、最近の大手企業の経営者や経営幹部、あるいは企業人の中には理科大出身が沢山いるはずであり、また理科大が取り組んでいる研究に大きな関心を寄せている資産家もいるはずである。その志を無駄にしないために、採用する研究者を選ぶための少人数の委員会を作り、選考員の平均値ではなく何かに特化した研究および研究者を選び出し、研究させることである。そうすることにより、ips細胞の京大・山中伸弥教授やセラミックスの東工大・細野秀雄教授の研究などが理科大・総合研究機構から発信できるものであり、理学の普及を持って国連発展の基礎とする本学の建学の精神とも符合するはずである。

## 総研ニュースレター

基礎工学研究科長 友岡康弘



日本の私立大学は学生の納付金を経済的基盤とするために、多くの学生を受け入れざるを得ない。この経済的背景を背負いながらも、東京理科大学は発展を続けてきた。特に研究の視点から考えると、基礎工学研究科を含む多くの大学院(修士課程)への内部進学率が高く、また研究心・向学心に富む学生が多い。これは教員の負担増と研究設備(施設)面での不利を意味するが、同時に豊富な人材という利点でもある。これまでこの豊富な人材を持って余していたのではないかという疑念があった。個々の研究室が点として存在し、その点を紡ぐ横糸が貧弱であったと思う。

私事であるが、若き頃University of California, Berkeleyの大学院(Department of Zoology)に在籍し、Cancer Research Laboratory(CRL)に所属した。このCRLには所長(Director)と

そのスタッフが常駐し、他のdepartmentから10人ほどの教授が兼任し共通スペースを使用していた。月曜日の朝は共通のゼミがあり、研究のため私は毎日CRLと自分の所属する研究室の2カ所を行き来した。このCRLは世界的に有名で、前所長はノーベル賞候補者だった。後になって、この学部学科を超えたプロジェクト研究組織に感心し、また日本の大学がこのような組織(機構)をつくることは難しいと思っていた。そして約10年前にこのCRLを意識して「再生工学研究センター」を立ち上げた。

そのころは「センター」の位置づけがあやふやで、年ごとに制度の変更があったように記憶している。しかし今や名実共に「総合研究機構」が出来上がり、センター・部門内部は無論その組織間の連携も始動し、大学院生も活躍している。これを維持・発展させ研究業績をあげるためには、教員個々の研究努力もさることながら、この少子化時代に研究心・向学心に

富む学生をリクルートすることが重要と思われる。

最後に苦言を一言。これまで忙中閑に論文を読み、論文を書いてきたが、その閑が無くなりつつある。新しい組織には

新たな会議・委員会が付属する。生物が新たな機能を獲得して進化するときには古い機能を捨てる。大学という生物(学内の組織)もそうあるべきである。

## 次世代再生医療としての歯の再生治療の実現を目指して

### トピックス 機能的な歯の再生

東京理科大学・総合研究機構  
社会連携部・オーガテクノロジーズ器官再生工学プロジェクト 辻 孝

#### 【背景】

21世紀の新たな医療システムとして再生医療が期待されています。現在、再生医療では、「幹細胞」を部分的に損傷した部位へ移植する「幹細胞移入療法」を中心に、臨床応用化研究が始まっています。さらに再生医療の最終的なゴールは、機能不全に陥った臓器や器官を、再生器官とまるごと置き換える「臓器置換再生医療」と考えられています。歯科領域においても、喪失した歯を再生により取り戻す「歯科再生治療」の研究が進められており、臓器置換再生医療のモデルケースとして期待されています。

歯は、胎児期の上皮細胞と間葉細胞の相互作用によって誘導される歯の種である「歯胚」から発生します。歯を再生するには三次元的な細胞操作によって歯胚を再生し、生物の発生システムを利用して再生歯をつくるという戦略からすでに30年以上にわたり研究されてきました。

#### 【最近の成果】

私たちは、正常な構造を有した再生歯を完全に発生させる「器官原基法」を開発し、人為的な細胞操作によって歯胚を再生できることを示しました(Nature Methods 4, 227-230, 2007)。歯科再生治療の実用化のために期待される再生歯の機能は、再生歯胚が歯を喪失した部位で発生、萌出して咬合し、咀嚼可能な硬さを有すること、また歯槽骨に歯根膜を介して結合して成長や加齢に伴う変化に対応すること、外部からの侵害刺激を感知することです。私たちは、再生歯胚を成体マウスの歯喪失部位に移植し、移植後37日目には再生歯が萌出し、49日目には天然歯と同等の硬度を有する再生歯が対合歯と咬合するまでに成長することを明らかにしました(図1、図2、Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 106, 13475-13480, 2009)。また、再生歯に人為的に力を加えて実験的矯正から、再生歯の歯根膜は、天然歯と同様に骨をリモデリングして咬合を維持する機能を有することを明らかにしました。さらに再生歯には天然歯と同様に神経が侵入して再生し、矯正や露髄刺激により痛みを感知し、中枢に伝達することが示されました。

#### 【今後の展望】

これまでの研究成果から、再生歯胚から発生した再生歯は、完全に機能的な歯であることが明らかになり、歯科再生治療の実現可能性が示されました。今後、臨床応用化に向けて、患者さん由来の免疫学的拒絶のない細胞の探索や、生体外において移植可能な再生歯を製造する技術開発など、基盤技術開発と臨床応用化研究を推進し、歯科再生治療の実現を目指します。さらに歯のみならず、毛髪や実質臓器である肝臓などの器官再生を目指して、研究を進めています。

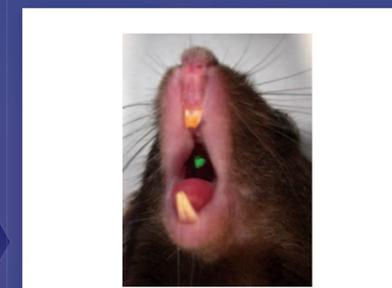


図1 マウスの口腔内で萌出・咬合した GFP発現細胞による再生歯

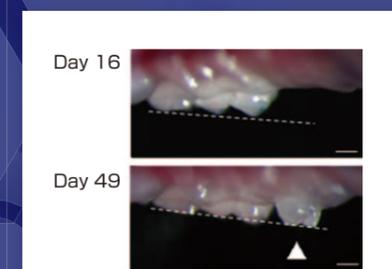


図2 マウスの口腔内で萌出・咬合した再生歯 ▲: 再生歯、Scale bar, 200 μm