

— シアル酸研究漫歩 —

シアル酸研究への招待

学生時代は落合英二教授の指導のもとにヘテロ環化学を学んだが、慶応義塾大学薬化学研究所在籍のときは、柳田昌一教授にセスキテルペンの面白さを伝授された。頃はちょうど、Barton教授がステロイドの立体化学を研究し始めた頃で、その面白さにのめり込んでしまった。生体の基本は右手と左手の関係にあることを悟って、生命現象の機微に触れた思いに誘われた。

1964年、ちょうど東京オリンピックの開催で日本中が沸いていたとき、北里大学薬学部が発足して研究テーマに「ヌクレオシドの合成」を選んだが、主に非天然型ヌクレオシド（変型ヌクレオシド）の合成を目標にした。この研究は新しいタイプの医薬の開発から、生命現象の研究にまで夢を乗せたものであったが、生命維持に必須となる幾多の複雑な糖鎖関連研究が未解決であったことは筆者の研

究意欲を鼓舞した。特に、末端糖で、一種のアミノ酸でもある「シアル酸」との出会いには、心の深層をゆさぶるものがあった。当時、シアル酸の合成化学的な研究は世界的に皆無で、生化学系がすべてであったから、これを発展させれば各種の医薬品の開発に繋がると確信した。

シアル酸研究会

1978年にはひそかに暖めて来た構想を「シアル酸」研究に注いで、2年後の日本薬学会第100年会（東京）には、初めてシアル酸関連の研究報告を行った。「シアル酸研究会」を開催して勉強する必要を痛感して、第1回の研究会を、1980年6月21日に北里研究所の会議室で開くことが出来た。

その後、大沢利昭教授との共同研究で、シアル酸にヘテロ環化合物を結合させた変型ヌクレオシドが、面白い生理活性をもつこともわかった。1983年の第5回シアル酸研究会では、日本のシアル酸研究の先達・山川民夫先

生に、シアル酸研究会会長をお願い出来た。

1985年には日本化学会春季大会で、「糖化学の最近の進歩 - シアル酸誘導体を中心として - 」という演題で特別講演の機会が与えられ、シアル酸研究が、合成化学領域の学会に認知された。

第9回シアル酸研究会（1985年）が、理化学研究所との共催で第1回国際会議となった。国内外の著名な糖関連研究者に講演をお願いしたが、このときの演者に Paulsen と Schauer 両教授がいた。Schauer 教授とはその後も交際が続き、ベルリンでの日独シアル酸研究会の開催を可能にした。第10回シアル酸研究会

（1986年）は Ginsburg, Hakomori, Marcus, Egge 各教授を招待した。出席者も440名をこえた。

第12回シアル酸研究会（1988年）はベルリンに新しくできた日独センター（旧日本大使館）の柿落こけらおとしとして4日間にわたって開かれた。山川民夫会長とドイツ側の代表は Schauer 教授で「SIALIC ACIDS 1988」と題して proceedings が

発行された。日本、ドイツの他、ヨーロッパ各国からの参加者も多く、300名を超えた。このシンポジウムを機にして、世界各国で国際シアル酸シンポジウム（Sialoglycoscience）が開催されることになって現在に及んでいる。2006年8月には三島で”Sialoglycoscience 2006”が開催され、2008年にはモスクワで開かれた。2010年にはドイツでの開催が決まっている。

Schauer 教授とは、その後も交流が続き、ご夫妻と筆者ら夫婦が同道して東北温泉めぐりの旅を楽しんだりした。キール大学を訪問したときは、ちょうど、日本海軍が港に来ていて晩餐会にお伴したが、艦長以下宮沢駐ドイツ大使らの接待で、日本海軍のお寿司は大変美味かった。当時はまだ鉄のカーテンが健在であったにも拘らず、ソヴィエトの軍艦が駐留していたのを不思議に感じた。

第13回シアル酸研究会（1990年）はFUJ1'90 POST-SYMPOSIUMと銘打った国際会議で、Schauer, Schmidt, Zbiral, Horton, Lemieux 各教授の招待講演が

続き盛会であった。この国際会議を基礎に、
KODANSHA-VCH から “Carbohydrate -Synthetic Methods and
Applications in Medicinal Chemistry” Edited by H.Ogura,
A.Hasegawa and T.Suami を出版した。

シアル酸研究会は、今では日本糖質学会年
会などに協賛して、シアル酸研究会賞（日本
糖質学会ポスター賞）を授与し若手研究者の
育成に努めている。

インフルエンザの薬

シアル酸誘導体の合成にあたっては、「グ
リコリポイド・アナロギー説」を作業仮説と
して生理活性を検討した。インフルエンザや
エイズなどに有効な医薬の開発も可能である
と考えた。大沢利昭教授や永井克孝教授との
共同研究では免疫調節活性をもつものや、ガ
ン転移を抑制するもの、神経細胞を増殖して
再生医療に活用出来るようなグリコリポイド
を見つけることが出来た。

シアル酸研究の当初から最大のテーマにし
たのが「インフルエンザ」の薬であったが、

Schauer 教授とデイスカッションを重ねたりしているうちに、Itzstein 教授のシアル酸誘導体ザナミビルの発見が報告された。続いてこの化合物をモデルにしたオセルタミビルが報告されて、タミフルの市販名で売り出された。ザナミビルはリレンザの市販名で売られている。新型インフルエンザの脅威が増して来た今日、タミフル耐性株の出現でザナミビルの重要性が見直されているが、新型インフルエンザを制御するためには、更に新しいシアル酸誘導体の発売が必要である。

すでにタミフルのホスホン酸誘導体がタミフル耐性株に対しても強力なウイルス阻害活性をもつことが報告されている。また、シアル酸のイチョウサポゲニングリコシドが相当強いウイルス阻害活性をもつことが報告されているし、ザナミビルの経口投与可能な薬剤も開発されつつあるから、新型インフルエンザの脅威もいくらか緩和されるかも知れない。ワクチンの製造も可能の段階に入っているか

ら、1918年のスペイン風邪の二の舞は避けられるのではないだろうか。

シアル酸むかし話

シアル酸の代表である *N*-アセチルノイラミン酸は今ではグルコサミンを原料とした酵素合成法や大腸菌細胞膜から安価に入手できるが、筆者がシアル酸研究を始めた昭和50年頃は大変高価であった。筆者が研究を始めた頃はもっぱら燕窩を原料にして加水分解してつくっていた。一番安価な燕窩の屑を横浜の中華街へ買いに行つて原料に使っていたが、使用量が増えるに従つて品薄になり、初めはたしか、一斤6千円だったものが、10箱、20箱と買ううちに一斤十数万円にもなったことを記憶している。

この燕窩が入っている箱に「華清宮で楊貴妃入湯」の艶かしい絵がある。定年退職した平成5年に西安の西北大学でシアル酸の講演をしたとき、初めて華清宮を訪れた。世界三大美女の一人が燕窩の箱の飾り絵になるのに

はそれなりの理由があるのであろう。西北大学でも楊貴妃の話をしたが話の途中で停電してしまい、スライドが使えなくなって途中から黒板だけの話になってしまったのを懐かしく思い出す。

楊貴妃が絞殺されたのは西安の西方の馬嵬^{ばかいはい}坡で、その地にある楊貴妃の墓は衣冠塚であるといわれている。実は当時、唐にいて玄宗の側近になっていた安部仲麿が日本へ逃がしたとの話があって、現に山口県油谷^{ゆや}町の二尊院に、楊貴妃の墓が現存する。本堂の前には「漢の白玉」で作られた楊貴妃像が建てられている。



二尊院前の楊貴妃像



二尊院の楊貴妃墓

言い伝えによると、「楊貴妃はこの浜に流

れ着いたあと、死んだので村人が埋葬したところ、玄宗が夢にみてこのことを知り、陳安將軍を日本へ派遣して、釈迦と阿弥陀の二尊像と十三重の宝塔を贈って靈をなぐさめた」とのことである。

京都東山の^{せんにゅうじ}泉涌寺には「楊貴妃観音」がある。この楊貴妃観音像は香木の寄せ木造り等身大の座像で、玄宗が追慕して造らせたもので、泉涌寺二世湛海が建長7年（1255）に宋から持ち帰ったものである。



【玄宗が作らせた楊貴妃観音像（泉涌寺）】

我が国と楊貴妃の関係はなかなか面白い。