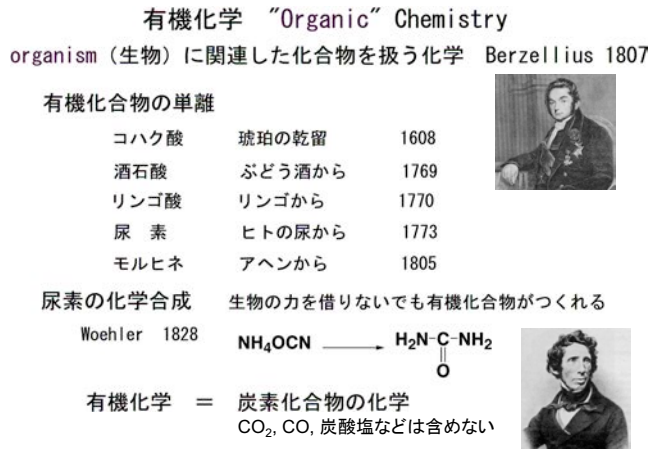
大阪大学大学院理学研究科・理学部における天然物化学研究

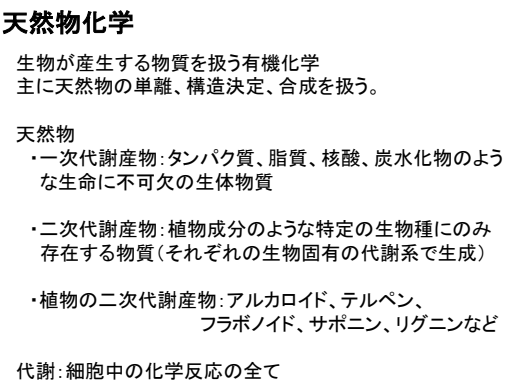
深瀬浩一
大学院理学研究科化学専攻学際化学講座

1. はじめに

私共の研究室は、天然物有機化学研究室と称している。我々の研究室では、生物活性天然有機化合物、なかでも糖を含んだ複雑な分子を主な対象として、新物質の単離・構造解析・合成という化学的な研究とともに、それらの分子が生物機能を発現する機構の研究にも積極的に取り組んできた。

天然物化学は、生物由来の物質（=天然物）を扱う有機化学の一分野で、主に天然物の単離、構造決定、合成を対象にしている。19 世紀にベルセリウス（Berzelius）は、生物 (有機体 : organism)から得られる物質を有機化合物“organic compounds”、鉱物から得られる物質を無機化合物“inorganic compounds”に分類した。生気論の概念に基づいて、有機体の体内でのみ製造可能な化合物として有機化合物を定義したものである。なお 1828 年に、ベルセリウスの弟子であるウェーラー（Wöhler）は、無機原料からシアン酸アンモニウム NH_4OCN を合成しようとした際に、有機化合物である尿素 NH_2CONH_2 が生成することを見出した。これによって生気論は否定され、この定義は意味のないものとなり、現在では由来を問わず炭素化合物の大部分が有機化合物に分類されている。なお一酸化炭素、二酸化炭素、炭酸塩、青酸、シアン酸塩、チオシアン酸塩等は例外的に無機化合物に分類されるが、便宜上の区分に過ぎない。もともとの定義から分かるように、初期の有機化学は天然物化学そのものであり、1608 年に琥珀の乾留によってコハク酸、1769 年にはワインから酒石酸、1773 年にヒトの尿から尿素、1785 年にリンゴからリンゴ酸、1805 年にはアヘンからモルヒネが得られている。



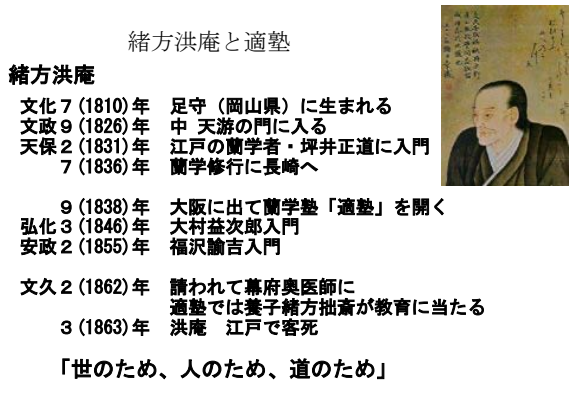


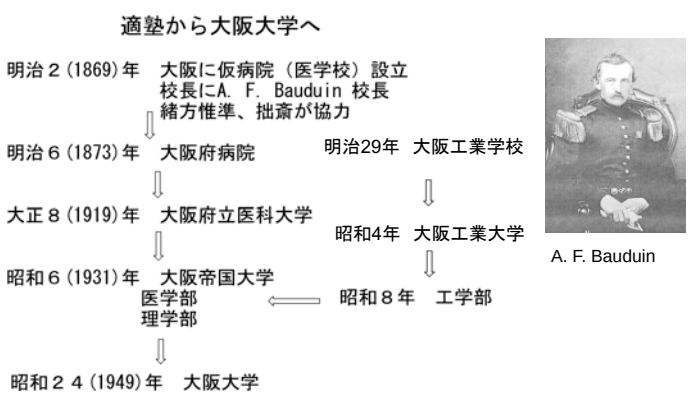
さて、大阪大学理学部は、1931 年の大阪帝国大学発足時に医学部とともに設立され、初代理学部長には真島利行博士が就いた。真島は、日本の有機化学を築いた一人であり、大阪大学においても天然物化学を牽引した。ここでは大阪帝国大学創立時から、現在の我々に到る天然物化学研究について紹介する。なお本稿は、令和 2 年 11 月 20 日（金）に開催

された第 29 回理学研究科技術職員研修プログラムの講義をまとめたものである。その執筆にあたり、理学部創立に至る経緯、なかでも塩見正次とその師である佐多愛彦の貢献について、文章としてまとめた。その他の部分については、スライド貼付を中心とすることをお許しいただきたい。なお敬称については多くの場合略させていただいた。

2. 大阪大学理学部設立に至る経緯

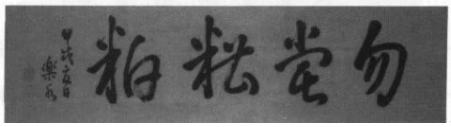
大阪大学の源流は適塾にまで遡る。現在を生きている我々にとっては適塾の時代は遠い昔のように感じるが、まず時代を越えた人のネットワークにより適塾は確かに現在の理学研究科に繋がっていることを紹介したい。





緒方洪庵の次男の緒方惟準、娘婿の緒方拙斎の協力のもとに 1869 年（明治 2 年）上本町大福寺に仮病院が設立され、同年に大坂府医学校・病院となった。学制改革により医学校・病院共に廃止されるが、1873 年（明治 6 年）西本願寺掛所に大阪府病院が設立された。同病院は 1879 年（明治 12 年）中之島常安町に移転し、大阪公立病院に改称し、翌年にはさらに府立大阪病院と改称し、病院長に高橋正純を任じ、教授局を分離して府立大阪医学校となった（なお高橋正純、緒方惟準らの有志は、大阪市内に生活困窮者のための施設として 1888 年（明治 21 年）に大阪慈恵病院を設立し、現在の大阪市立弘済院に引き継がれている）。1880 年（明治 13 年）、吉田顕三が病院長兼学校長となった。吉田顕三は、同時期に海軍軍医大監も務めており、幕末の箱館戦争の際には甲鉄艦乗組医官を務めた経験があり、後に衆議院議員となった。1888 年（明治 21 年）には、大阪医学校と改称し、翌年病院長・学校長に清野勇が就任した。1894 年（明治 27 年）には、佐多愛彦が清野勇からの誘いで大阪医学校に赴任した。翌年には 24 歳の若さで、病理学と細菌学の両教室を設置して教授となった。1901 年（明治 34 年）には、大阪医学校を大阪府立医学校と改称し、佐多は 1902 年（明治 35 年）校長兼病院長に任じられた。1903 年（明治 36 年）に大阪府立医学校を大阪府立高等医学校と改称し、1915 年（大正 4 年）には大阪府立医科大学に昇格、1919 年（大正 8 年）には大阪医科大学となり、佐多は初代学長として 1924 年（大正 13 年まで）活躍した [1]。大阪医科大学への昇格がきまった直後から総合大学設立のための理科大学の創設がすでに計画されており、1916 年には後述のように、塩見正次の寄付を基に、財団法人塩見理化学研究所が設立され、佐多は所長に就任して、研究所の運営にあたることになる [2]。1925 年（大正 14 年）には塩見理化学研究所が大阪医科大学病院に隣接して建設

された。さらに 1930 年（昭和 5 年）に至って大阪府知事柴田善三郎と大阪医科大学長楠本長三郎との間で医科、理科を中心とする大阪総合大学創立の案が検討され、その際には塩見理化学研究所の協力が求められた。1931 年（昭和 6 年）に遂に大阪帝国大学の設置が認められ、医学部と理学部の二部局体制でスタートした。大阪帝国大学創設にあたって、塩見理化学研究所は 40 万円を大阪府に提出し、大阪医科大学蓄積金等と併わせて 185 万円が大阪帝国大学設立基金とされ、その全てが理学部創設に当てられたということである。



勿嘗糟粕（糟粕を嘗むる勿れ）

初代総長　長岡半太郎 (1865-1950)

原子の土星型モデル

原子の惑星型モデル

佐多愛彦(1871年-1950年)
府立大阪医学校校長・同病院長
大阪医科大学学長

楠本長三郎 (1871年-1946年)
大阪帝国大学医学部初代医学部長
大阪帝国大学第二代総長

さて筆者の師である芝哲夫は、塩見理化学研究所小史をまとめ、阪大創設における塩見正次の貢献を紹介している [2]。塩見正次は岡山県美作久米郡の出身で、佐多の弟子にあたり、大阪医学校を卒業後、医業の傍、1907 年（明治 40 年）に緒方正清（明治 38 年に旧緒方病院（現くりにっくおがた）を設立、緒方洪庵の孫千重の夫）らと共同して、合資会社喜多尾化学研究所（後の大阪化学研究所）を設立し、さらに 1911 年（明治 44 年）大阪亜鉛鉱業を設立した。1914 年（大正 3 年）に第一次世界大戦が勃発し、世界的に車鉛の需要が急増したために、大阪亜鉛鉱業は飛躍的に発展し、莫大な利益を得た。しかしながら事業の成功は塩見に多忙を強い、糖尿病と肺結核の侵すところとなり、1916 年（大正 5 年）10 月 24 日に死去した。塩見は自らの死が近いことを悟り、10 月 5 日に神戸市の自宅に大阪医科大学長佐多愛彦教授を呼んで、理化学研究所設立の意図を告白した。塩見は当時のわが国に最も重要であるのは基礎的な理化学であるとし、大阪医科大学とあわせて総合大学創設のもととなる理科大学の母体をつくるために、私財の半分の百万円を寄付して理化学研究所を設立することを申し出た。佐多はこの塩見の申し出を受諾して、きわめて迅速にその実現に尽力し、大阪の財界ならびに政界の実力者と協議してその賛同を得、さらに財団法人設立を 10 月 21 日に文部省に進達して、同日付で認可を得た。

塩見政次（1878－1916）

明治11年1月5日生岡山県出身
1900年大阪医学校（大阪府立医科大学）
卒業、恩師佐多愛彦
1911年大阪亜鉛鉱業を設立
第一次大戦で亜鉛需要が急増、莫大な利益
大正5年10月24日死去（享年39歳）
理化学研究所設立のため100万円を寄付

塩見政次　（大正４年撮影）

財団法人塩見理化学研究所

財団法人理事長		佐多愛彦	
所長	数学	小倉金之助	
研究員	理論物理	岡谷辰治	トキハル
〃	実験物理	清水武雄	
〃	生化学	近野氏	

1917 年（大正 6 年）5 月 28 日は塩見理化学研究所発足に当たり、研究組織は以下のように定めた。所長佐多愛彦、理学科長清水武雄（物理学部長兼任、後の日本物理学会初代会長）、数学部長小倉金之助、化学科長古武彌四郎（生物化学部長兼任）（記載の上の図は浅田常三郎の記憶に基づくもので若干異なっている）であり、当初の研究所員は大阪府立医科大学教授を兼任した。1924 年（大正 13 年）には佐多の後任に清水が所長に就任したが、翌年長岡半太郎の後任として東京帝国大学教授に転出し、清水の後任に小倉が所長に就任した。東京帝国大学で長岡の助手であった浅田常三郎は清水の東大転出に伴って、まず文部省在外研究生としてドイツのカイザー・ヴィルヘルム物理・電気化学研究所の Geheimrat Fritz Haber （窒素からアンモニア製造の発明者）の下に留学の後、1928 年（昭和 3 年）に帰国して物理学部研究員となった。その際の経緯が、浅田の「大阪大学理学部創立当時の思出」として記されており、少し紹介したい [3]。1926 年（大正 15 年）に長岡は「大阪に塩見理化学研究所があり、将来大阪に国立大学理学部が出来る予定であり塩見研究所がその核になる事になる。 その研究所の清水武雄研究員は、塩見の費用で英国に留学して帰朝しているが、今回東京帝国大学教授としてお迎えする事になったので、その後任になる人を文部省の在外研究員として二年間文部省の費用で留学させ、帰朝後は塩見研究所の研究員にする。淺田をその適任者として推薦してあるから。」と浅田に話をした。長岡は、三浦半島下浦の海岸に別荘を所有しており、1930 年夏長岡の構想になる大阪帝大理学部の教授候補者が別荘に集まり、長岡から理学部に対する希望や注意を承ったとのことである。皆、我が国を代表する学者であり、まことに気が引き締まる思いである。

1930年夏長岡先生別荘にて

数	清	水	辰	次	郎	
	南	雲	道		夫	
	正	田	健	次	郎	
	功	力	金	二	郎	（クヌギ）
物	八	木	秀		次	
	岡	谷	辰		治	
	淺	田	常	三	郎	
	菊	池	正		士	
	友	近			晋	
化	真	島	利		行	
	小	竹	無	二	雄	
	赤	堀	四		郎	
	槌	田	龍	太	郎	

「町人学者　淺田常三郎評伝」毎日新聞社

3. 初代理学部長眞島利行

初代理学部長は、眞島利行が担った。眞島は、漆の主成分であるウルシオールの構造決定など日本特産の天然有機化合物の構造研究を中心とした研究を推進した [4, 5, 6]。また東北帝国大学教授、理化学研究所主任研究員、東京工業大学教授、北海道帝国大学教授、大阪帝国大学教授を歴任し、日本の有機化学ならびに理学研究の推進に多大な貢献をした。眞島は、野村博、杉野目晴貞、小竹無二雄、川上真一、星野敏雄、藤瀬新一郎、赤堀四郎、

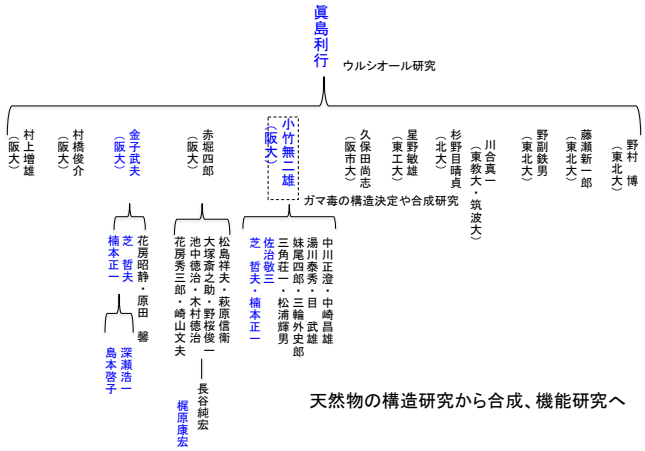
村上増雄、野副鉄男、村橋俊介、金子武夫、久保田尚志、黒田チカらの弟子を育て、後継者達はさらに多くの有機化学者を輩出し、眞島門下は日本の有機化学の大きな源流の一つである。

眞島は 1896 年 7 月に帝国大学理科大学純正化学科（現・東京大学理学部化学科）に入学し、大学院に進学後、1899 年に同助手となった。1907 年から眞島は欧州留学の機会を得た。当初は無機化学研究のため、配位理論で知られるスイスの A.ウェルナー（Werner）教授に師事すべくチューリッヒに着いたところ、桜井錠二（東京帝国大学理科大学教授、東京化学会（日本化学会の前身）会長）から、東北大学の新設が決まったので有機化学の研究をしても良い旨の電報が来た。眞島は日本で開始していた漆成分の研究を念頭に、二重結合の位置決定に必要なオゾン分解反応を学ぶためにドイツのキール大学に C. ハリエス（Harries）教授を訪ねた。キール大学には 2 年半滞在し、漆成分ウルシオールの側鎖のオゾン分解反応を修得した。キール大学の後、葉緑素、血色素の研究で有名なスイスの R. M. ウィルシュテッター （Willstätter: のちにノーベル化学賞を受賞）に就いてアニリン黒の研究など染料化学を学び、また最新の接触還元法（二重結合への水素添加反応）を習得した。さらに英国の Royal Institution で、デュワー瓶で知られる J. デュワー（Dewar）のもとで半年間の研究を続けた。帰国後、1911 年に東北帝国大学理科大学教授に就き、接触還元法やオゾン分解反応を駆使して、1917 年には遂にウルシオールの構造決定に成功した。

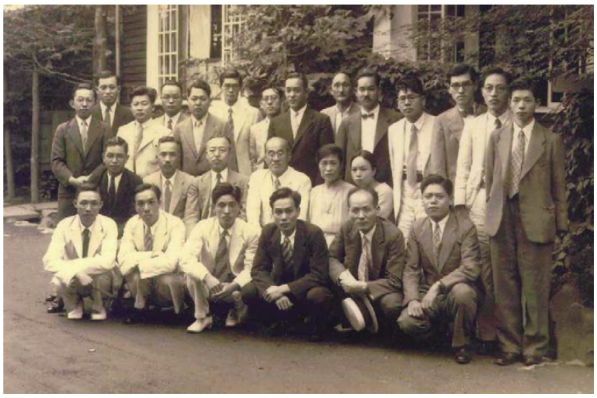
運、鈍、根

真島利行 (1874-1962)

有機化学者
1911年：東北帝国大学理科大学教授
1917年：漆の主成分ウルシオールの構造決定および合成に成功
1917年：理化学研究所主任研究員（兼任）
1926年：東北帝国大学理学部長
1929年：東京工業大学教授
1930年：北海道帝国大学教授
1932年：大阪帝国大学理学部教授・学部長（兼任）
1933年：大阪帝国大学（専任）
1943年：大阪帝国大学第3代総長



東北帝国大学時代の写真



〔後列〕：高岡道夫、戸井文一、村橋俊介、田村国三郎、川合眞一、岡原國男、丸山駿一、藤瀬新一郎、樫本竹治、星野敏雄、村上増雄、金子武夫、赤堀四郎、北浦貞夫
〔中列〕：小竹無二雄、丹野恒治、高岡斉、眞島利行、黒田チカ、和田水
〔前列〕：山城誠止、谷久也、小林貞之助、久保田尚志、尾形輝太郎、野副鉄男

1937年

芝哲夫 2006年和光純薬時報, Vol 74, No. 3

眞島が教授を務めた東北大学、大阪大学には、眞島研究室で単離・合成されたウルシオールやヒドロウルシオールなどの標本やウルシオールの構造研究に用いられたオゾン発生器などウルシオール研究関連の資料が遺されている。これらは日本の有機化学研究の創生期を示す貴重な資料であり、認定化学遺産第 011 号に認定された [6]。なお筆者の教授室にも東北帝国大学時代のサンプルが遺されている。

ウルシオール研究

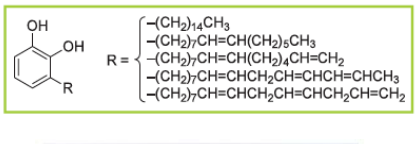


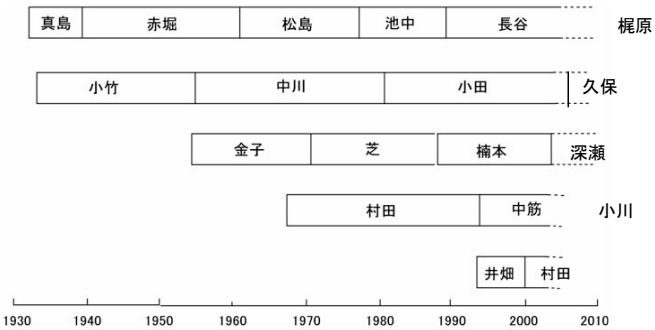
写真 1　眞島利行博士（左）と認定対象となった眞島が単離したウルシオール（右）

写真 2　認定対象となったオゾン発生装置

図 2　関係者に眞島が作成した常圧接触還元装置

久保孝史、江口太郎　化学と工業 | Vol.65-7 July 2012

眞島研究室は、有機化学第一講座と呼ばれていた。1939 年（昭和 14 年）に赤堀四郎が理学部教授に就任し、有機化学第一講座を継いだ。赤堀はアミノ酸・タンパク質研究で著名であり、1958 年（昭和 33 年）に大阪大学蛋白質研究所が創立され、所長に就任した。1960 年（昭和 35 年）には大阪大学総長となった。



4. 小竹無二雄の天然物化学研究

有機化学第二講座の主任教授が小竹無二雄教授である。小竹はドイツ・フライブルグ大学に留学し、Heinrich Wieland（1927 年に胆汁酸の研究でノーベル化学賞を受賞）に師事

受け継がれた精神と伝統

Etwas Neues! (Something New、何か新しいこと)

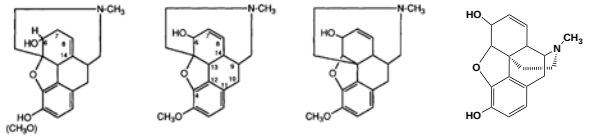
Prof. Heinrich Wieland (1877-1957), ドイツの化学者
ノーベル化学賞：1927

小竹無二雄教授 (1894-1976)

有機化学研究所にて実験中の小竹先生
（三角社一阪大名誉教授提供）

芝哲夫教授 (1924-2010)

モルヒネの化学



1907 L. Knorr　H. Hörlein　1925 H. Wieland　M. Kotake　1924/25 R. Robinson　J. M. Gulland

Figure 7. Construction of morphine as seen by (a) Knorr and Hörlein (1907); (b) Wieland and Kotake (1925); and (c) Gulland and Robinson (1925).

Remembering Heinrich Wieland (1877-1957), Portrait of an Organic Chemist and Founder of Modern Biochemistry,
Bernhard Witkop, Medicinal Research Reviews. Vol . 12. No . 3. 195-274 (1992),
John Wiley & Sons. Inc .

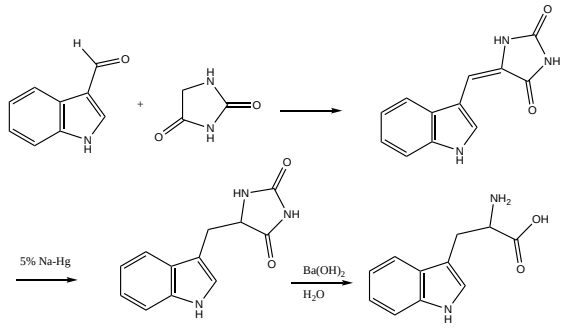
した。

Wieland は Adolf Butenandt、Feodor Lynen といったノーベル賞学者を育てられた大学者である。Wieland 研では、小竹はモルヒネの化学に携わった。小竹・Wieland の提出構造は最終的に Robinson の部分的修正が必要であったが、構造決定に大きな役割を果たした。

さて Wieland の口癖は Etwas Neues（something new）であり、小竹が実験室にいると毎日午前・午後と一度ずつ訪ねてきて、Etwas Neues はないか、と質問されたということである。帰国後の小竹のモットーが、Etwas Neues であり、小竹の弟子にその精神が伝えられた。長岡初代総長の「糟粕を嘗むる勿れ」は、独創性の高い研究へのチャレンジを推奨するものであり、Etwas Neues は常に新規な研究へのチャレンジを推奨するもので、合わせて大阪大学大学院理学研究科の spirit である。

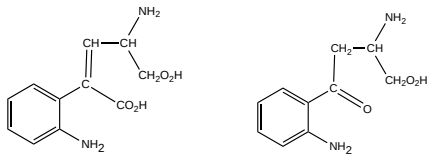
小竹の研究を少し紹介する。小竹、真島のアミノ酸トリプトファンの合成は有名であり、トリプトファンの代謝産物であるキヌレニンの構造について、古武彌四郎と論争をしていた。古武は 1919 年の大阪医科大学発足に伴い教授となり、大阪帝国大学発足により医学部の教授となった。また前述のように塩見理化学研究所の化学科長でもあった。古武は大量のうさぎの尿からキヌレニンの結晶を得ることに成功しており、さらに構造式を提出した。

小竹、真島のトリプトファン合成



古武弥四郎大阪大学医学部教授(1879-1968)
L-トリプトファンの中間代謝の研究（1925年～）
キヌレニンの単離・構造研究

大阪医科大学時代にうさぎの尿から結晶を得る

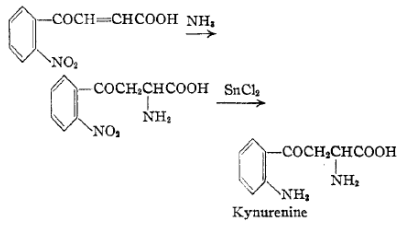


キヌレニン（古武）　キヌレニン（ブテナント）

1940年に古武、小竹で論争

キヌレニンの化学合成：小竹無二雄、目武雄

M. Kotake and T. Sakan, *Proc. Imp. Acad. Tokyo*, **18**, 191 (1942),
M. Kotake and T. Sakan, *J. Chem. Soc. Japan*, **63**, 1545 (1942).



Journal of the American Chemical Society (1951), 73, 1832

一方 Wieland の弟子である Butenandt は別の構造式を提出していた。小竹と弟子の目武雄（後の大阪市立大学理学部教授、またたびの研究で著名）は Butenandt 式に基づいたキヌレニン合成を行い、Butenandt 式が正しいことを示した。

なおトリプトファンからキヌレニンの代謝は、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO)が介在し、キヌレニン経路として知られている。キヌレニンは、核内受容体のアリール炭化水素受容体（AHR）に作用して T 細胞の免疫応答を調節する。この系は免疫チェックポイントの一つであり、キヌレニンは、抗腫瘍免疫応答を抑制することで、腫瘍形成促進作用を示す。IDO1 は、そのため新規な抗がん剤のターゲットとして注目されており、

筆者も新規 IDO1 阻害剤を開発した [7]。我々が IDO1 について研究したのはたまたまではあるが、繋がりは出てくるものである。

サントリー第 2 代社長の佐治敬三は、小竹の弟子であり、卒論研究課題はキヌレニン誘導体の合成であった。佐治はもともとはアカデミック志望であったこともあり、学術研究に貢献するために食品化学研究所を設立し、初代理事長に小竹を迎えた。1979 年にはサントリー生物有機科学研究所（生有研）と改称し、コロンビア大学教授中西香爾を所長に迎え、生物活性天然有機化合物の科学の発展に多大な貢献をした。納谷洋子（生物有機科学研究所、元副所長）、平間正博（後に東北大学教授）、橘和夫（後に東京大学教授）、大船泰史 （後に大阪市立大学教授）、村田道雄（大阪大学教授）、菅敏幸（静岡県立大学教授）、島本啓子（生物有機科学研究所主幹研究員・部長、大阪大学特任教授）など多数の有機化学者を輩出した。

佐治敬三さん

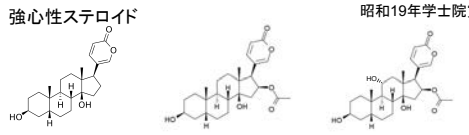
1919年：鳥井信治郎の次男として大阪で生まれる
1942年：大阪帝国大学理学部化学科卒業（旧制8回）
1945年：寿屋に入社
1946年：食品化学研究所設立
（初代理事長：小竹無二雄、初代所長：佐治敬三）
1961年：社長に就任
1963年：サントリー株式会社に社名変更
1979年：サントリー生物有機科学研究所（生有研）と改称

小竹は、ガマ毒の化学を推進し、当時最新のクロマトグラフィーを駆使して多数の成分を単離精製し、それらの構造式を提出した。のちに構造式は改定されたが、ガマ毒研究の体系化が始まる最初の研究として評価され、一連の研究で 1944 年（昭和 19 年）に帝国学士院賞を受章した [8]。以上のように小竹は日本の有機化学、天然物化学の発展に多大な貢献をするとともに、多くの人材を育成した。以下に門下生の大学教授を列挙させていただく。久保田尚志（阪市大・理）、森幸次郎（鹿大・理）、湯川泰秀（阪大・産研）、目武雄（阪市大・理）、荻谷彬（立教 大・理）、福井憲二（広島大・理）、新保正樹（関西大・工）、中川正澄（阪大・理）、中崎昌雄（阪大・基礎工）、畠山英夫（帝塚山大）、山口八郎（広島大・工）、佐々木大象（阪市大・医）、川瀬義之（富山大・理）、芝哲夫（阪大・理）、三輪外史郎（阪市大・理）、納谷恵三（関西学院大・理）、藤野明（阪市大・理）、長谷綱男（鹿児島大・理）、松浦輝男（京大・工）、三角荘一（阪大・産研）、市川信孝（神戸商船大）、乾利成（阪大・教養）、山口正雄（和歌山大・医）、花房昭静（阪大・産研）、原田馨（筑波大・化）、林雄二（阪市大・理）、阿部滋弘（横浜大・工）、荒川久雄（徳島教育大・理）、川口真一（阪市大・理）、小竹宏志（金沢大・理）、木檜章（京都工繊大）、冨田裕（新潟薬大）、中原昭次（阪大・教養）、中村暢夫（阪市大・理）、三輪保三郎（鹿児島大・理))、村井不二男（愛知医大）、楠本正一（阪大・理）。

ガマ毒の化学

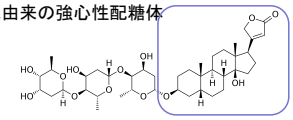
蟾酥（せんそ）：アジアヒキガエルやヘリグロヒキガエルの耳腺分泌物、皮膚腺分泌物を集め、乾燥させた生薬

強心性ステロイド　　昭和19年学士院賞



ブファリン　ブフォタリン　ガマブフォタリン

ジギタリス由来の強心性配糖体



ジギトキシン

5. 天然物有機化学研究室

天然物有機化学研究室の初代教授は金子武夫である。金子は東北帝国大学卒業で、その当時から赤堀の弟子としてアミノ酸研究に携わっていた。金子はアミノ酸研究をライフワークとし、アミノ酸合成に関する種々の研究を行い、アミノ酸工業に大きな貢献をした。一般に L 型の α-アミノ酸（天然型）に属するものは無味または苦味を呈するの

金子　武夫先生
アミノ酸研究

に対し、D 型（非天然型）に属するものは甘味を呈する。ただしアラニン及びα-アミノ酪酸は例外で D, L 共に甘い。金子はα-アミノ酸が甘味を発現する構造要件を明らかにするなど、アミノ酸の味に関する研究においても多大な貢献をし、1967 年の味と匂のシンポジアム（日本味と匂学会の前身）の立ち上げに幹事として携わった。また「アミノ酸ならびに関連化合物の研究」昭和 45 年度に第 23 回日本化学会賞を受賞している

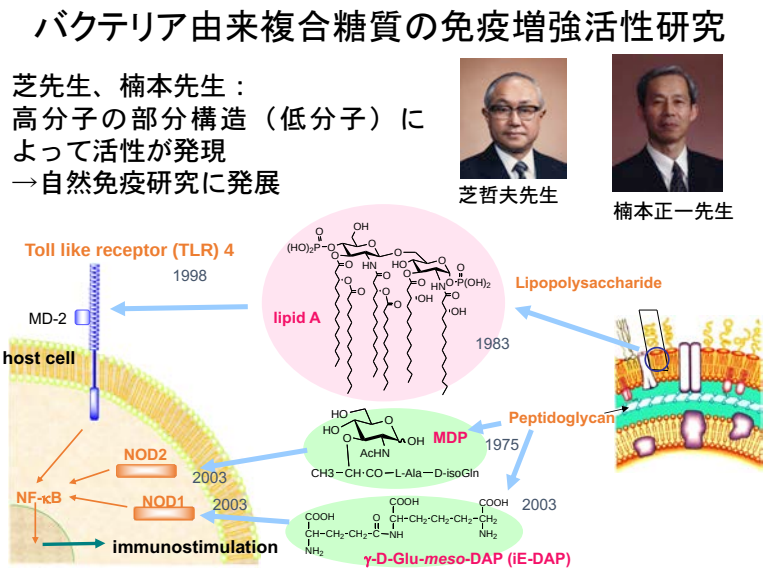
金子は、芝哲夫とともにペプチド抗生物質に関する研究も行った。ペプチドに関する研究は、芝哲夫、楠本正一が始めた複合糖質研究、糖鎖研究とともに、現在に至るまで、天然物有機化学研究室における主要研究課題となっている。

金子研究室では、芝を中心にペプチド研究が行われた。芝はカゼインの加水分解ペプチドであるグルタミン酸ペプチドの研究を行い、1959 年にはα-およびγ-L-グルタミル-L-グルタミン酸の合成を報告した。これは日本におけるペプチド合成研究の始まりとなるものでもあった。その他にも、金子研では枯草菌が産生する抗生物質バシトラシン (bacitracin) の合成研究、抗結核菌作用を持つツベラクチノマイシン（tuberactinomycin）類の構造と合成研究はスタートし、芝研究室で完成した。

芝哲夫は、1946 年に大阪帝国大学理学部化学科卒業し、1971 年（昭和 46 年）に天然物有機化学研究室の教授となった。糖質研究、ペプチド研究で知られ、1982 年（昭和 57 年）に「生体機能解明のためのペプチド、糖に関する有機合成研究」で日本化学会賞を受賞した。1988 年（昭和 63 年）に大阪大学名誉教授、財団法人蛋白質研究奨励会ペプチド研究所所長となった。芝は化学史研究、蘭学・適塾研究でも知られ、化学史学会会長、関西日蘭協会会長などを務めた。

次代の教授は楠本正一であり、1988 年に大阪大学理学部教授となった。在任中に大学改革の波が押し寄せ、1996 年度には大学院重点化した。2003 年度に理学研究科長となり、2004 年の国立大学法人化に力を注いだ。2004 年に退職後は財団法人サントリー生物有機科学研究所理事･所長（2004-2011 年）などを務めた。複合糖質の合成と免疫機能研究などの業績で、1983 年国際免疫薬理学会賞、1999 年日本化学会賞、2004 年 Bang Award (国際エンドトキシン学会)、2016 年、Nakanishi Prize を受賞した。なお「Nakanishi Prize」は、日本化学会と米国化学会とで、上述の中西香爾コロンビア大学教授の功績をたたえ設立された賞であり、生物活性天然物の単離、構造解析、生物機能、生合成および全合成分野での顕著な研究業績を対象に選考が行われるものである。

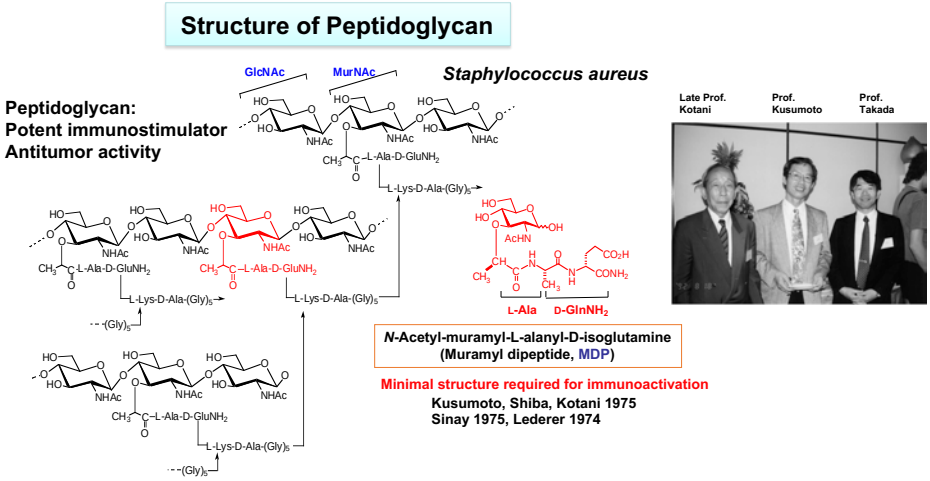
大阪大学天然物有機化学研究室では、筆者の恩師の芝哲夫、楠本正一の時代から、生物機能糖鎖の構造決定、合成、さらにはそれらのターゲットタンパク質の同定という現在の化学生物学に相当する研究が時代に先駆けて行われていた。その主要な課題は、細菌由来



糖鎖の免疫増強作用である [9]。

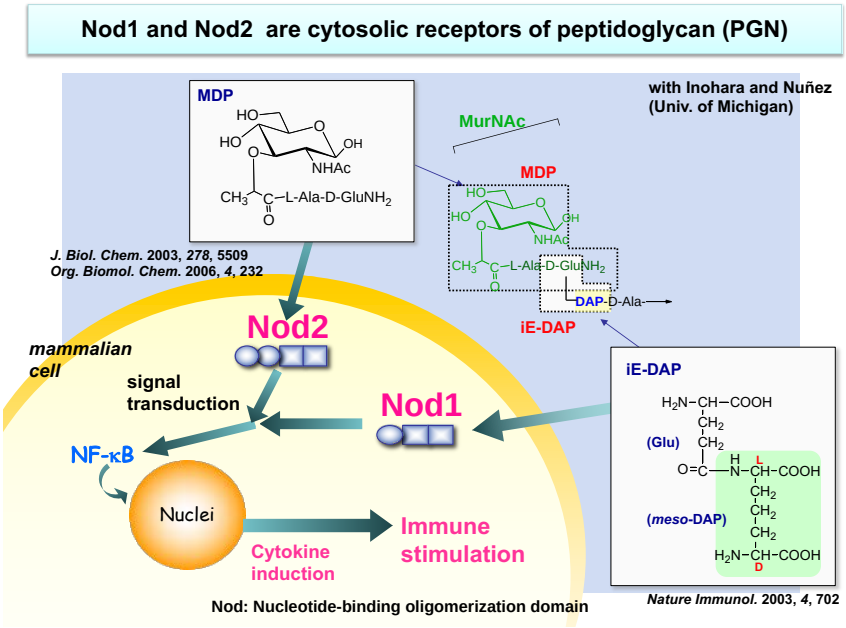
細菌由来糖鎖は非自己の分子で、生体に存在するセンサー受容体がそれらを検出し、免疫を増強する。この機構は、自然免疫と呼ばれており、抗体産生や抗ウイルス・抗腫瘍免疫などの獲得免疫系を制御することから大きな注目を集めている。筆者は、この自然免疫の基本概念の構築に、化学の観点から貢献できたのは幸運であった。

ペプチドグリカンは細菌細胞壁の主要成分であり、グルコサミンとムラミン酸が交互に結合した多糖が、ペプチドを介して架橋した構造を有する巨大なポリマーである。芝、楠本らは、種々の単糖、二糖ペプチドグリカンフラグメントの合成を行い、大阪大学歯学部細菌学教室の小谷尚三らとともに 1975 年に活性を示す最小構造として N-アセチルムラミン酸(MurNAc)にジペプチドが結合したムラミルジペプチド（MDP）を見出した。同時期にフランスの Lederer は同様の結論に達し、少し早く論文発表を行った。しかしながら 20 世紀中は、ペプチドグリカンや MDP の標的タンパク質や活性発現機構は未知であり、我々はペプチドグリカンの生物機能の解析を目的として、ペプチドグリカンの様々な部分構造および誘導体を合成した。



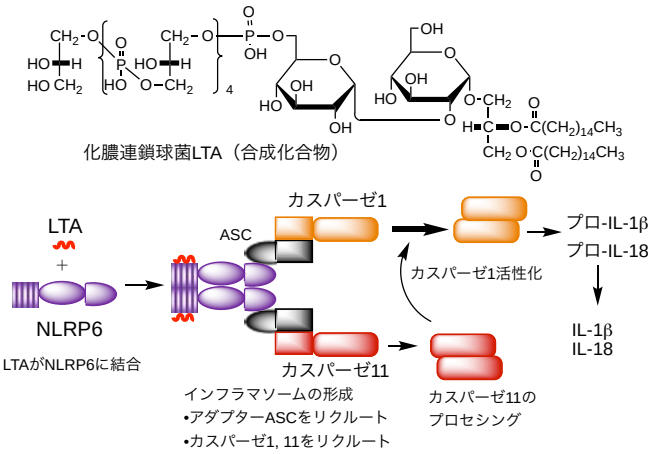
その頃（2002 年）ミシガン大学の猪原、Núñez らとの共同研究がスタートした。彼らは Nod2 という細胞内のタンパク質がクローン病の感受性遺伝子産物であると報告していた。Nod2 のリガンドとしてペプチドグリカンが候補に上がっていたので、MDP や合成ペプチドグリカン部分構造の Nod2 活性を調べたところ、それらが活性化能を有することがわかり、Nod2 がペプチドグリカン受容体であることが明らかとなった。なおこの研究はパスツール研究所との熾烈な競争であり、J. Biol. Chem.の同一号に連続で掲載された。

一方、ファミリータンパク質である潰瘍性大腸炎関連因子の Nod1 についても競争は熾烈であった。グラム陰性菌のペプチドグリカンはジアミノピメリン酸(DAP)を含有することが特徴で、ヒトはこれを持たないことに着目し、グルタミン酸と DAP からなるジペプチド γ-D-glutamyl-*meso*-diaminopimelic acid (iE-DAP)を合成したところ、確かに Nod1 はこのジ



ペプチドによって活性化されることが明らかになった。DAP 含有ペプチドグリカンフラグメントの免疫増強作用は 1980 年代半ばに藤沢薬品工業のグループから報告されており、その受容体を決定したことになる。パスツール研究所と同時期の発表となったが、最小リガンド構造を報告したのは我々であり、著者が便宜的に名付けた iE-DAP が Nod1 リガンドの通り名となった。

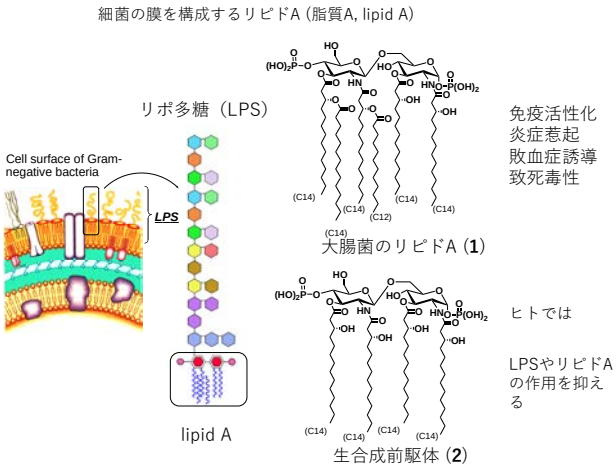
猪原、Núñez との重要な共同研究成果はもう一つある。リポタイコ酸(LTA)はグラム陽性菌の細胞表層複合糖質で、強い免疫増強作用が報告されていた。しかしその合成フラグメントは当時のアッセイ系では活性を示さず、隅田泰生（現鹿児島大学教授）と橋本雅仁（現鹿児島大学教授）が天然 LTA の精製を進めた結果、主成分の LTA は活性を示さなかった。その後、橋本、隅田は鹿大に移られた後にマイナー成分として複数のリポタンパク質を見出し、藤本ゆかり（現慶応大学教授）が部分構造のリポペプチド群を合成し、それらが TLR2 を活性化する本体であることを明らかにした。



合成リポタイコ酸の構造と活性発現機構

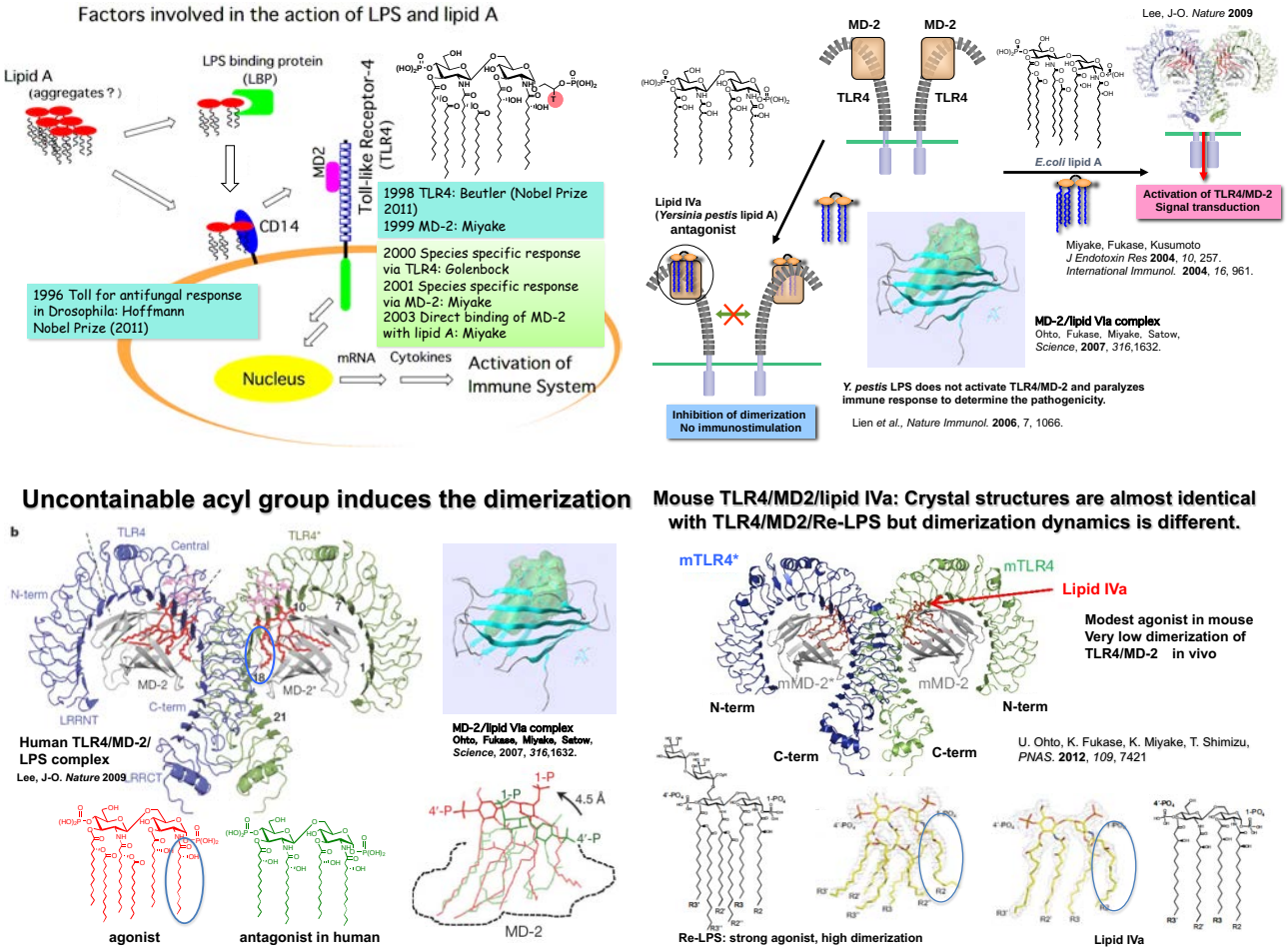
ここで話はまだ終わらない。猪原、Núñez は細胞内の NLRP6 というタンパク質が LTA を認識してインフラマソームという分子複合体を形成して炎症を惹起することを見出した。ここで合成 LTA を用いた検証で、NLRP6 が LTA 受容体であることが確定した。合成論文が受理されてから、26 年が経っていた。

最も力を入れてきた研究にリポ多糖(LPS)に関する研究が上げられる。LPS は内毒素とも呼ばれ、細菌感染において敗血症を引き起こす原因物質の一つでもある。LPS の免疫増強活性の本体はリピド A と呼ばれる糖脂質部であり、芝、楠本は、ドイツ Borstel 研究所のグループと共同して大腸菌型リピド A (**1**) の構造を解明し、1985 年には全合成を行って、リピド A が内毒素の本体であることを確定させた。先に生合成前駆体型リピド A (リピド IVa (**2**))の全合成にも成功していたが、1991 年にはリピド IVa がマウスに対しては免疫増強作用を示すが、ヒトにおいてはアンタゴニスト作用を示すことが明らかにされた。この発見は LPS 受容体の存在を示唆するものであり、その探索研究が行われた。Hoffmann らは 1996



年にショウジョウバエの Toll 遺伝子が真菌に対する生体防御機構に必須であることを見出し、これが契機となって 1997 年には哺乳類のホモログとして Toll 様受容体(TLR)の存在が指摘され、1998 年には Beutler らが、TLR4 が LPS 受容体であることを明らかにした。また大阪大学の審良らはその他の TLR を含め様々なセンサー受容体群を発見した。これらの研究が契機となって様々な TLR ならびにそのリガンドが次々に同定され、さらには細胞内シグナル伝達機構や獲得免疫との連携メカニズムが明らかにされてきた。なお Beutler 博士と Hoffmann 博士は以上の成果により 2011 年のノーベル生理学・医学賞を受賞した。

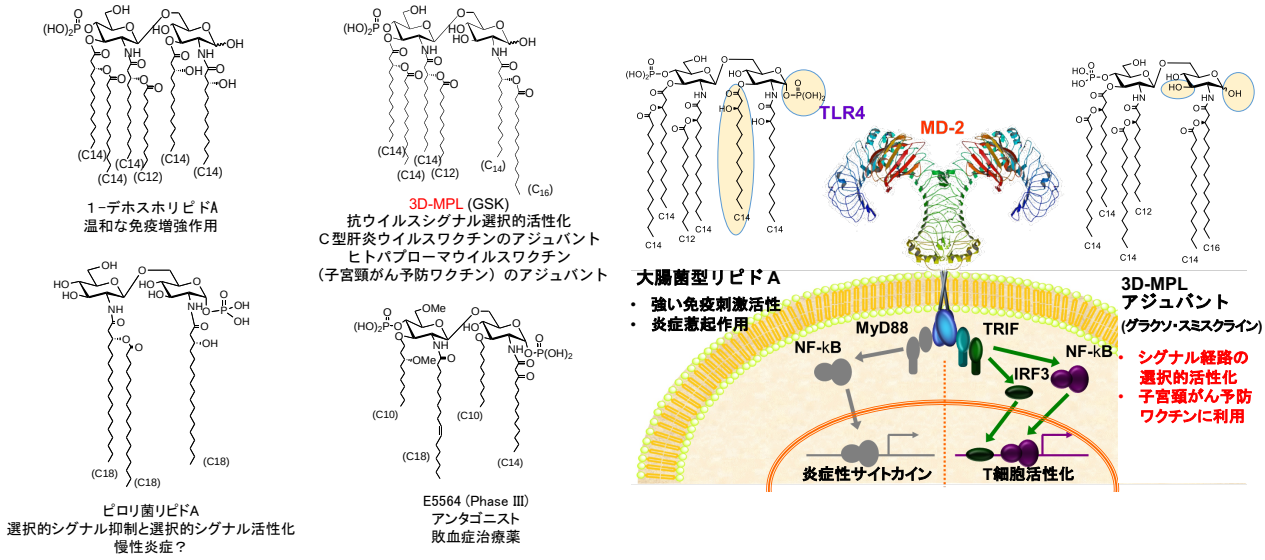
さて筆者も、楠本研究室において、隅田泰生博士、及川雅人博士、多くの学生さんとともに LPS 研究に携わった。上述のようにリピド IVa は生物機能研究の鍵化合物であり、全合成の後に世界中の研究者に供与されたが、サンプルが枯渇するという事態となった。我々には化合物を供給する義務があるだろうということで、再合成することとなり、大腸菌型リピド A を含めて新ルートで大量合成に成功した。これが数多くの共同研究を通じて、自然免疫研究に多大な貢献をすることなった。



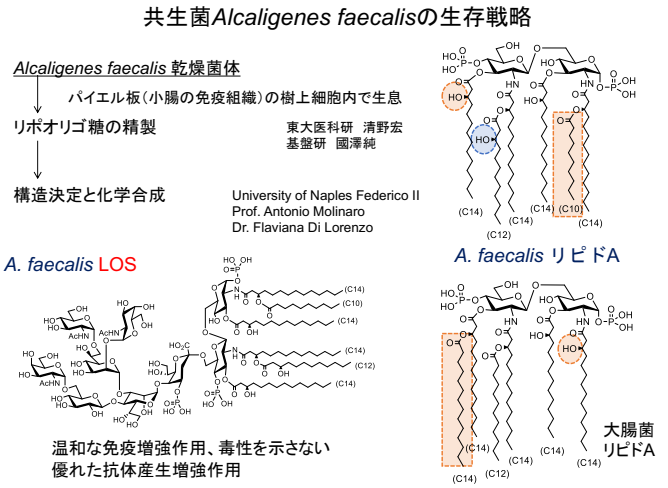
まずリピド IVa の種特異的な活性が TLR4 に因ることが証明され（合成化合物を用いた検証にも相当する）、三宅健介、高村(赤司)祥子との共同研究により、TLR4 と複合体を形成するタンパク質 MD-2 が種特異的な応答に関与することが示され、さらに放射性標識化合物を用いてリピド A が MD-2 と直接結合することが明らかにされた。佐藤能雅、大戸梅治、清水敏之によりヒト MD-2 とリピド IVa 複合体の X 線結晶構造解析、マウス TLR4/MD-2/リピド IVa の X 線結晶構造解析が行われ、KAIST の Jie-Oh Lee らのヒト TLR4/MD-2/LPS の結果と合わせ、TLR4/MD-2 による LPS,リピド A の認識が解明された。

細菌感染の防御に TLR4 が極めて重要であるが、その証明にも合成化合物が貢献した。ペスト菌は哺乳類に感染するとリピド IVa の結合した LPS を産生する。リピド IVa は、自然免疫活性化能が弱い（げっ歯類）か自然免疫抑制性（ヒト）であり、ペスト菌は容易に感染するが、大腸菌型リピド A を産生するように遺伝子改変されたペスト菌は感染できない。一方、寄生性の *Helicobacter pylori*(胃炎，消化性潰瘍，胃腺癌の原因菌)や *Porphyromonas gingivalis* (歯周病の原因菌の一つ)のリピドAは、特徴的な構造を有しており、アンタゴニスト作用か極めて弱い免疫刺激活性を示す。

このようにリピド A の構造活性相関研究についても我々は世界をリードしてきた。アシル基ならびにリン酸基は、TLR4/MD-2 複合体との相互作用を制御し、活性に大きな影響を及ぼす。大腸菌リピド A は、TLR4/MD-2 の２量体化を促進し、極めて強力な免疫増強作用と炎症惹起作用を有するが、１位リン酸を欠くモノホスホリルリピド A (MPL)の２量体化能は低下し、毒性は低減され、抗ウイルス応答は保たれる。グラクソ・スミスクライン社は、同様に抗ウイルス応答を誘導する 3D-MPL を開発し、子宮頸がん予防ワクチンであるヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン Cervarix ならびに HBV ワクチン(Fendrix)において、ワクチンの効力を高めるアジュバントとして用いられている。

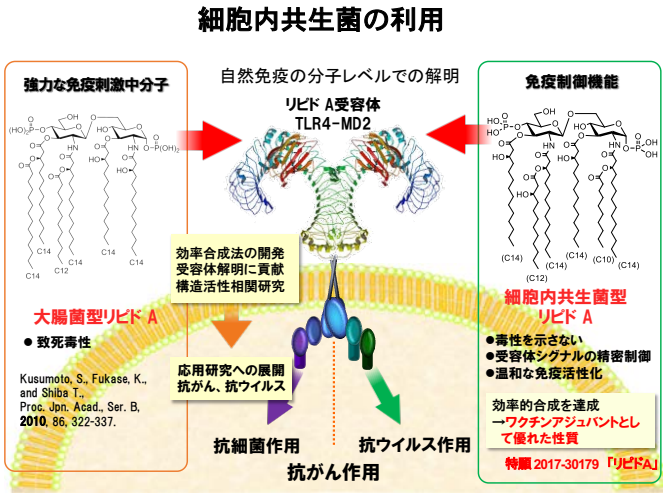


このようにリピド A の構造活性相関研究を基にして、免疫アジュバントが開発された。免疫応答は様々であるので、ウイルス・細菌・がんなどの対象、投与法、用いる抗原などワクチンの性質に応じたアジュバントが望まれており、まだまだ様々な展開が可能である。一方で、上述の種特異的免疫応答は予測が困難であり、医薬品開発においてしばしば重大な問題となる。そこで筆者は、マウスとヒト双方に共生する細菌であれば、その LPS やリピド A は温和な免疫応答を示すと考えた。



東大医科研の清野、國澤は *Alcaligenes* 属が、腸管における免疫組織であるパイエル板の樹状細胞内に共生することを見出した。そこで *Alcaligenes faecalis* 由来の LPS を分離してその性質を調べたところ、*A. faecalis* LPS は宿主に対して、効果的に免疫を活性化し、抗体産生を促進するがほとんど炎症を惹起しないこと、中でも粘膜免疫の代表格である IgA 産生応答を強力に誘導することが明らかになった [10]。パイエル板は粘膜免疫に重要な役割を果たしていることを考えると、そこに生息する細菌由来分子が粘膜免疫を活性化するのは合理的である。さらに我々は、ナポリ・フェデリコ２世大学の Molinaro 教授、Silipo 教授、Di Lorenzo 博士との共同研究により、LPS ならびにリピド A の構造を解明し、さらには *A. faecalis* リピド A の化学合成を行って、リピド A が温和な免疫増強作用の本体であることを明らかにした [11]。*A. faecalis* リピド A は、安全性の高いアジュバントとして期待され、現在 *A. faecalis* リピド A をアジュバントに用いた種々のワクチン開発研究を行っている。

ここまで、微生物由来糖鎖の研究について述べてきたが、我々は動物が有する糖鎖について、中でもアスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖（*N*-グリカン）の合成と機能研究に精力的に取り組んでいる。またフローマイクロ合成など新しいデバイスを用いた有機合成や、新規合成ストラテジーに基づく糖鎖合成研究を実施している。さらには合成糖鎖を用いて、それらを標的とするタンパク質の同定や相互作用研究を行っており、特に細胞レベルの生体反応については、蛍光顕微鏡を用いたライブセルイメージングなどで、生きた状態での糖鎖機能解析研究を実施している。



以上、大阪大学大学院理学研究科における天然物有機化学研究の系譜を我々の研究室を中心に述べた。天然の化合物を対象にしているという観点から見れば、村田道雄教授ならびに梶原康宏教授もこの領域に大きな貢献をされており、大阪大学大学院理学研究科はこの領域では世界的に強力である。

最後に、筆者の学生時代に芝哲夫先生から伝えられた言葉をまとめた。緒方洪庵先生、長岡半太郎先生の言葉は大阪大学の精神としてよく知られているものである。いずれも研究の本質、科学の本質を表す言葉であり、後世に伝えたいと思い、ここに記したい。

人のため、世のため、道のため（緒方洪庵）

勿嘗糟粕（糟粕を嘗むる勿れ）（長岡半太郎）

運鈍根（真島利行）

Etwas neues (something new)(Theodor Wieland、小竹無二雄）

松茸は百人の股をくぐる

Creativity equals successful curiosity. (James Watson)

参考文献

[1] 大阪大学医学部の歩み　https://www.ichou.or.jp/pdf/history.pdf

[2] 芝哲夫「塩見理化学研究所小史」、大阪大学史紀要. 3　P31-P43.

http://hdl.handle.net/11094/8755

[3] 淺田常三郎「大阪大学理学部創立当時の思出」、アルスの会 ブログ、福井崇時 「淺田常三郎先生と長岡半太郎先生とフリッツ・ハーバー先生」より、https://watanaby.files.wordpress.com/2013/03/fukui-7.pdf

[4] 芝哲夫「眞島利行」、和光純薬時報 Vol.74, No.3 (2006).

[5] Chem-Station「真島利行系譜」、https://www.chem-station.com/chemist-db/archives/2009/07/post-4.php

[6] 久保孝史、江口太郎「眞島利行ウルシオール研究関連資料」、化学と工業 Vol.65-7, 534-535 (2012).

[7] Shiokawa Z, Kashiwabara E, Yoshidome D, Fukase K, Inuki S, Fujimoto Y. *ChemMedChem* 11, 2682-2689 (2016).

[8] 納谷洋子「小竹無二雄」、和光純薬時報 Vol.80, No.1 (2012).

[9] 深瀬浩一、化学と工業 Vol.73, 631 (2020).

[10] Shibata N, Kunisawa J, Hosomi K, Fujimoto Y, Mizote K, Kitayama N, Shimoyama A, Mimuro H, Sato S, Kishishita N, Ishii KJ, Fukase K, Kiyono H. *Mucosal Immunol.* 11, 693-702 (2018).

[11] Shimoyama A, Di Lorenzo F, Yamaura H, Mizote K, Palmigiano A, Pither MD, Speciale I, Uto T, Masui S, Sturiale L, Garozzo D, Hosomi K, Shibata N, Kabayama K, Fujimoto Y, Silipo A, Kunisawa J, Kiyono H, Molinaro A, Fukase K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 60, 10023-10031 (2021).