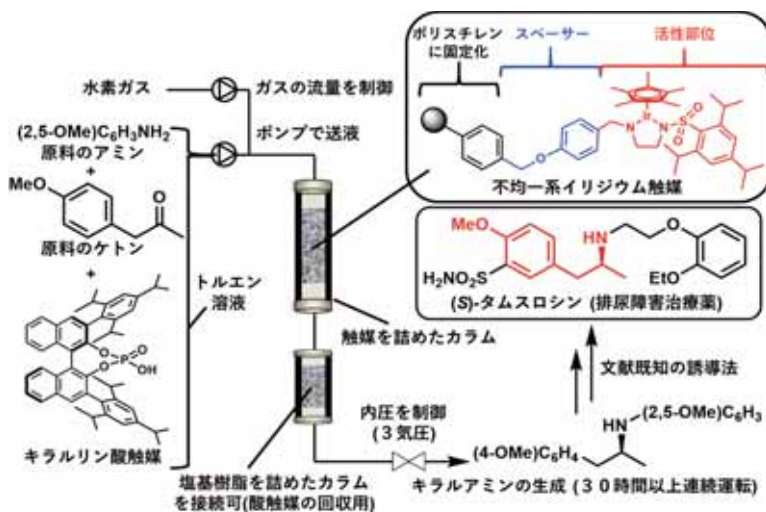


CASE 1

医薬品の原料になる キラルアミンを連続生産

食品や石油化学製品は連続生産が実施されているいっぽう、医薬品はまだまだほとんどがバッチ法により生産されている。すなわち、巨大なフラスコや釜に原料を投入し生成物をその都度すべてを取り出さねばならず、需要に応じた生産量のコントロールができない。医薬品合成には、不斉点の導入を含む複雑な工程を経由する。このキラル化合物の連続生産が可能になれば、医薬品をいつでもどこでも欲しいだけ作れるようになる日に大きく近づくであろう。鍵を握るのは、高い活性と選択性を示す固体触媒の開発である。



図：連続フロー法によるキラルアミン合成の概略

不斉点をもつアミン（キラルアミン）類は医薬品の構造中によく現れ、小分子医薬の約40%に含まれる重要な化合物群である。ごみを出さない理想的な合成法として、C=N二重結合をもつ化合物を水素により不斉還元する方法が挙げられる。キラルな触媒を用いた不斉水素化反応は、2001年のノーベル賞受賞対象となったトピックでもあり、実験室レベルではこれまで盛んに研究されてきた。しかし、これらのほとんどは芳香環が直接C=N結合に接続した基質への適用に限られ、有用な物質の多い脂肪族基質に対する反応は選択性が十分でなかった。また、高圧の水素（5-50気圧）を必要とするなど、安全性への課題も懸念される。加えて、高価な貴金属の錯体触媒を液相に溶かして使用しており、その回収・再使用は難しかった。このように、キラルアミン類の触媒的不斉合成の実用化には多くのハードルがあった。

これらを克服する鍵となるのは「固相担持触媒」と「フロー法による連続生産」である。われわれは、不斉水素化に有効であることが知られているイリジウム錯体とキラルリン酸からなる触媒系に着目し、前者の不均一化を行った。錯体の配位子のアミン部位を基点にスチレン部位を導入し、架橋剤とともに重合させることで、不溶性の固相担持錯体を調製した。とくに、重合を行う部位と触媒活性をもつ部位との間に適切な距離を取ったところ（スペーサー部位の導入）、高い活性と選択性がバッチ法にて確認された。

次にフロー法による実験を試みた。フロー法では、固体触媒を充填したカラムに原料を溶かした溶液を流通させることで、触媒との分離および目的物の生成が同時かつ連続的に行われる手法である。高い安全性や省スペースにもつながる他、必要な分だけ運転することが可能である。本反応系では、固相担持イリジウム錯体触媒を詰めたカラムに対し、キラルリン酸触媒や水素ガスも同時に流通させた。従来のバッチ法よりも低い水素圧（バッチ法の20気圧に対し、3-6気圧）で反応を行うことができ、目的物であるキラルアミンが高収率・高エナンチオ選択性をもって得られた。固相・液相・気相の混合効率がフロー系の方が良い為と考えられる。さらに、後続に塩基樹脂を充填したカラムを連結することで、キラルリン酸触媒を捕捉し、回収・再使用ができることを示した。本フロー法は医薬品前駆体の合成にも適用でき、実際に排尿障害の治療薬として用いられている「ハルナール」の医薬原体であるタムスロシンの鍵中間体であるキラルアミンの連続合成を30時間以上に渡って達成した。これらの成果は高効率なファインケミカルズの連続合成法に新たな手法を提供できたといえる。

本研究成果は、T. Yasukawa, R. Masuda, S. Kobayashi, *Nature Catalysis* 2, 1088 (2019) に掲載された。

(2019年11月11日プレスリリース)

CASE 2

水族館で発見された 新種のイソギンチャク!?

「水族館」にどんなイメージをお持ちだろうか？
学問と関係のないレジャー施設？…とんでもない！
いま、水族館のもつ学問的価値が、
最前線の研究で大いに生かされているのだ！
近年、あるイソギンチャクの属に
101年ぶりの新種が発見された。
その新種が発見されたのはなんと、
沖縄美ら海水族館の水槽の中！
しかも、15年間に飼育されたのちに、
新種であるという真実が分かったのだ！
研究を生業とする生物学者と、
飼育観察のプロフェッショナルである水族館。
「最強」のタッグが組まれた先に、
驚くべき新発見の連続が待っていた…。



1世紀以上採集された記録のない生物もいる。
しかし、そのような種は、思いもよらない身近な
場所で飼われているかもしれない。

沖縄美ら海水族館（沖縄県本部町）の水槽に、
謎のイソギンチャクが2種類飼育されていた(図a,
b)。口の縁が葉状に発達するなどひじょうに珍しい
形態をしており、水族館も注目していたものの、
どちらも「ヤツバカワリギンチャク科の1種」と
しか判断できていなかった。

われわれがこれらの謎のイソギンチャクについ
て、その外部形態の観察・切片を用いた内部形態
の分析などの分類学的精査を行った結果、小さ
な個体(図a)はクローバーカワリギンチャク属
Synactinernus の唯一の種であるクローバーカワ
リギンチャク *Synactinernus flavus* であると判明した。

実に101年もの間採集された記録がなかった本種
が、水槽に10個体以上生きていたのだ！そして、
大きな個体(図b)はクローバーカワリギンチャ
ク属の特徴をもつものの、触手の数が100本以上
多いこと、口の縁の葉状の構造が8枚均一に発達
すること、体のサイズが3~4倍ほど大きいこと
など、さまざまな形態でクローバーカワリギン
チャクと区別されたため、これらの個体を新種記
載すべきであると判断した。

近年、このクローバーカワリギンチャク属は、
ヨツバカワリギンチャク属 *Isactinernus* のジュニア
シノニム^(注)であることが主張されていた。しか
し、本研究で採集された標本を用いてわれわれが
分子系統解析を行った結果、両属は明確に離れた
系統に位置したため、クローバーカワリギンチャ
ク属は有効であるということが証明された。これ
らの結果をもとに、われわれはクローバーカワ
リギンチャク *S. flavus* を再記載するとともに、大
型の個体の方は新種として記載し、飼育していた
水族館の名に因んでチュラウミカワリギンチャク
Synactinernus churaumi と命名した。

チュラウミカワリギンチャクは、石垣島の沖で
偶然採集されて以来15年もの飼育を経て新種記
載されたが、近年行われた沖縄美ら海水族館によ
る無人潜水艇を用いた調査にて、沖縄島沖の水深
約300mの深海底にも群れて生息していることが
判明した(図c)。深海での生態が観察されたのは、
ヤツバカワリギンチャク科を通じて初めての快挙
である。このように、生物を入手する機会に恵ま
れる水族館と、専門的な知識をもつ研究者がタッ
グを組むことは有益であり、近年、多くの動物群
で両者がコラボレートした研究が実際に行われつ
つある。たとえば、われわれが先に新種として記
載したテンプライソギンチャク(理学部ニュース
50巻2号参照)においても、その後行われた鳥羽
水族館との共同研究の結果、海綿との共生に関し
て新たな生態が明らかとなっている。チュラウミ
カワリギンチャクに関しても、今後の水族館との
共同研究により、さらなる新事実が明らかとなる
ことが期待される。

本研究成果は、Izumi, T *et al.*, *Zoological Science* 36
(6), 528 (2019) に掲載された。

(2019年12月10日プレスリリース)

(注)ジュニアシノニム(新参異名):
ある種(属)が別の種(属)と同一
であると判明した時、その名称は
旧い方に統一される。この時、新
しい方の名称は新参異名とよば
れ、原則的に用いられなくなる。

図: a. クローバーカワリギンチャク
Synactinernus flavus. b. チュラウ
ミカワリギンチャク *S. churaumi*. c.
深海のチュラウミカワリギンチャ
クの群れ。写真提供: a: 藤井琢
磨(鹿児島大学), b, c: 沖縄美ら
海水族館。スケールは5cm。

