

化学のチカラで感染症に立ち向かう

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡大学地域創造教育センター 公開日: 2022-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鳴海, 哲夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10297/00028870

化学のチカラで感染症に立ち向かう

鳴海 哲夫

化学とは

本日は、「化学のチカラで感染症に立ち向かう」ということで、今、世の中を騒がしている新型コロナウイルスを意識した形で、化学というものを紹介できればと思っています。皆さんには化学(chemistry)と聞いたときに、どのようなイメージをお持ちになりますか。化学とは、物質が何からできているか、どんな構造か、どんな特徴を持っているか、どのように別なものに変化するかを研究する学問のことをいいます。その中でも私が専門としている有機化学というのは、主に炭素原子が共有結合で結び付いた骨格を持つ物質(有機化合物)の製法、製造、用途、性質についての研究をする学問です。

専門の話に入る前に、まずは簡単なクイズを出したいと思います。図1の六角形の化合物の名前を、皆さんご存じでしょうか。この化合物はベンゼンといいます。昔は鯨油

をランプのオイルなどに使っていたが、その主な成分がこのベンゼンです。これ自体は、今でもまだ結構使われています。ただ、ベンゼンそのものを使うというよりは、プラスチックや樹脂、接着剤の原料、フェノール、ナイロンの

製造に用いるシクロヘキサン、ゴム、潤滑剤、色素、洗剤、医薬品など、いろいろなもののが基礎になっています。

二問目です。図2の化合物は何でしょうか。これは砂糖の一部で、グルコースという化合物です。このように、われわれの生活に化学というものがどれだけ密着しているか、実際の商品などに触れな

がら紹介し、身近なところから「化学って何?」ということをご理解いただければと思っています。

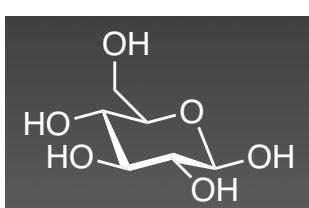


図2 グルコース構造式

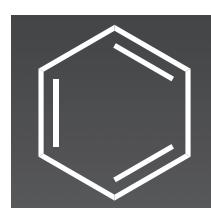


図1 ベンゼン構造式

身の回りの化学

† 塩と砂糖の違い

まず、塩と砂糖の違いは何でしょう。どちらも見た目は白い粉で、さらさらしています。塩は、味はしょっぱくて、加熱しても変化しません。化学式は、 NaCl と書きます。砂糖は、味は甘くて、加熱すると焦げます。化学式は $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ です。砂糖が加熱してどう変わるか、皆さん、家で実際にやってみたことがあるかもしれません。砂糖は100度ぐらいで加熱すると、まずシロップになります。それをさらに加熱していくとフォンダンという形になります。さらにまだ加熱するとタフィー、温度をどんどん上げていくと、最後はカラメルという黒いものになります(図3)。これは、砂糖に含まれている炭素がどんどん酸化されて、結合の形が変わつていった結果、違う形、色、味に変わつていくのです。これが化学の一つです。

塩と砂糖の違いを、もっと小さい原子と分子のレベルで見てみましょう。塩は、ナトリウムイオンと塩素イオンが、縦にも横にも後ろにも交互に並んでいます(図4)。プラスとマイナスになつていて、それが交互にずっとつながっています。

ナトリウムと塩素という二つから成る塩に対して、砂糖



図3 加熱による砂糖の状態の変化

(出典) 精糖工業会 URL: <https://seitokogyokai.com/science/changes/>

はまつたく違う形です。砂糖(ショ糖)は、グルコースとフルクトースから成っています。単純に言えば、塩といふのは石と一緒にです。石をどんなに加熱しても石は変化しません。石は石のままなのです。ですから、塩も100度ぐ

らいで加熱している限りではほとんど何も変化しません。水が飛ぶぐらいです。そのようなものを無機物といいます。一方で、砂糖は有機物なので、加熱していくと変化していきます。その有機物が変化していくと有機化学ということです。

では、これらが「水に溶ける」というのはどういうことなのでしょうか。砂糖は水に溶けます、塩も水に溶けます。「溶ける」ことを、化学では「溶媒和」とい、水に溶けることを「水和」といいます。水和は、溶質分子もしくは溶質が電離して生じたイオンと溶媒分子が、静電気力や水素結合などによって結び付き取り囲むことで溶質が水中に拡散する現象です。水の場合は、水が周りに引き合っていることです。

†水に溶けるということ

この「塩は水と引き合う」ということを利用した料理が塩漬けです。料理で肉、魚、野菜などを塩で漬けますよね。これは味が熟成されておいしくなるというのはもちろんですが、腐敗しやすい食品を長期保存するという目的もあります。食品が駄目になる理由は、食品の中に

塩は結晶になつていて、実際に家にある塩を顕微鏡で見てみると、四角い形になつているものがあります。それを水に溶かすと、元々四角い形だったものが、ばらばらになつ

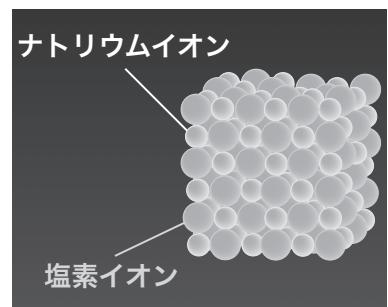
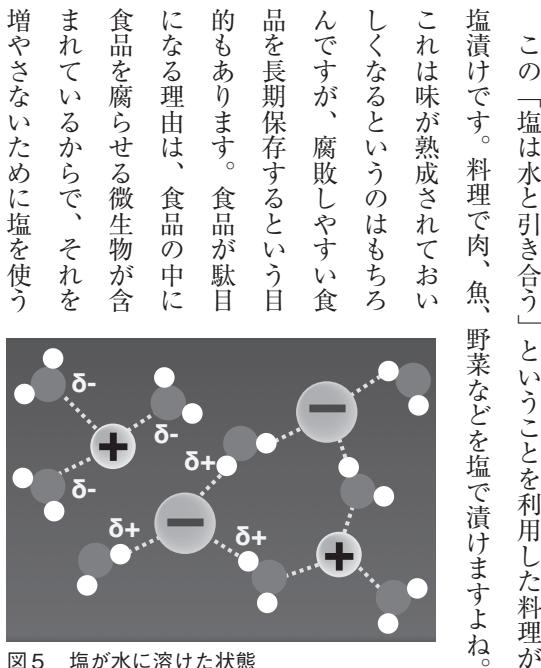


図4 塩の分子モデル

ていきます。ばらばらになつたときに隙間ができるのですが、この隙間を埋めるのが水になります。水分子が隙間を埋めているような状態です。

水は、酸素と水素から成り、酸素はマイナスの電気を帶びやすく、水素はプラスの電気を帶びやすいという性質があります。塩のナトリウムイオンはプラスの性質を、塩素イオンはマイナスの性質を持っているので、それぞれ水のマイナスとプラスの部分と引き合うことによって安定化されます（図5）。間に水分子が入って、それがどんどん拡散していくと、小さくなつて、見えなくなつている状態が溶けているという状態です。



のです。塩は水と引き合う性質があるので、塩をもみ込むことによって、水分が出てきます。微生物は栄養と水分と環境があつて初めて増殖するので、塩で水分を抜くことによつて増殖を抑えることができます。

塩の次は砂糖です。砂糖が水に溶けるといふのはどういうことでしょか。砂糖は、固体の状態ではグルコースとスクロースが並んでいますが、これを水に溶かすと、塩と同じくばらばらになります。ばらばらになった間には分子が入ります。砂糖にはナトリウムも塩素もありませんが、砂糖が持つているOHが、プラスとマイナスの性質を持つていて、その結果、水分子に囲まれることによつて溶けるといふことになります（図6）。砂糖も水と引き合う性質があることが、イメージできたと思います。

先ほどは塩漬けの話をしましたが、砂糖漬けもあります。砂糖漬けは、腐敗しやすい

果物などを、味付けや長期保存のために砂糖で処理するもので、塩漬けと同じ発想です。食べ物を腐らせる微生物には栄養と水分と環境が必要なので、砂糖で漬けることで水分を抜いてあ

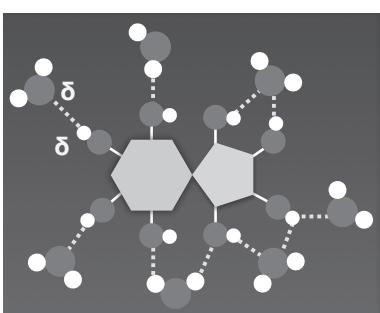


図6 砂糖が水に溶けた状態

† 糖質とは

砂糖と塩の話をしてきましたが、もう少し考えてみると、皆さん、砂糖とお米の違いを説明できますか。砂糖は甘い。お米も甘いですね。これがどう違うのかということです。分子レベルで見てみると、実は砂糖もお米も同じ糖質です。砂糖はグルコースとフルクトースが手をつないでいる形になっています。一方で、お米は三〇〇～四〇〇個のたくさんのグルコース同士が手をつないだ形になっています（図7）。グルコースを含んでいるので、結局のところ、お米も砂糖もどちらも同じ糖質ということになるのです。

この糖質といふのは、われわれ人間が生きていく上で必要な三大栄養素（炭水化物・タンパク質・脂質）の一つ、炭水化物から食物繊維を除いたものの総称です。特に糖質は最近注目されていて、糖質を減らす糖質制限ダイエットというものがあります。回転すしチエーンのくら寿司などは、お米を減らしたシャリを使つたお寿司も出しています。この糖質は、主にイモ類や穀類に多く含まれ、体や脳の工

げれば、微生物は増殖しません。その結果、長期保存できるようになります。砂糖漬けは甘くなつておいしい上に保存できるのです。塩漬け、砂糖漬けは、化学の目線で見ても、とても理にかなつた調理方法だと思います。

† 腹持ちが良いとは

それでは、お米と砂糖とラムネ、この中で一番腹持ちがいいのはどれでしょう。もちろん正解はお米ですが、では、なぜお米なのですか。

「腹持ちがいい」とは、化学的な視点では、分解に時間がかかるということです。それぞれの成分を見てみると、先ほどお話をしたように、お米はグルコースが300～400個つながったもので、これを多糖類といいます。砂

糖は二つのグルコースが結合したものなので二糖類、ラムネはグルコースそのものなので、単糖類といいます。

われわれはお米を食べたときに、どんどん分解してグルコースまで小さくした上で、栄養として取り込みます（図8）。小さくしてから体に吸収されるので、結果的には一番分解する上で時間がかかる大きいもの、つまり、多糖類が腹持ちがいいということになるのです。分解するのに時間がかかるなければ、すぐにエネルギーとして使えます。

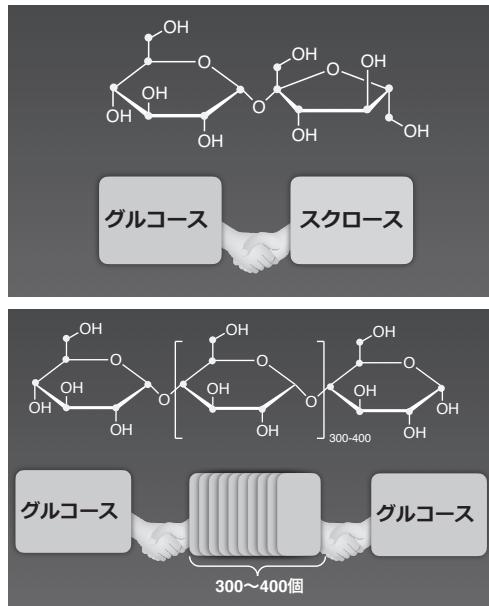


図7 砂糖（ショ糖）と米（デンプン）の構造式とイメージ図（上段：砂糖（ショ糖）、下段：米（デンプン））

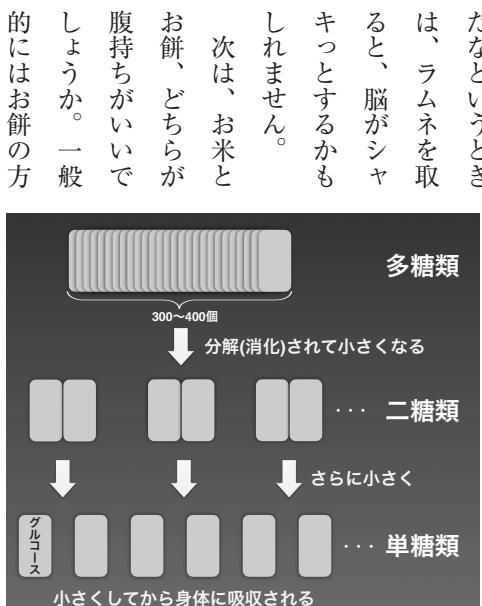


図8 腹持ちが良いとは（米（上）・砂糖（中）・ラムネ（下）の構造イメージ）

が腹持ちがいいといわれます。

それを化学的視点で見ていきます。

通常のお米は

うるち米、餅は

もち米だとた

ときに、それぞれの成分が異なります。うるち米はグルコース三〇〇～四〇〇個が真っすぐつながっています（アミロース）。一方で、もち米は、二〇〇～三〇〇個のグルコースがどんどん枝分かれしながらつながっています（アミロペクチン）。そうすると、枝分かれしている方が分解に時間がかかりそうです（図9）。ですから、もち米の方が腹持ちがいいのではないかという話になります。

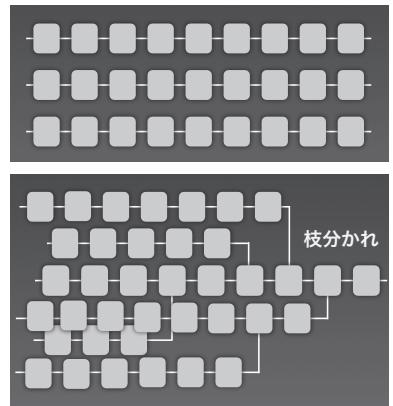


図9 腹持ちが良いとは（うるち米（上段）ともち米（下段）の構造イメージ）

見ていきたいと思います。

でんぶんを水の中に入れてかき混ぜると、一瞬分散します。溶けていな

いけれど、懸濁している

状態です。それをそのま

ま置いておくと、また底にでんぶんが沈殿します。一方で、分散した状態で加熱すると、とろみが出てきて、それを冷

やすと真っ白に固まり、でんぶんのりになります。

それを化学的に見ていくと、でんぶん（アミロース）といふのは、バネのようならせん構造をしています（図10）。バネは上下で水素結合しています。グルコース同士が結合して、水が間に入れないようになっています。それを水の中でかき混ぜても、水がただ移動するだけで、らせん構造は壊れずにそのままです。一方で、熱を加えると、そのらせん構造がほどけていきます（図11）。ほどけた結果、間に水が入っていき、で

†商品例1..フエキでんぶんのり

フエキでんぶんのりは皆さんご存じですか。なかなか特徴的な形をしていますよね。これは、幼稚園のお子さんがいるお宅にはほぼ必ずあるのではないかと思います。フエキでんぶんのりは、主原料がトウモロコシでんぶん一〇〇%です。それはどうしたことなのか、また化学的に

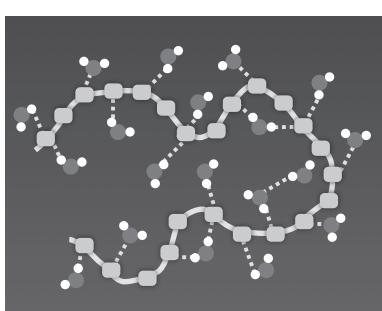


図11 加熱した状態でのでんぶん（アミロース）の構造

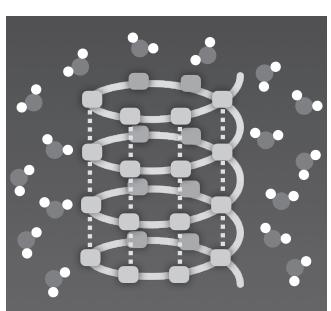


図10 水中でのでんぶん（アミロース）の構造（らせん構造）

んぶんののりという形になるのです。

皆さん、ヨウ素一でんぶん反応をやつたことはありますか。ジャガイモにヨウ素を垂らすと色が付くという、小学生ぐらいでやる実験です。でんぶんのらせん構造の中に、ヨウ素という分子が入つていつた結果、色が付くというの

がヨウ素一でんぶん反応です。ヨウ素一でんぶん反応は、色が付くだけではなく、その後、加熱すると色が消えるのです。加熱することによって、らせん構造からヨウ素が外れ、結果的に色が抜けていきます。これはうるち米のでんぶんでしたが、今度はもち米のでんぶん(アミロペクチン)で見ていきます。

もち米はらせん構造ではなく、枝分かれした樹状構造をしていて、グルコース同士が網目のように結合しているため、水が間に入ません(図12)。水中でかき混ぜても、懸濁してまた元通りになります。その後、うるち米であれば加熱したら溶けましたが、もち米の場合は、結合の組み替えはあっても、樹状構造のままなので、溶けません。ですから、もち米を使って

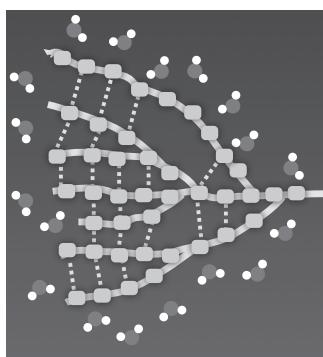


図12 もち米(アミロペクチン)の構造(樹状構造)

同じようにでんぶんのりを作ろうとしても作るのは難しいです。このことから、分子がどういう形をしているかということ、実際の性質が関連しているということがお分かりいただけたかと思います。

†商品例2：消臭芳香剤

皆さん、家でファブリーズを使つていませんか。あれはなぜかけたらにおいが消えるのでしょうか。ちょっと不思議な話です。ファブリーズは、トウモロコシ生まれの有効成分でにおいの元の分子を取り込み、消臭するのです。トウモロコシには糖がたくさん含まれています。トウモロコシでんぶんがどのような役割をしているのかを見ていきたいと思います。

トウモロコシでんぶんは、うるち米と同じらせん構造です。このトウモロコシでんぶんに対し特殊な酵素を作用させると、トウモロコシでんぶんがバラバラに分解されます。ただ、先ほどのラムネのようなグルコースになるのではなく、輪つかの分子(シクロデキストリン)になるのです。らせん構造でグルコースが三〇〇～四〇〇個つながっていたものから、グルコース六個から成る α -シクロデキストリン、七個から成る β -シクロデキストリン、八個から成る γ -シクロデキストリンができます。 β -シクロデキ

ストリンを少し操作したものが、ファブリーズなどに入っている有効成分です。シクロデキストリンは「oke」のようになついて、中に分子を入れたり出したりすることができるのですが特徴です（図13）。

ファブリーズの仕組みは、良い香りの成分がシクロデキストリンの中に含まれていて、それを放出すると輪つかの中が空くので、そこに嫌な臭いの分子が取り込まれて、結果的においがしなくなるのです（図14）。これはなかなかよくできたシステムです。この輪つかの分子というのはざつくりとしたイメージです。もう少し化学的にシク

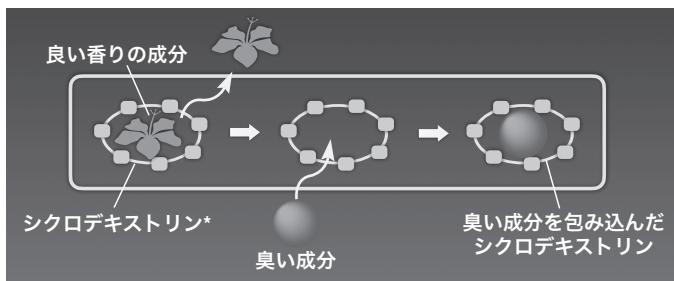


図14 シクロデキストリンの働き

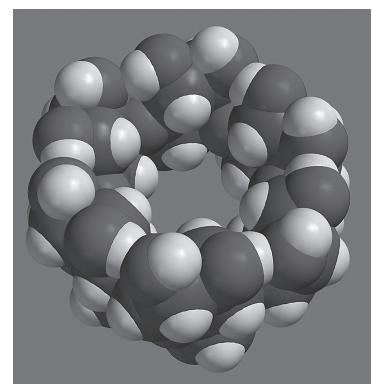


図13 シクロデキストリンの形

ロデキストリンを見ていきます。シクロデキストリンは、輪つかの内側と外側で性質が異なります。輪つかの外側は水と相性が良く（親水性）、水分子に囲まれやすいですが、内側は水が入っていきづらく、油が入っていきやすい（疎水性）という性質があります。良い香りの成分は有機化合物、言い換えれば油です。ということは、それは中に取り込まれやすいです。臭い成分も有機化合物です。その有機化合物が中に入していくわけです。シクロデキストリンに取り込まれている状態ではにおいを感じないので、臭いにおいを感じなくなるのです。

†その他の商品例

シクロデキストリンを使うと、水に溶けづらい有効成分を溶けやすくすることができます。その性質を使つたのが、花王の「ヘルシア」や伊藤園の「カテキン緑茶」です。カテキンというのは、苦味と渋味が強いです。カテキンをたくさん入れたお茶は作ろうと思えば作れます、苦味も渋味も強いため、とても飲みづらいです。でも、カテキンをシクロデキストリンに包接しておけば、飲むときにはシクロデキストリンの中にいるので、苦味と渋味が抑えられます（図15）。そして、体の中に入ると、シクロデキストリンからカテキンが出て、体内で働きます。

今はカテキンの例だけを示しましたが、DHCは、シクロデキストリンを使った製品が多くあります。裏の成分表

を見ると、「環状糖成分」が入っているもののがよくあります。シクロデキストリン（環状オリゴ糖）はサプリメントや機能性食品によく使われています。

他には、例えば抗血小板薬であるPGE1（プロスタグランдинE1）

は、化合物自体が非常に不安定で、すぐに壊れやすいので、そのままでは製剤化が困難です。しかし、それをシクロデキストリンで包接すると、PGE1が保護され、分解されにくくなり製剤化できるのです。トウモロコシの成分が、実はわれわれのすごく身近で使われているということとで、糖はすごいなど感じる瞬間です。

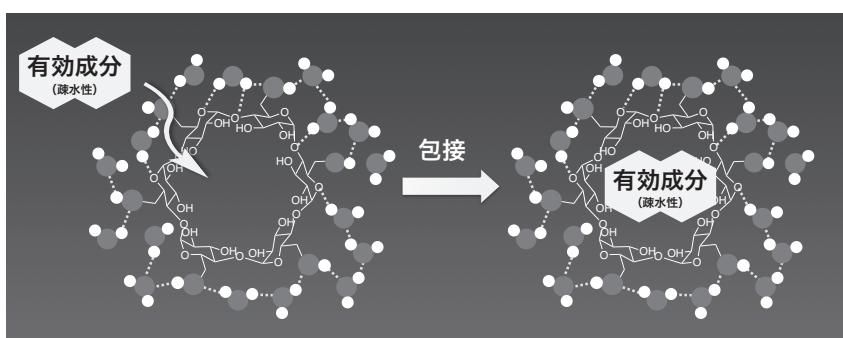


図15 シクロデキストリンの性質

感染症の化学

十タンパク質

さて、またちょっとここでクイズです。食べて眠くなりづらいのは、メロンパンとチーズパン、ツナマヨおにぎりと梅おにぎり、サラダサンドとカツサンド、それぞれどちらでしょうか。正解は、チーズパン、ツナマヨおにぎり、カツサンドです。

体は糖分をたくさん取ると、血糖値が急上昇します。上がった血糖値は、インスリンが出て、今度は急降下するので、体はまた糖分が欲しくなります。そうすると、おなかに血が行くので、眠くなるのです。これに対して、糖分と一緒にタンパク質や脂質と一緒に取ると、血糖値の急上昇、急降下が抑えられます。ですから、クイズの答えは、三つともタンパク質が多い方が眠くなりづらいということになります。

メロンパンとチーズパンでは、チーズにはタンパク質が含まれています。乳製品ですから、脂質ももちろん含まれているので、血糖値の上昇が抑えられます。ツナマヨおにぎりと梅おにぎりでは、梅おにぎりの方が健康的に聞こえますが、実際にはツナマヨおにぎりの方がタンパク質、脂質は含まれています。サラダサンドとカツサンドでは、カ

ツサンドのお肉はまさにタンパク質です。サラダサンドにも脂質は含まれていますが、タンパク質が少ないので、結果的に眠くなりづらいのはカツサンドということになります。

タンパク質は一般的には、鶏肉や豚肉、牛肉などの肉類、マグロやカツオ、イカなどの魚介類、卵、豆腐や納豆などの大豆腐製品、牛乳やヨーグルトなどの乳製品に多く含まれています。

タンパク質は、水分と脂質に次いで人間の体の構成要素で、体の約二〇%がタンパク質です。髪の毛もタンパク質です。筋肉や骨、皮膚、爪などの主成分であって、スポーツ選手にとっては欠かせない栄養素となります。ところからもつと小さい分子レベルで見ていきたいと思います。

タンパク質というのは、二〇種類のアミノ酸が鎖状に多数連結してできた生体を構成する高分子化合物のことをいいます。二〇種類のアミノ酸は、スレオニンやセリン、アスパラギン、グルタミン、グルタミン酸、メチオニン、システイン、グリシン、ヒスチジン、リジン、アルギニンなどがあります。この中には、皆さんのがサプリメントで飲んでいるものもあるかもしれません。「アミノバイタル」などのアミノ酸が入ったドリンクに入っている粉は、バリン、ロイシン、イソロイシンの総称であるBCAA (branched

chain amino acid : 分岐鎖アミノ酸) に加えて、アルギニンなどが入っています。このようなアミノ酸自体も、われわれの体で栄養として使われているのです。

そのアミノ酸が、何個も何個も連なって大きくなつたのがタンパク質です。そのタンパク質は大きく二つに分かれます。一つが構造タンパク質という細胞骨格や、クモの糸のような生物体の構造の構築に関わるタンパク質です。例えば、人毛や爪などに含まれているケラチン、骨や皮膚などを構成するコラーゲンなどです。

余談ですが、コラーゲンはお肌をぷるぷるにするとそれになりますよね。しかし、フカヒレを食べた翌日、肌がぷるぷるになつてているというのは、別にそれを食べてぷるぷるになつてているというよりは、ただ調子がいいのだと思つてください。例えばお肉を食べて、そのままお肉がすぐに筋肉にはならないですよね。先ほどの糖と同じで、食べたらバラバラに分解されますから、コラーゲンを食べてもそのまま肌に付くことはありません。コラーゲンの材料は摂取できますが、体はそんなにすぐにコラーゲンを作りません。化粧品でもコラーゲンがありますが、あれは結局、保湿で良くなつてているのであって、肌から直接コラーゲンが入ることはなかなか難しそうです。よく広告などで、小さいナノカプセルにして肌から入れますと言つていますが、肌に

肉をこすりつけて、肉は入っていかないですよね。同じく、タンパク質であるコラーゲンは、そんな簡単には入っていません。

もう一つは機能性タンパク質で、先ほど出てきた輪つかの分子のシクロデキストリンを作る酵素などのことです。酵素や抗体、細胞内外の情報伝達、遺伝子発現の制御など、生物体の機能発現に関わるタンパク質です。ラクトフェリンやプロテアーゼ、ヘモグロビンなどいろいろあります。タンパク質はわれわれにとって、とても身近です。

例えば、ユビキチンは七六残基から成るタンパク質ですが、ユビキチンを見ると、メチオニン、グルタミン、イソロイシン、フェニルアラニン、バリン、リジン、スレオニンが連なっています。

†新型コロナウイルス

タンパク質というのは、アミノ酸が結合した大きな分子だという話をしましたが、今、世の中を騒がせている新型コロナウイルスのニュースで、たまにスパイクタンパク質という言葉が出てきます。スパイクタンパク質というのは、新型コロナウイルスの表面に出てている、突起のようになつてているタンパク質のことです（図16）。このスパイクタンパク質は、一二〇〇個のアミノ酸から成る高分子です。さ

らに、この一二〇〇個が一個でいるのではなく、三つ連なつて三量体を形成します。非常に大きな、三六〇〇個ぐらいのアミノ酸が集まつたようなタンパク質になつているのが、スパイクタンパク質です。スパイクタンパク質のアミノ酸が違うアミノ酸に置き換わることを「変異」といい、それがウイルスごとに違うので、「変異株」という表現をします。最近は、デルタ株やアルファ株という表現が増えています。ただ、少し前は、L452RやN501Y型と言つていたのを覚えていませんか。そのように言うと分かりづらいので、アルファ株、デルタ株などの名前で表現されています。

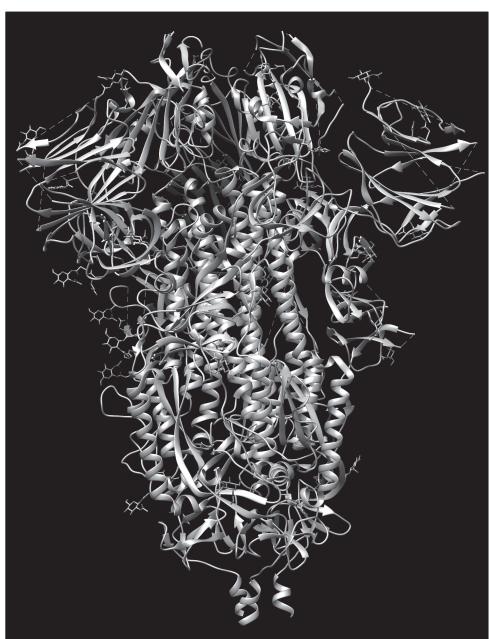


図16 新型コロナウイルスのスパイクタンパク質

N501Y株にやがてE484Kが入る、南アフリカで最初に検出された変異株になります。N501Y株にさらにもう一個変異が入ったのが、ブラジルからの渡航者で最初に検出されたものです。というように、N501Yというのは同じだけれど、E484Kになっているのが違います（図17）。ウイルスは、ちょっとと言葉が悪いですが、バカなのです。彼らはどんどん変異していきます。ただ、変異して生き残ったものが強いのです。だから、失敗したら死んでいくだけで、生存競争に勝った

ウイルスがどんどん増えていくて、結局、それが今デルタ株という形で世の中にまん延しているということです。L452Rがデルタ変異ウイルスといわれているものでや。

B.1.617.2やデルタ変異株とい

主な変異	感染性(従来株比)	重篤度(従来株比)	再感染やワクチン効果(従来株比)
B.1.1.7 英国で最初に検出された変異株	N501Y 1.32倍と推定※ (5~7割程度高い可能性)	1.4倍(40~64歳 1.66倍)と推定※ (入院・死亡リスクが高い可能性)	効果に影響がある証拠なし
B.1.351 南アフリカで最初に検出された変異株	N501Y E484K 5割程度高い可能性	入院時死亡リスクが高い可能性	効果を弱める可能性
P.1 日本でブラジルからの渡航者に最初に検出された変異株	N501Y E484K 1.4~2.2倍高い可能性	重篤度に影響がある証拠なし	効果を弱める可能性従来株感染者の再感染事例の報告あり
P.3 フィリピンで最初に検出された変異株	N501Y E484K 高い可能性	重篤度に影響がある証拠なし	効果を弱める可能性
B.1.617 インドで最初に検出された変異株	L452R (E484Q) 高い可能性	重篤度に影響がある証拠なし	ワクチンと抗体医薬の効果を弱める可能性

図17 新型コロナウイルスの懸念される変異株

(出典) 厚労省新型コロナウイルス感染症対策推進本 新型コロナウイルス変異株への対応 第8報 より抜粋

以外にB.1.617.1&B.1.617.3があります（図18）。B.1.617.2は、G142D変異が入っていながら、L452R変異が入っていながら、E484Q変異が入っていながら、P681R変異が入っていながら、L452R（R）に置き換わったものという表現です。ですから、L452R株と聞くと、われわれはロイシン（L）がアルギニン（R）に置き換わったのだなと思います。N501Yは、五〇一番目のアミノ酸であるアスパラギン（N）がチロシン（Y）に置き換わったものという意味です。

ロイシンとアルギニン、アスパラギンとチロシンは形がまったく違います。少し変わっただけで、感染力がぐっと上がります。ただ、

ロイシンとアルギニン、アスパラギンとチロシンは形がまったく違います。少し変わっただけで、感染力がぐっと上がります。ただ、

	B.1.617.1	デルタ変異株 B.1.617.2	B.1.617.3
G142D 変異	+	+	-
L452R 変異	+	+	+
E484Q 変異	+	-	+
P681R 変異	+	+	+

図18 デルタ変異株のサブグループ

(出典) 山中伸弥による新型コロナウイルス情報発信
URL:https://www.covid19-yamanaka.com/cont1/43.html

結局、形が変わつて感染力が強くなるかどうかということは結果論です。ロイシンがアルギニンに変わつたからといって、感染力が強くなつたのだということは、われわれも分かりません。感染力が強くなつたという事実があつて、そこからそのウイルス株の情報を見てみたらアルギニンに変わつたということなので、どう変異したかということで感染力の強弱を予測することはできません。

L452Rは、スパイクタンパク質三量体のアミノ酸、約

三六〇〇個のうち、三個入れ替わつただけで、感染力が強くなつています。サッカーのゲームで一一対一一で試合をしているときに、一人プロ選手を入れたところで、そんなに劇的に差が出るかというとそうではありません。それなのに、三六〇〇人の中に三人だけプロを入れたら、世界で圧勝したというような状態になつてるので、異常にぐらい強くなつてゐるというのが分かります。しかし、このロイシンがアルギニンに変わると、アルギニンは生体内では正電荷を帯びます。すると、ACE2と結合したときに、例えば表面にアスパラギン酸のようなアミノ酸があると、プラスとマイナスで引き合うことによつて、付いて離れての速さが、付いたままになり離れづらくなる。そうすると、より感染しやすくなるというようなこともあります。まだいろいろな可能性がある段階ですが、このようにアミノ酸の種類が変わることによつて、それぞれのアミノ酸が持つてゐる性質というものが変わります。その結果、タンパク質の機能が変わるという性質があります。これはあくまでも私の妄想から、こういうこともありますよという話だと

一つの仮説としてはこんなことが考えられます。スパイクタンパク質は、細胞の表面にある何か別のものと結合して、自分のウイルス情報を細胞内に入れています。そうすると、タンパク質というのはとても大きい分子なので、付

いたり離れたりします。例えば、私のように体が大きい人と体が大きい人の間に座ろうとは、みんな思わないですね。できれば空いているところに座りたいと思うのではないでしょうか。それと同じで、タンパク質同士も大きい分子同志なので、できれば離れていたいのです。スパイクタンパク質は、スパイクタンパク質の受容体であるACE2に結合して入つてきます。そのとき、スパイクタンパク質とACE2は付いたり離れたりします。

この付いたり離れたりしているときに、あるタイミングで中に入つていくという仮説を立てます。ここで、ロイシンがアルギニンに換わると、アルギニンは生体内では正電荷を帯びます。すると、ACE2と結合したときに、例えば表面にアスパラギン酸のようなアミノ酸があると、プラスとマイナスで引き合うことによつて、付いて離れての速さが、付いたままになり離れづらくなる。そうすると、より感染しやすくなるというようなこともあります。まだいろいろな可能性がある段階ですが、このようにアミノ酸の種類が変わることによつて、それぞれのアミノ酸が持つてゐる性質というものが変わります。その結果、タンパク質の機能が変わるという性質があります。これはあくまでも私の妄想から、こういうこともありますよという話だと思つてください。

実際はいろいろなコンピュータを使った計算や、化学的なアプローチがされて、ウイルスはどうして強くなつたのかが解明されようとしています。これから出てくるので、いずれもつと面白い話がたくさんできると思います。ただ、新型コロナウイルスは、皆さんご存じのようになまだ治療薬がありません。これからまだいろいろなことが分かっていく段階だと思っています。

化学のチカラで感染症に立ち向かう

†H—IVとプロテアーゼ阻害剤

新型コロナウイルスに関しては、まだ治療薬も出でていなし、情報が少ないので、別のタンパク質で変異といいうものを見てきます。その題材として、私が以前研究していたヒト免疫不全ウイルス（H—IV）の侵入阻害剤と、H—IVのウイルスを取り上げます。

H—IVの中には、RNAと別に三つのタンパク質があります。この三つのタンパク質のうち、プロテアーゼというタンパク質が今回のターゲットです。ウイルスは、巧妙にわれわれの免疫システムを乗つ取ることによつて、自分の遺伝子からDNAを作つて、今度は自分のタンパク質をわれわれの体に作らせます。作られたタンパク質は全部連

なつてゐるので、それを適切な形に切つていく役割をプロテアーゼが果たします。最終的に、タンパク質の殻に閉じこもつて細胞膜に包まれて、ウイルスは細胞から出でています。

H—IVプロテアーゼ阻害剤は、日本では一九九九年にリトナビル、二〇〇〇年にロピナビル、二〇〇四年にアタザナビル、二〇〇五年にホスアンプレナビル、二〇一三年にダルナビルが承認されました。ダルナビルは非常に売れた薬です。ダルナビルはとても強い薬で、これが出たらH—IVは倒せるだろうとみんな思つたぐらいのですが、実はダルナビルでもまだ倒せなくて、その後、二〇一五年、二〇一六年、二〇一九年と、どんどん新しい薬が開発されています。H—IVが最初に発見されたのは一九八〇年ごろで、ニューヨークの同性愛コミュニティのあたりで怪しい病気がはやりだした頃から三〇年以上たつても、H—IVはまだ倒せていません。

ウイルス感染症に対する治療薬を開発するというのはそもそもすごく難しいのです。さらに、H—IVに関して言うと、変異の速度が異常なぐらい速いです。実際に新型コロナウイルスの変異の速さと、H—IVの変異の速さは比較されていないのでまだ分かりませんが、H—IVはウイルスの中でもすごく変異しやすいウイルスとして知られています

す。

さらに、われわれの体には、ウイルスなどの異物が入ってきたときに、それを倒す免疫というシステムがあります。でも、HIVは巧妙で、その免疫システムを乗っ取つてしまふので、人体は結果的に自分のものと認識して、攻撃しなくなつていくのです。その結果、体の中でぬくぬくと増えていくのがHIVです。HIVの薬は三〇年ぐらいずっと作られ続けています。去年もまだ認可されているぐらいですから、かなり長い歴史です。

ただ、初期のプロテアーゼ阻害剤はもちろん効いているのですが、今考えると飲みにくいという問題がありました。例えば、飲むと下痢や吐き気などの消化器症状が出ます。それに加えて錠剤の量が多いのです。両手いっぱいの薬を飲まなければいけません。極めつけは、最低一・五Lの水を飲まなければいけません。薬を大量に飲むから、最終的に行き着く先是腎機能の低下です。そのため、HIVで死ぬか、薬で死ぬかという二択を迫られているような状態でした。ただ、当時は薬を飲まないと死んでしまうので、結局飲むしかなかつたという状況がありました。その後、薬がどんどん開発され、薬自体がだんだん飲みやすくなつてきました。今ではいろいろな薬を一日一錠などで飲むといふぐらいです。

新型コロナウイルス治療薬の開発段階では、このプロテアーゼ阻害剤が全部試されています。ウイルスが増えていく環境、ライフサイクルはHIVと大体同じなので、新型コロナウイルスのプロテアーゼにも、このような阻害剤が効く可能性があるのです。新型コロナウイルスの前にSARSウイルスが騒ぎになつたときには、HIVの薬がプロテアーゼ阻害剤として機能したというのは知られた話です。HIVの薬がSARSにも効くというのが、結構面白いなと思いました。

次に、プロテアーゼ阻害剤についてお話をします。プロテアーゼというのは、タンパク質の間を通つて、タンパク質を切つて形を整えていきます。そこにプロテアーゼ阻害剤が入ることによって、プロテアーゼがタンパク質の間を通れなくなります。そうすると、ウイルスはタンパク質を切られて自分の核を作らなければいけないのに、バラバラになれない。つまり、未成熟なままウイルスになつていて、だから、感染が広がらないということです。

HIVウイルスが変異すると、薬が結合するポケットという部分の形が変わつたりして、元々効いていた薬が入つていけなくなります。そうすると薬が効かなくなり、HIVウイルスは増えていくことができます。それを解決するために、どんどん新しい薬を三〇年もの間、作つてているの

です。

ティップラナビルというHIVプロテアーゼ阻害剤は、元々の薬に比べて動きが小さいという特徴があります。他の薬は結構ふらふらしている形なのですが、ティップラナビルというのは形が固まっているので、元のものに比べて動きが小さい。要するに、動いている状態よりも、できるだけ動きが小さい、固まつたままポケットにはまる方がはめやすいのです。これきれいに結合することができるということです。

酵素にプロテアーゼ阻害剤が結合するとき、これまでの薬は水分子を介して間接的に結合していました。一方で、水分子がそこにうまくフィットしなければいけません。でも、ティップラナビルの場合は水分子を介さず、プロテアーゼに直接結合できます。どんどんより強く結合するような薬に改良されていくというのが、ティップラナビルの特徴の一つです。いろいろな変異が入っていますが、ティップラナビルはそういうものに耐えられると説明されています。

HIVプロテアーゼ阻害剤のティップラナビル、サキナビル、ダルナビルなどは、元々可能性があるものをたくさん作って、どんどん誘導体化していく形を整えた結果、このような形になってきているということです（図19）。ウイルスが変異したら、ポケットの形が変わるのでも、そのポケットにうまくはまるようなものを作らなければなりません。それに加えて、腎機能に障害が起きたとか、強い吐き気がするとか、そういうファクターをすべて整えたうえで、初めて薬品として世の中に出てくるということになります。このように形を整えるということは有機化学にしかできません。新しいものを作るということが化学の力だと思っています。

ナ・ペ・プ・チド

HIVウイルスが細胞に入るのを抑える薬がペプチドです。例えば、enfuvirtide (Fuzeon, T-20) はアミノ酸三十六

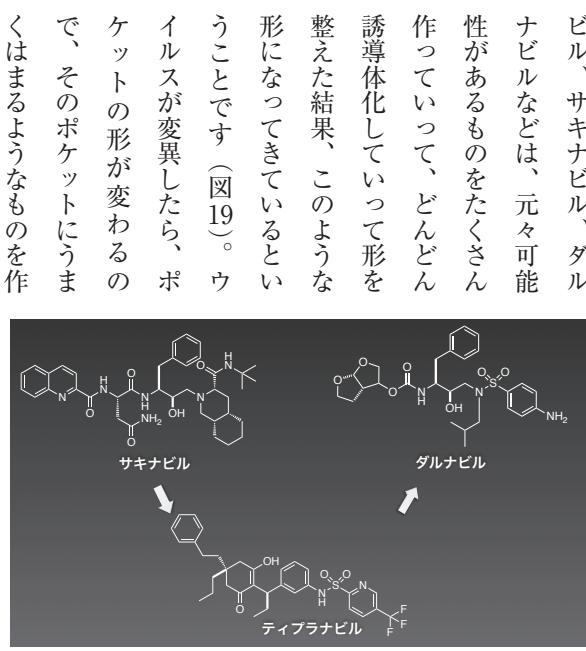


図19 HIVプロテアーゼ阻害剤の構造式

個からなる薬です。こういうものをペプチドといつて、分子量が中間ぐらいということになるわけです。

そのペプチドの特徴を見ていきたいと思いますが、従来の医薬品が抱える課題を克服する中分子創薬が、一〇年くらい前から注目されています。

低分子医薬品には、例えアスピリンがあります。アスピリンは化学合成が簡単で、品質管理も簡単です。生産コストも、薬価も安いです。経口投与も可能です。ただ、副作用を起こしやすいという問題があります。日本の薬ではバファリンなどに含まれています。一回ぐらいは飲んだことがあります。アスピリンは柳の樹皮から出てきたもので、柳で作られたつまようじが、かつて痛み止めとして使われていました。アスピリンは、ベンゼン環とカルボキシ基とアセトキシ基が付いたものです。次は高分子医薬品や抗体医薬との大きさの違いを見ていくたいと思います。

高分子医薬品は分子量が大体一五万で、もっと大きいものもあります。これは標的特異性が高く、副作用もほとんどないと言っています。効くものには非常に効く、いい薬です。ただ、問題になっているのは、生産管理が煩雑で、適応疾患もそれほどないということです。さらに、生産コストがかかります。ということは、薬価が高いということです。

ですから、一回数百万円にもなるわけです。

低分子医薬品と高分子医薬品には、それぞれ良いところ、悪いところがあります。低分子と高分子の大きな違いは、分子の大きさで、抗体医薬品はアミノ酸の集合体です。アスピリンは分子量が小さいですが、タンパク質に近づき、結合することによつて痛みを抑えるというスーパースターです。イメージで言うと、高分子医薬品は細胞ごと結合するとか、体に悪いタンパク質を抱き込んでつぶしてしまいうようなイメージですが、低分子医薬品は、突進してくる牛のようなものを、指一本で止めるようなイメージです。だから、低分子医薬品、皆さんのが薬局で買えるようなOTC医薬品は、本当に全部スーパースターです。小さくて飲みやすいものがやつと市場に出て、OTC医薬品として売られているということです。

さらに、低分子医薬品と高分子医薬品のいいとこ取りができる分子がないかということで、今、ペプチドや核酸医薬が注目されているのです。それが中分子医薬品といわれるもので、中分子医薬品の分子量は五〇〇～四〇〇〇といわれています。低分子に比べればそれなりに大きいし、高分子に比べれば小さいけれど、点で抑えるのではなく、面で抑えられるだろう、結合できるだろうということです。

†ペプチドの医薬品としてのポテンシャル

ペプチド自体の医薬品としてのポテンシャルについては、適応できるものが多いだらうといわれています。従来の低分子医薬品では標的にすることができない受容体にも結合するため、開発対象の領域としては、がんや糖尿病、感染症、脳神経なども狙っています。さらに、完全化學合成することができますから、バイオテクノロジーを利用する高分子医薬品で問題となる製造コストを抑えることができるだらうといわれています。化学的に作ることができる

ということは、いろいろな技術を使って、形をさらに整えることができるということです。つまり、理論上、より良い薬を無限に作れる可能性があるということになります。それによって、選択性や安全性が向上します。実際に、経済効果も非常に大きいといわれていて、このような薬を開発することができれば、世の中にいろいろな意味で貢献できるだらうと言われています。

ただ、このペプチドに関しても問題があり、ペプチドは体の中でバラバラになるのです。単純に言えば、ペプチドというのはタンパク質の小さいものだと思ってください。例えばお肉。肉は口から食べると分解されて、アミノ酸になつて栄養として体に吸収されます。小さい肉も口から食べると分解されるということは、分解されないから体の中

で薬として効くのに、分解されてしまうと薬として効かないということになります。つまり、結果的には口から飲めないということです。それでは毎回、注射を打たなければいけないことになります。がんや感染症になつたときに、一回注射を打つぐらいだつたらまだ受け入れられますが、ちょっと風邪を引いたぐらいで、毎回注射を打たなければいけないとなつたらたまりません。ですから、できれば経口投与できるアプローチが求められます。

†ドーラッゲーデザイン

では、どのようにして形を整えていくのかというのがドーラッゲーデザインの基礎ということになりますが、バイオイソスター（生物学的等価体）というものを使います。バイオイソスターは、分子の大きさ、形、電子的性質などが似通つた官能基群です。例えば、ベンゼンに窒素原子（N）を入れたり、硫黄原子（S）を入れたりして、形の違うものに変えていくことです。バイオイソスターによる構造変換で、分子の化学的性質が変化します。

われわれが実際にやっているのは、アミド基を変えていくものです。これにより生物活性を維持したまま、物性（溶解性・安定性など）や薬物動態の改善（代謝安定性・吸収性など）が期待できると考えられています。先ほどのペプ

チドが、分解されて切れるという問題を解決するために、切れるものを切れないようにするアプローチを、われわれは研究しています。ペプチドが連なっているアミド結合を、似たような形をしたアルケンに変えます。そうすると、元々切れてしまうものが、まったく違う形になります。しかし、構造的にはそつくりなので、切れなくなることでいろいろな化合物を開発しています。

別の研究者がやっている研究でいうと、アルケン型ペプチド結合等価体を利用した、DPP4阻害剤があります。酵素によって簡単に切れてしまう部分を、似たような形のフルオロアルケンというものに変えると、酵素による加水分解反応が起きないので、生体内の利用率が一〇倍以上向上することが報告されています。ですから、バイオイソスターに変えることで、加水分解耐性が大きく向上するということになります。

†アミロイド病（アミロイドーシス）

一例として、われわれがやっているアミロイド病について、最後にお話ししたいと思います。アミロイド病とは、タンパク質が異常凝集することで、線維状のアミロイド線維が全身のさまざまな臓器に沈着し、機能障害を起こす病気です。代表的なものは、アルツハイマー病（アルツハイ

マー型認知症）です。アルツハイマー病は何が起きているかというと、アミロイド β といった前駆体タンパク質が酵素によって切り出されます。これは、元々はバネのような形をしているのですが、異常凝集すると、塊になります。それがさらに異常凝集すると、シミ（老人斑）になります。これが脳の中にたくさんできるのです（図20）。事実として、アルツハイマー病にかかる患者さんの脳内に、このようなタンパク質のシミがたくさんあるということまでは分かっています。それが病気の原因になつていると考へている人もいますが、そのあたりはまだはつきりしていません。ただ、こういうものを対象とした薬は、たくさん開発・研

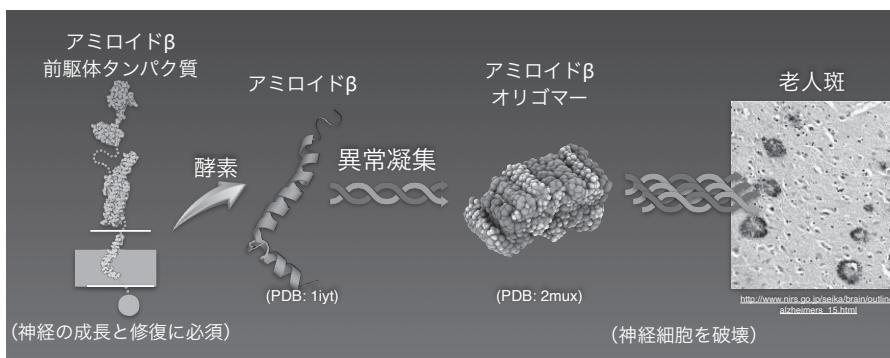


図20 アミロイド病と線維状タンパク質

究が進められています。

老人斑と神経原線維変化という二つのタンパク質を見るところ、それがペアになつた線維になつています。タンパク質が連なつて、二本の線維が折り曲がる形で伸びているのがpaired helical fiberで、その上下をつないでいるのが水素結合です。アミロイド β は平衡状態にあるといわれていて、元々普通の形をしたもののが、異常な形になつて線維化します。このいくつか集まつたオリゴマーという形が一番、神経毒性が高いと言われていますが、平衡状態にあるものがどのように機能しているのかが実は分かつてないないので、分子的な技術でどういうことができるのかを、われわれは研究しています。

われわれの研究グループは、今は私を含めて一七人です。研究費をいただいて、研究させていただいています。本講演会を励みに、静岡大学発（初）の医薬品・診断薬の開発を通じて、わが国の健康と福祉に貢献できるよう努力していきたいと考えています。

β シート構造を見ると、タンパク質をつないでいるのが間ににある水素結合なので、水素結合を弱めたらどうなるかを研究しています。異常凝集して線維になるので、置換すると、元の形になるか、まったく違う形になるか、そもそも凝集阻害になるのかを見ました。

やつてみると面白い結果が見えてきて、例えば、元々のものは真っすぐな線維になりました。その一部分をわれわれの得意とする分子技術で変換すると、線維がねじれて、形が変わりました。さらに、塩素をメチル基に変えると、今度は線維ではなく、まったく別の形の油の塊に変化しま