

計画的セレンディピティが医学・創薬を革新する！

有機触媒探索からの計画的セレンディピティ

Planned serendipity from organocatalyst discovery

生長幸之助¹、浅野圭佑²、上田善弘³

Kounosuke OISAKI¹, Keisuke ASANO², Yoshihiro UEDA³

産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター¹、北海道大学触媒科学研究所²、京都大学化学研究所³

“第3の触媒”ともよばれる有機触媒は、医薬品をはじめとする高付加価値物質の持続的生産プロセスの確立に多大な貢献を果たし、2021年のノーベル化学賞が授与された研究領域である。一方で、さらなる高次機能の要請や研究コストの肥大化を背景に、探索効率の飛躍的向上をもたらす新たな発想が求められてもいる。本稿では、医薬探索との共通項・差異に着目したうえで技術転用していく発想から、有機触媒探索においても探索範囲の拡大と評価の高速化を達成しうる事例を取り上げる。このような探索法は、予想外の低確率発生事象を意図的に見出していく“計画的セレンディピティ”を体現するための重要基盤となる。有機触媒探索から“計画的セレンディピティ”が達成されることでひらかれる未来はどのようなものか、ということにも触れてみたい。

有機触媒、医薬探索、技術転用、ノーベル化学賞

“第3の触媒”としての有機触媒

触媒的有機合成は医薬品の供給に重要な貢献を果たしてきた。これまでに発展を遂げた触媒群は大別して3つ、金属触媒、生体触媒、そして“第

3の触媒”といわれる有機触媒である。これは前二者に比べても触媒が供給容易であり、重元素に由来する毒性・環境負荷を軽減でき、水・空気などに安定で簡便に使えるという利点がある。持続可能な生産プロセスの価値が高まりつつある時代背景も後押しし、流行の火付けを果たした研究者（List および MacMillan）に2021年のノーベル化学賞が授与されたことは記憶に新しい。その一方で、触媒活性の低さや反応形式の制限などが欠点としてしばしば取り沙汰される。高次機能の実現を目指して触媒分子が巨大化・複雑化する傾向も強まっており、研究コストの肥大化も現代的な課題として生じつつある。目的に応じた優れた有機触媒を的確に探索していく、新たな発想が求められている。

古典的な分子探索法では、候補分子を一つひとつ手製で設計・合成し、性能の個別評価を行う形で進められてきた。このような手順は着実である一方、探索範囲や評価スピード面で制限がかかるため、予想外の発見につながりづらい。本特集が扱う“計画的セレンディピティ”へつなげていくには、①探索範囲の拡大、②評価の高速化、の両面において革新が求められる。

医薬探索法を有機触媒探索法に転用する

低分子医薬が上市されるまでには、1プロジェクト当たり1万以上の化合物が合成・評価されることも珍しくない。これをして“1万分の1の確率で発生する事象の特定”と捉えるならば、医薬開発はまさにセレンディピティ的確率下の事象を見出す営みといえる。この効率追求を至上命題に、探索範囲の拡大・評価の高速化が追求されてきたことはご存じのとおりである。有機触媒探索と医薬探索との大きな違いはほぼ評価指標のみにあり、分子探索としては共通点を多く見出せる。適切な評価指標を選べば、多くの医薬探索法は有機触媒探索法へも転用可能となる。

組み合わせ理論に基づき医薬探索の範囲を一躍拡大させたコンビナトリアル法は、後に触媒探索研究へも転用された。配位子×金属元素からなる金属触媒系で多くは検討されていたが、有機触媒

探索の発展にも少なからず貢献している¹⁾.

一方で、反応原料の複雑度が増すことによって、1 検討当たりの可能性爆発を狙うアプローチも考えうる。“新たな化学変換の発見”をも研究意義として掲げていた天然物合成化学が医薬探索文脈下に役割を果たしてきた²⁾。「そこに複雑な化合物があるから作るのである」とする合成化学者の研究マインドに駆動され、複雑化合物への化学変換が数多く検討され、予想外の化学との遭遇を集団的に期待するという構図である。これはまさに、“計画的セレンディピティ駆動エンジン”として分野全体が振る舞っていたことになる。しかし天然物合成はあまりにも大変な作業であり、触媒探索としては効率化させづらい事情もあった。執筆者の一人である生長は、医薬様天然物よりはるかに複雑かつ巨大なタンパク質を反応原料とする触媒探索に取り組む過程で、自らの想像が及ばない“トリプトファン選択的修飾法”を見出すというセレンディピティを経験した³⁾。タンパク質も天然物の一種であるとしたうえで、より適した系で“計画的セレンディピティ”の検討を進めた産物と形容できるであろうか。

2008 年のノーベル化学賞を授与されたフェージディスプレイ法は、ウイルス表面に提示させた膨大な数の医薬候補（ペプチド）を用意し、特定の医薬標的に結合したものだけを選別し、進化的な改良サイクルに供することで、医薬候補をすばやく見つけ出す。探索候補がペプチド骨格に限られることが課題であったが、近年では構造的縛りを超えうる DNA コード化ライブラリ法が注目を集めてもいる。これらを有機触媒探索へと転用した研究例も実在しており、可能性を感じさせる^{4,5)}。

抗体医薬はここ 20 年の創薬を牽引してきたが、これに対応する生体触媒群として抗体触媒がある。反応遷移状態を模した化合物を免役することで、触媒機能を持つ抗体が見出される。免疫系を活用して莫大な数の分子供給と迅速な選別を経るため、見出される触媒は *a priori* に設計される領域にはない。この意味で、計画的セレンディピティの思想に適う生体触媒探索法といえるかも知れない。相当する有機触媒探索においても、生体系を模倣した触媒進化系が検討されつつある。動的平衡に

よって多数の触媒を混合物として供給し、迅速な選別過程を経ることで、最適触媒が見出される⁶⁾。ごく単純な系に実証例はとどまるものの、分析技術の発展に応じて飛躍が待ち望まれる手法であろう。

機械学習も、有機触媒探索への活用が進みつつある⁷⁾。医薬探索と同様、ロボティクスとの融合によって触媒分子の供給・評価を自動で行い、データ増による学習モデルの洗練によってさらなる探索効率化が期待できる⁸⁾。この自動探索法は持続可能な研究手法として、生産年齢人口減に悩まされるわが国においては特に期待が寄せられる。後処理や簡易分析の難しさを伴う金属触媒系や単離精製の難しい生体触媒系よりも、有機触媒系を切り口に進めやすい話でもある。

“有機触媒探索の計画的セレンディピティ”がひらく未来像

上記を総合すると、医薬でも有機触媒でも探索法そのものは人的関与の度合いを最小化していく方向に発展を遂げる宿命にある。「有機触媒探索によってひらかれる未来とはどのようなものか？」という問いに答えを出せる“構想力”こそが、現場研究者にはむしろ求められていくであろう。

考えうる例をあげるならば、これまで追究されにくかった高次の選択性（位置/官能基/基質選択性）や、革新的変換を実現する新規活性化モードなどは、基礎研究としての発展が引き続き望まれる。有機分子の柔軟さをいかした刺激/環境応答性の付与や、時間軸目線を伴う非平衡化学系への接続、生体適合性をいかした生体適合化学反応の促進なども医薬品・生体材料などへの未来的応用をひらくのではないか。

いずれの話も実現までに人知を超える要素が多く、多数のセレンディピティを経由する非連続的革新が求められている。これを“計画的”に実現していく取り組みは、次世代の有機触媒研究が取り組むべき方向のひとつだと確信している。発想柔軟な、若い化学者諸氏の積極的参画を期待したい。

文献

- 1) Fonseca MH, List B. *Curr Opin Chem Biol* 2004;8(3):319-26.
- 2) Nicolaou KC et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 2000;39(1):44-122.
- 3) Seki Y et al. *J Am Chem Soc* 2016;138(34):10798-801.
- 4) Maeda Y et al. *J Am Chem Soc* 2014;136(45):15893-6.
- 5) Hook KD et al. *Chem Sci* 2017;8(10):7072-6.
- 6) Closs AC et al. *Angew Chem Int Ed Engl* 2022;61(3):e202112563.
- 7) Zahrt AF et al. *Science* 2019;363(6424):eaau5631.
- 8) Eyke NS et al. *Trend Chem* 2021;3(2):120-32.