

◆平成 28 年度 第 4 回（通算第 58 回）蔵前ゼミ 印象記◆

日時：2016 年 7 月 15 日（金）

場所：すずかけ台 J221 講義室

閃きと思い入れから生まれた糖尿病治療薬

柿沼 浩行（1990 生命化学 MS, 1996 分子生命科学 Dr）大正製薬(株) 医薬研究本部
化学研究所 化学第 2 研究室長, 主席研究員, 副理事

物静かで淡々とした語り口が一瞬途切れた。「柿沼さん、効きました！」と言って同僚が駆け込んできた時の様子を伝える場面だったが、高まる感情を抑えきれなかったのだ。柿沼さんが合成した有機化合物（コード名：TS-033）が糖尿病の治療薬になる可能性があるか否かの運命の実験がポジに出たとなれば、「薬理効果を測ってくれていた同僚が、測定機から打ち出されたばかりの記録紙を引きちぎって……」というくだりで声が詰まるのも無理はない。自分もこんな経験をしてみたいと決意を新たにした学生も多いだろう。

薬の開発は“^{せんみつ}千三”といわれる。候補分子（リード化合物）が見つかって最終的に薬になるのは 1000 に 3 つ程度しかないからだ。低濃度で効き、副作用がなく、かつ比較的安価に、しかも大量に合成できなくては薬としては使えない。大部分の候補分子は、これら第 2, 第 3 の壁を越えられずに消えていく。柿沼さんの TS-033 も臨床試験結果が不十分となり、開発中止の寸前まで追い込まれた。当初は数名いた開発メンバーも柿沼さん一人になった。柿沼さんが打った最後の逆転の一手とは？そしてその実現のために、ワインを持って訪ねた先とは？以下、柿沼さんの略歴をたどりながら詳しく見てみよう。

創薬という“イバラの道”を歩むのは大変だが、その分、成功した時の喜びは大きい。演者の柿沼さんは「情熱」という言葉を一度も使わなかったのに、講演後のパネルディスカッション『社会で活き活きと活躍するためには何が必要か』では、学生は皆「情熱」に触れていた。言葉（美辞麗句）が躍る現代社会にあって、何よりも大事なものは中身であることを再認識させてくれた講演でもあった。導入部の会社紹介で登場した『紳商』^(注1)という言葉も印象的だった。

結びの言葉にも触れておこう：「久しぶりに学生時代を過ごした建物を見ると、今の自分があるのは東工大のお陰と感謝の念が込み上げてきます。今日紹介したのは東工大の伝統から生れた医薬品と聞いていいでしょう。皆さんも是非研究室生活を大事にし、そこに根を張り、食欲に吸収して、将来の糧としてください」。

柿沼さんの略歴

高校生の時に遺伝子組換え医薬品に興味をもった

米国の Genentech 社がサンフランシスコ空港近くの空き倉庫に名ばかりの本社を構えたのが 1976 年で、研究員はポスドク 2 人のみ、しかも実験に使う蒸留水等を自家用車で運び込むという状態からスタートし、1978 年にヒトのインスリンのクローニングに成功し世界を驚かせた^(注2)。1982 年にはインスリン製剤（糖尿病治療薬, licensed to Eli Lilly）として上梓することに成功している。このようなニュースを聞いて、柿沼さんは遺伝子工学に興味を持つようになった。

東京理科大学 理工学部 応用生物科学科に進んだが、日本の遺伝子工学はまだ道半ばであると感じ、酵素を触媒として用いる応用研究に興味を持った。遺伝子工学には出会えなかったが、将来の伴侶となる人に出会えたのは幸せだったに違いない。大学院をどこにするか考えていた時に、本学の総合理工学研究科 生命化学専攻の過去問を見て、癖のない良問が多いことに気づき、トライすることにした。受験前の研究室訪問では遺伝子を扱っている研究室と糖の合成に取り組んでいる研究室に興味があったので、アポイントを取って、すずかけ台キャンパスの R1 棟を訪ねた。しかし、遺伝子関係の先生には、急な出張で留守だったために会えず、糖関係の橋本弘信研究室のみを見せて貰うこ

とになった。遺伝子に対するこだわりは消え、すんなりとこの研究室にしようという気になったそうだ。「縁は異なるもの味なもの」(広義の解釈)とはよく言ったものだ。

修士課程(1988~1990)で有機合成の楽しさを知った

橋本研究室では、観るもの触るものがすべて新鮮で、毎日が楽しかったそうだ。自分の手で作りたいものが作れるようになった喜びは何物にも代え難く、有機化学(糖化学)にハマってしまったらしい。薬を創りたいという気持ちが強かったので、修士課程を終えたところで製薬会社に就職することにした。当時はまだバブル期(1986~1991)で、どの会社も景気がよく、学生は引っ張りだこだった(今では考えられないような売り手市場)。柿沼さんも、さほど苦勞することなく、エーザイの筑波研究所に採用になったそうだ。

エーザイ(1990~1993)で力不足を痛感し、博士課程へ舞い戻った

有機合成の醍醐味を知ったつもりで製薬企業(エーザイ)の研究所で働き始めたが、修士を出ただけの自分ではほとんど何もできないことを思い知らされた。周りにはドクターコースを出た人たちが沢山いて、そういう人達でも悪戦苦闘の毎日だった。身の程知らずだったことを思い知らされ、一時無力感にさいなまれた。ようやく気を取り戻して、大学に戻って博士号を取るつもりで勉強し直そうと決心したが、恩師の橋本さんはなかなか首を縦に振ってくれなかった。「せっかく、エーザイという一流会社の研究所に入ったのだから、辞めることはないだろう。ドクターをとっても後の保証があるわけではないし…」という訳だ。何度も足を運んでようやく、「そこまで言うならば」と受け入れてもらった。

博士課程(1993~1996)で専門の強化と視野の拡大

いったん社会に出てから大学に戻って勉強しなおすケースは、外国ではよくあるが、日本では珍しい。再びすずかけ台キャンパスに通うことになった柿沼さんは、有機合成化学の手法を駆使して、糖の誘導體を多数合成し、それらを用いて糖転移酵素の性質と作用機構を明らかにすべく奮闘した

(注3)。有機合成に対する自信も徐々に戻ってきた。自分の研究とは直接関係なくても、周りで進行中のプロジェクトに積極的に目配りすることにより、吸収できるものは何でも貪欲に吸収した。一度挫折を味わった者の強みだろうか、誰にでも気楽に教えを乞うことができた。

アカデミックな雰囲気の中で糖転移酵素と格闘しているうちに、バブル経済が崩壊し世の中はその後遺症に苦しむようになっていた。博士号を取ったからといって製薬会社に簡単に入れる状況ではなく、待っていたのは、最悪でないにしても、厳しい現実だった。

ポストク時代(1996~1999)は Abzyme に挑戦

青葉台(すずかけ台キャンパスに近い)にある JT(日本たばこ産業(株))の生命科学研究所でポストク研究員を募集していた。任期付きではあったが、テーマが新鮮だったので、応募したところ首尾よく採用となった。ここでは、当時注目されていた抗体酵素に関するプロジェクトチームが組まれており、柿沼さんはその一員として、触媒能を有する抗体の開発に取り組んだ。抗体酵素は Abzyme (Antibody + enzyme) と呼ばれ、有機合成化学的に作った反応中間体を認識する抗体を作りさえすれば、その抗体が目的の反応の触媒として働くという夢のような話で、魅力的な新分野として期待されていた。しかし、扱える反応の種類が限定的であることが解り、下火になっている。3年目に入り、そろそろ次の職をと考えていた時に、大正製薬が有機合成化学者を探していると聞いて、製薬業界に戻る決心をした。

大正製薬(1999~)で糖尿病の新薬を開発

製薬業界への回帰は、時流も味方したという意味では、グッド・タイミングだった。柿沼さんが大正製薬に入社した頃、世界の製薬会社は新しいタイプの糖尿病治療薬の開発でしのぎを削っていた。それは、糖(グルコース, 図 1a)の輸送体を阻害することにより、血糖値を下げることを狙ったもので、柿沼さんにとっては願ってもないテーマだった。柿沼さんがこの分野に参入した時点で明らかになっていたことを整理した上で、柿沼さんの閃(ひらめ)きを見つめてみることにしよう。

柿沼さんの閃き || 柿沼さんはフロリジンの化学構造 (図 2, 3a) を見た時に閃いたそうだ。『グルコースの環構造を特徴づけている酸素原子 (O) をイオウ原子 (S) で置き換えてみよう (図 1b, 3d)。ひょっとすると分解されにくくなるのではないかと考えたのだ。このアイデアの背景には、柿沼さんが世話になった研究室に代々伝わる伝家の宝刀があった。この宝刀は「O/S 置換」といわれ、糖の環構造内の O を同族元素である S (元素の周期表で 1 回り下に位置する) で置き換えると興味深い世界が広がると語り伝えられてきた；言い出しっぺは初代教授の吉村壽次 (1948 化学, 1925~2013) だそうだ。柿沼さんはこの O/S 置換を SGLT2 糖尿病薬の開発に応用してみることを提案したのだ。

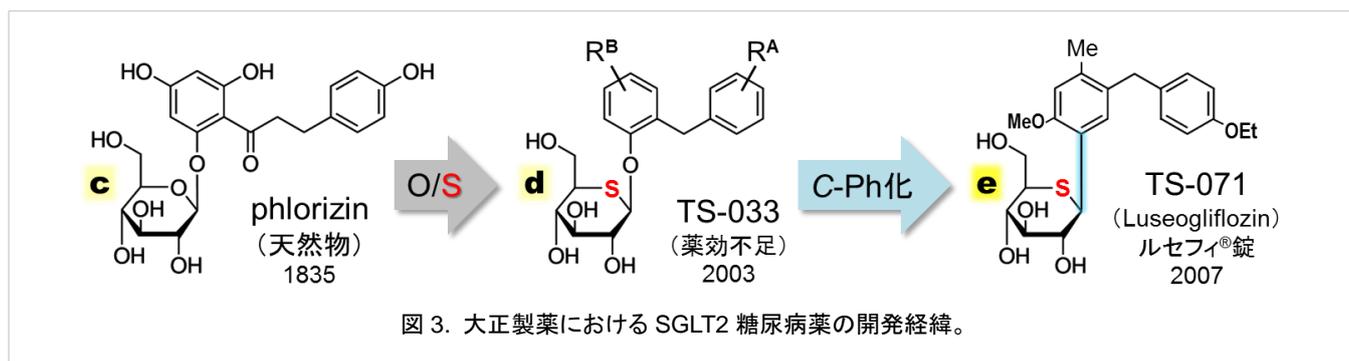
提案に際しては、O/S 置換プロジェクトには、上述のような淡い期待だけではなく、かなりの勝算もあると踏んでいた。理由はこうだ：先輩の湯浅英哉 (現教授, 本ゼミの世話教員) がカナダ留学中に興味深い発見をしていた。O/S 置換をすると、グリコシド結合が糖分解酵素 (β -galactosidase) 耐性となり、切断されにくくなるというのだ (注7) (1992)。柿沼さんはフロリジン誘導体についても同じことがいえるに違いないと予想し、同僚と上司を説得したわけだ。

夜間の電話 || O/S 置換プロジェクトが社内で承認されたその日の夜に柿沼さんは実験室から湯浅さん (当時助教授) に電話し、論文情報の提供を依頼した。さらに、研究室の責任者だった橋本弘信 (教授, 現名誉教授) と会社の了解も得て技術指導契約を締結した (2002)。こうして、橋本・湯浅研究室から技術的なアドバイスを貰いながら、フロリジンの O/S 置換体を多数合成し、有力候補分子 TS-033 (O-5-thioglucoside, 図 3d) にたどり着

いた。TS-033 は、期待通り、経口投与しても腸の消化酵素で分解されず、効率よく吸収された。しかも特異性が極めて高く、腎臓に高発現する SGLT2 のみを阻害した。冒頭の感動の場面となったわけだ。ここから臨床第 1 相試験まではトントン拍子に進んだが、次第に薬効持続性が不十分であることが明らかとなった。

特許の顔色を読む || 来る日も来る日も TS-033 の誘導体を作り続けるのだが、2 年たっても、TS-033 より優れた化合物は見つからなかった。こうなるとプロジェクトに暗雲が立ち込める。上層部は創薬プロジェクト中止の方向で舵を切り始め、プロジェクトメンバーも 1 人また 1 人と他のプロジェクトに移っていった。最後は柿沼さん 1 人になったが、「これだけはやらせて下さい。ダメなら諦めます」と言って粘った。柿沼さんを戦線に踏みとどまらせたのは、皮肉にも、他社の特許だった。Bristol-Myers Squibb 社がフロリジンのグリコシド結合部 (O-phenyl) を C-phenyl に置き換えた化合物の特許を申請したが、通常の特許 (多数の類似化合物を列挙する) と違い、単品特許だった。「これは何かある、^{ライバル} 敵も本気だ。ここで止めるわけにはいかない」と思った柿沼さんは、O/S 置換と C-phenyl 置換を組み合わせることにした。

ワインを持って東工大へ そして難関突破 || C-phenyl 5-thioglucoside の合成方法の論文報告がなかったので、今回も湯浅さんに尋ねた。ワインを持って研究室を訪ね、鍵中間体となるであろうチオラクトンについて質問すると、「昔、作ったことあるよ」というのだ。これをヒントに、リード化合物を作ると予想以上のプロファイルを示した。さらに、2 人の合成メンバーが加わり、最適化の



末出来たのがTS-071だ(ルセオグリフロジン, 図3e, 2005)^(注8)。まず動物実験によって薬理作用, 薬物動態, 毒性を調べ, 次いで実際の患者対象の臨床試験^(注9)を行なうと, TS-033の場合は, 200 mg/day以上投与しないと効かなかったのに対し, TS-071はわずか2.5 mg/dayで十分だった。こうして, 2014年に「ルセフィ」^(注10)錠という名前で製造販売の承認を得た。

成功の裏には, ①出身研究室の伝統とアドバイス: TS-033やTS-071の基本骨格である5-チオグルコース(O/S置換体)は, 入手困難な原料とされていたが, その2糖類の合成ルートを世界で初めて開拓した湯浅さんらの存在は大きかった。^(注7) ②会社のサポート: 研究所のトップが柿沼さんたちのプロジェクトを気に入ってくれていたことも大きかったようだ。SGLT2糖尿病薬の開発を温かく見守ってくれ, かなりのリソース(人と資金)を投入してくれた。③ヒトとモノの融合: いろいろな人を引き込み, かつ何でも聞きまくったこと, 見栄を張らず, 体裁が悪くても, 遠慮なしに。開発のコアメンバーは数人だったが, 最終的には400名近いスタッフが参加する一大プロジェクトになったようだ。そして, ④運にも恵まれたことがあったのではないかと柿沼さんは分析した。仕事に打ち込んでいなければ運も巡ってこない。運も実力のうちだろう。パネルディスカッションの部では, 多くの学生が, 柿沼さんから学んだこととして, 上司や周りを説得することの大切さを上げていたから, ⑤番目として, 説得力・訴求力も加えておこう。

ここで紹介した柿沼さんたちの仕事“選択的SGLT2阻害剤ルセオグリフロジンの創製”に対し, 第57回(2015年度)有機合成化学協会賞(技術的なもの)が贈られている。受賞理由に仕事の内容が分かり易く簡潔にまとめられているので参照されたい。

http://www.ssocj.jp/award/2015/Hiroyuki_Kakinuma.pdf

現在, 柿沼さんは, 「ルセフィ[®]錠」の販売促進のために, 営業担当のMR^(注11)と一緒に全国を飛び回っている。なかなか家族と一緒に過ごす時間が取れないようだが, 家から出勤する日は洗濯物干しを手伝ってから出るようにしているようだ。私

も一時洗濯の手伝いをしたが, 息子たちが小学生になると彼らを仕込んでやらせるようになってしまった。息子たちが家を出た後は途絶えているが, 復活させなければと思った次第だ。

-----パネル ディスカッションのメモ-----

社会で生き活きと活躍するために 何が必要か考えてみよう

◆漠然と健康・生き甲斐などが大切だろうと思っていたが, 話を聞いた後では, 自分を客観視し決断して行動することや仲間を持つことが重要だという気がしている◆働く環境(仲間を含む)とその環境を作り上げていく力◆情熱と諦めないこと◆情熱がキーワードになっているが, 情熱はどこから生まれるのかということを考えてみてもいいかも知れない◆「三つ子の魂百までも」というように, 情熱の芽は幼い頃に宿っているから, それを伸ばせばいい?若い頃のちょっとした思いが情熱の源になっているケースが多そうだ◆若い頃の思いをずっと持ち続けること。{本学のリベラルアーツ研究教育院の掲げる『志』ある東工大生の育成に期待しよう}◆情熱さえあれば本当に成功できる?◆情熱に加え, 自分の思いをうまく相手に伝えることも大事。訴え掛ける力◆協力者を探してチームを作ること, 特に大きなプロジェクトを進める時◆Work hardになり過ぎず, 心身の健康に注意して働く方がより活躍できる気がしている◆マズローの欲求5段階説は参考になるかも知れない: 生理的欲求(食べたい・寝たい)→安全欲求(安全な家・健康)→社会的欲求(集団・仲間)→尊厳欲求(認められたい)→自己実現欲求(自分の能力を引き出し創造的活動がしたい)◆ほとんど家庭を顧みないという状況が生じがちだが, これは女性から見るとどうだろう?◆人生熱い気持ちを持って一つの目標に向かって自己実現するべく努力するのは大切なことで, 自分のパートナーにもそうあって欲しいと思う。そういう姿によって自分も活性化され, 情熱を傾けて仕事に取組めるという関係が築ければOK。しかし, 余分なものを一方的に相手に押し付けるのはよくない。少なくとも, 結婚している以上, よく話し合う義務がある◆仕事に情熱を注ぐことの意味(マズローの言う創造的活動)を必ずしもア prioriに理解してもらえないのでは?親兄弟でも, 違う分野で育てば,

土曜日に実験室へ行くというと怪訝な顔をされてしまう。パートナーに納得して貰うのは容易でない気がする ◆ 筆者のつぶやき：悩みが未来を拓く。

(注1) 大正製薬のモットーは『紳商』：大正元年(1912)に創業したので、社名を「大正製薬」とした。戦後の舵取りをすることになった上原正吉(上原家初代社長)が常々唱えていた「紳商(紳士の商売：社会的倫理に則った行動)」という精神が今もなお脈々と受け継がれているようだ。上原さんは、「商売は戦いなり、勝つことのみが善である」と公言していたが、ズルは決して許さなかった。かの有名な「ファイトで行こう！リポビタミンD」の宣伝文句も納得できる。私たちの健康と美に、社会から支持される方法で、貢献することを経営理念としている。町の薬局やドラッグストアで買えるOTC(Over the counter)医薬品分野では日本トップだ。柿沼さんの研究室は総勢32名だが、そのうちの5名が東工大卒だそうだ。研究者の一日(朝礼当番は持ち回りで、ひとこと話す)や求める人材像等も紹介されたが、それらは大正製薬の公式Web頁に譲ることにしよう。

(注2) 生田 哲, 「ドキュメント 遺伝子工学 巨大産業を生んだ天才たちの戦い」, PHP Science World 069, 2013.

(注3) 柿沼さんの博士論文: 「スクロース誘導体を用いる細菌由来 α -グルコシルトランスフェラーゼの性質および反応機構の解明」。

(注4) Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA, The human kidney low affinity Na^+ /glucose

cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose, *J. Clin. Invest.* 93, 397-404, 1994.

(注5) Petersen C, Analyse des Phloridzins, *Annales Academie Science Francaise* 15, 178, 1835.

(注6) 現在は6種類(SGLT1~SGLT6)同定されている。

(注7) Yuasa H, Hindsgaul O, Palcic MM, Chemical-enzymic synthesis of 5'-thio-N-acetylactosamine: the first disaccharide with sulfur in the ring of the non-reducing sugar, *J. Am. Chem. Soc.* 114, 5891-5892, 1992.

(注8) Kakinuma H, Oi T, Hashimoto-Tsuchiya Y et al., *J. Med. Chem.* 53, 3247-3261, 2010.

(注9) 謝辞には医学専門家として次の方々ガリストされていた: 清野 裕(関西電力病院長), 佐々木 敬(東京慈恵会医科大学), 深津敦司(京都大学 腎臓内科), 羽田勝計(旭川医科大学), 加来浩平(川崎医科大学), 稲垣暢也(京都大学)。

(注10) 名称の由来: ルセフィ(Lusefi)は、一般名のLuseogliflozin(ルセオグリフロジン)にfineを付けた商品名(Lusefi = Luseogliflozin + fine)。一般名のルセオグリフロジンの名称は、ラテン語で「光り輝く」を意味する「Luceo」に由来する。

(注11) MR (Medical Representative, 医薬情報担当者): 薬についての知識や情報を医師や薬剤師に提供する製薬メーカーの営業担当者。

H28 年度蔵前ゼミ(前期)を終わるにあたり

太田 幸一 (1968 電気, 70 電気 MS) 元富士通エフ・アイ・ピー社長, 蔵前工業会神奈川県支部長

これまでの4回の内容を振り返ると、パネルディスカッションでは、(1) 仕事の本質、(2) ダイバーシティ、(3) ワークライフバランス、(4) 仕事の作法などについて考えた。議論を深めるにはもう少し時間と工夫が必要だが、この試みが将

来のキャリアについて真剣に考えるきっかけになれば幸いだ。

講演の部の内容としては、[1] 大企業入社からベンチャー企業の経営へ、[2] ダイバーシティを活かした経営と一人ひとりの生涯キャリア、[3]

公務員ってどんな仕事？人生の選択肢として、[4]閃きと思い入れから生まれた糖尿病治療薬というタイトルに集約されるように、社会での様々な仕事のイメージを把握し、自分のキャリアパスを思い描く手伝いが出来ているのではないかと思う。直近のことで言えば、講師陣の話を通して、採用側がどういう人材を求めているかもイメージでき

るようになりつつあるだろう。採用面接ではそれが大きなアドバンテージになる。長期的な視野では、本ゼミが皆さんの成長につながり、今回の話のように東工大の名前を上げるような仕事がどんどん出てくるようになると嬉しい。

(東京工業大学 博物館 資史料館部門 特命教授 広瀬茂久)