

## 薬化学教室での研究

大塚 榮子 (1期)

## 核酸化学と北大の因縁

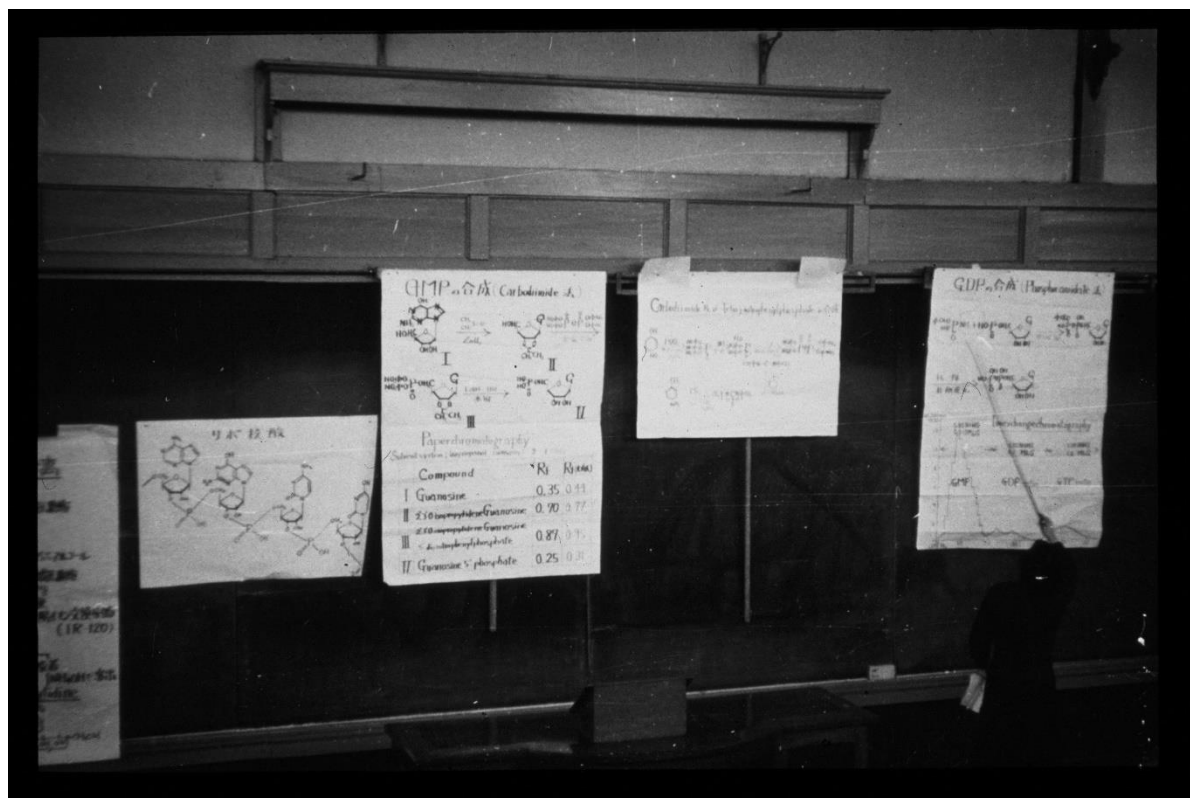
ワトソン・クリックの DNA 二重らせん構造発見に 1962 年にノーベル賞が授与されました。核酸の基本構造を証明し、核酸有機化学の基礎を築いたケンブリッジ大学のトッド卿のノーベル化学賞は 1957 年でした。当時の北大 杉野目晴貞 学長の学友であったトッド博士は北大に来られて講演をしました。後にその弟子のコロナ博士(1968 年ノーベル生理・医学賞)は核酸化学シンポジウムに来札の折に北大から名誉学位を授与されています。

「芳香」5 号(1958 年 7 月)の「教室めぐり」に薬化学教室の核酸研究の記載があります。落合英二研究室出身の薬化の水野義久先生は異項環化学が専門でしたが、生物機能との関連から核酸をテーマとされたと思われます。核酸塩基は代謝拮抗剤として抗がん剤の候補でもあります。一期生の薬化の修士 1 年は渡辺恭一さんと私の 2 名で、渡辺さんのテーマは 5-アザシトシンの合成で、私はヌクレオシドのリン酸化でした。ヌクレオシドを手に入れるた

めに大変な苦勞をすることから薬化の歴史が始まりました。

## 原料ヌクレオシドの調製

学科に移行した直後から、何人かの学生は教室に入入りし、実験を手伝っていました。高価なヌクレオシドを購入することはできませんでしたから、手に入れるにはまず酵母からリボ核酸を分離し、それを加水分解しなければなりません。ビール酵母をサッポロビールから恵与してもらいますが、ビールは作らないという条件でした。リヤカーで酵母をもらいに行ったのは力自慢の学生で、それを大きな窯で煮て核酸を取り出します。次にリボ核酸をピリジン水で 100 時間加熱しますが、還流するには冷却器に水を流し続けなければなりません。助教授の池原先生や助手の中村先生、上田先生はいろいろ工夫をしますが、事故を起こしては困るので、上田先生などは徹夜をし過ぎて、お医者にかかっていました。核酸の加水分解が進むとリン酸の酸性でピリジン水の



アルカリ性が中和され、リン酸エステルの加水分解に適した緩衝液となり、ヌクレオチドも全てヌクレオシドとなります。

溶解度の低いグアノシンが最初に結晶として得られました。次にアデノシン、ウリジンを結晶化し、シチジンは塩にして結晶化しました。

### グアノシンのリン酸化・グアノシンジリン酸マンノース (GDPM)

苦勞して調整したグアノシンを出発物質として、リン酸化してグアノシン 5'-ジリン酸 (GDP) の合成を目指しました。最終目的はまだ合成されていない補酵素 GDPM となりました。トッドは AMP, ADP から始まり、UDPG の合成を英国化学会誌に発表していました。コラナはトッド研でのポストドクの後、インドの職は得られずバンクーバーで独立することができて、最初はペプチド合成を目指しましたが、DCC の研究からリン酸化の新しい方法を見出し、コエンザイム A の全合成を達成しました。それらの論文が次々と発表され大いに刺激されました。

北大で最初に論文にできたのは Chem. Pharm. Bull. ,7,389(1959) GDPM 合成の速報と ibid. 740 の GDP 合成です。グアノシンは 2', 3' を保護してテトラニトロフェニールピロリン酸でリン酸化し、GMP とします。これにベンジルリン酸を反応させピロリン酸化し、ベンジル基をベンジルハロイドとして外すと GDP になります。ベンジルハロイドは催涙ガガスですから涙が止まらなくなりました。痛かったのですが、

後遺症はありませんでした。ベンジルブロマイドは第一次世界大戦の毒ガスとして使われたとカラーの有機化学に書いてありました。GDPM のためにはマンノース 1-リン酸と反応させますが、可溶化のためにオクチルアミン塩にする必要があります。オクチルアルコールは消泡剤として市販されていますが、オクチルアミンは手に入らず、オクチルアルコールからアンモニアと加熱・加圧して合成しました。バイルシュタイン記載の方法ですが、オートクレーブを薬品製造に借りに行きました。伴先生はホームランを打ったばかりで機嫌が良く、ねじを梃で締めるのを手伝ってくれました。次のピロリン酸化はコラナが新しく開発したリン酸アミデート法を使いました。

コラナの研究はその後オリゴヌクレオチド合成へと進展しました。博士課程を終えた後、私はポストドクに応募しましたが、補酵素合成の論文が評価されて採用されたのかもしれない。

### ヌクレオチドアナログと種々のリン酸化剤の研究

2 期生の石川さんとは共著の論文もありますが、リン酸化剤の研究と 6-アルキルアデノシンの合成です。アデノシンアナログ 5'-リン酸の蛇毒ホスファターゼ活性の研究では沖縄のハブ毒をもらったようです。当時、触媒研究におられた殿村雄二先生との共同研究では ATP アナログを合成して筋収縮の研究に参加しました。

同窓会 HP:2022 年 11 月 4 日公開