

— 教授に聞く —

生体有機化学研究分野 橋本祐一 教授

今回は生体有機化学研究分野の橋本先生にお話を伺いました。

橋本先生は薬学部に所属されていた時代から現在までレチノイド等の医薬研究に取り組んでこられ、今回タミバロテンの創製などの業績により日本薬学会の創薬科学賞を受賞されました。今回はレチノイン酸レセプター単離にまつわる貴重な逸話など、多くの興味深いお話を伺いました。

聞き手：生体有機化学研究分野
修士1年 藤本悠 (F)
修士2年 春日淳一 (K)

学生時代、そして研究の道へ

K：最初に先生の学生時代についてお伺いします。先生はどのような学生でしたか？

橋本先生：おとなしいまじめな男の子ですよ。授業にはちゃんと出ていました。

F：サークルなどの活動はやられていたのですか？

橋本先生：サークルは、薬学部のボート部とサッカー部です。ボート部では副キャプテンをやっていました。小さかったから、コックスという舵取り役をやっていた。

F：あれは難しいですね。

橋本先生：難しいよ。でも僕、器用だから。駄目だな、自分で器用だなんて言ってるよ(笑)。

K：先生はあまり薬学部のボート大会には参加されていませんよね？

橋本先生：最近ね。でも、助手のころまでは出ていたよ。準決勝まで進んだ事はあるけれど優勝したことはありません。

K：今年はどうですか？

橋本先生：今年？ もういい(笑)。

F：研究者になろうと思ったきっかけは何でしたか？

橋本先生：高校のときに、レイチェル・カーソンの『沈黙の春』を読んで、農業にかかわるような仕事をしたいと思って理科二類に入ったんです。農業に関心があったのだからそのまま農学部に行けばよかったのに、進学ガイダンスの資料を見ていたら、農薬学という講義が薬学にあったので、それで薬学に進学した。あとは特にどうしたいあほしいということなく、ただ流れに乗って

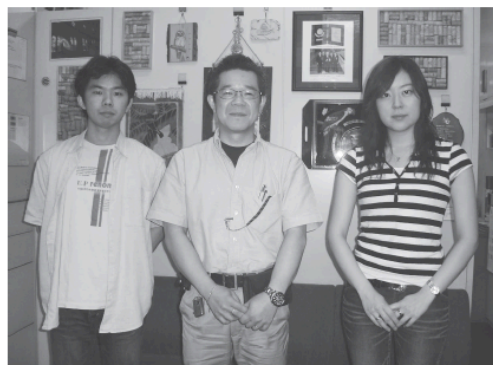


写真1：教授室にてインタビュアーの方々と。
左より春日さん、橋本先生、藤本さん。

て今に至っています(笑)。先生や友人、先輩後輩に恵まれていたということだと思います。

K：その後、東大薬学部で助手になれましたが、そのころについてお聞かせください。当時、先生が特に興味を持って取り組まれたことはどのようなものでしたか？

橋本先生：博士論文が「化学発がんの研究」だったので、学位取った後に1年間、僕は学振の奨励研究員をやっていて、そのときにがんを作るばかりじゃなくて、制がん剤を作ることもやろうと思った。なかなかいいものが作れたんですよ。プレオマイシンよりも延命効果のいいやつが取れたけれども、ネズミを見ているといかにも元気がなくて、細胞毒性に基づいた制がん剤は駄目だと思った。それで当時の恩師の首藤先生と相談しながら細胞毒性に基づかない制がん剤を作ろうということになって、それで首藤先生のご発案とご指導でレチノイドの研究が始まりました。一生懸命やりましたよ。ちょうど助手になったところです。

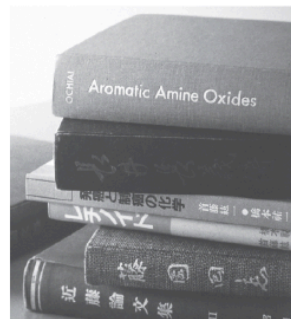


写真2：出身教室の業績の数々。

F：そのころから、もうタミバロテンはあったので

すか？

橋本先生：タミバロテンは、レチノイドを始めるときに、当時既にロッシュという会社が、スチルベンなのだけど、アロチノイドを作っていたんです。それをもとにスタートすることにして、ちょうど大学院生に上がった影近君（現・東京医科歯科大学教授）という人がいて、彼の最初のテーマが「スチルベンにトリフルオロメチルを入れたものを作る」というものだった。それで首藤先生が、スチルベンに加えてさらに、CC二重結合をNNに変えたアゾ誘導体を作ってみようということをおっしゃって、影近君がその準備をしていた。そうこうしているうちに彼の研究発表会が迫ってきて、それである程度形になったものが欲しくなったんだと思う。たまたまその原料のアミンがあったから、じゃあアミドでも作るかといって作ったのがタミバロテン。だから影近君がバイチャンスで作ったわけで、最初のテーマには入っていない化合物だった。偶然でできた、第1号。そういうふうに生まれた化合物です。その後も、何人かの学生がいろんなものを作りました。その中で一つ、分子内に珪素を入れた化合物がアメリカで固形がんを対象にphase III臨床試験に入る、と聞いています。

分生研へ．．

F：先生は助手をやられていて、助教授としてこちら(分生研)に移ってこられたのですね。

橋本先生：そうです。ここにおられた岩崎先生と、大石先生という方が首藤先生のところに「橋本を出さないか」と言いにくた聞き及んでいます。それで首藤先生が首を縦に振ったのだと思います。その3人の先生皆さんが、僕自身は何も仕事を変えなくて、そのまま継続して、場所だけを移れば良いと言われたので、僕としては別にお断りする理由もなく、のこのことやってまいりました。あらがうこともなく、ただ流れに乗ってきました(笑)。

K：当時、もう、先生のご出身教室の薬化的なことをやっていた研究室があったのですか？

橋本先生：ここは天然物の研究室でした。特に薬化

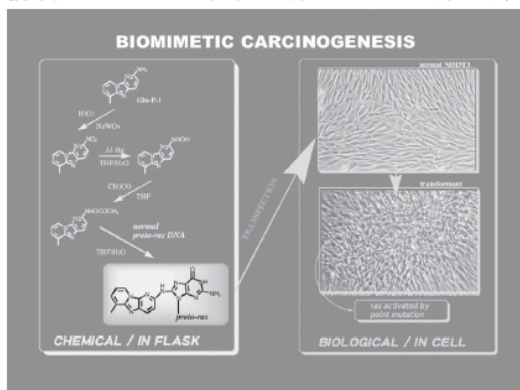


写真3：化学的に再現した細胞のがん化。

と研究所に深いつながりはなかったように思います。当時はたぶん大学院生が4～5人しかいなかったし、ほとんど皆さん、天然物や生合成などをやっていたと思います。だから僕にとっては、環境はがらっと変わったけれども、僕自身がやることは何も変えなくていいと言われたので、そのままこっちへ来てやり続けたわけです。

K：合成をしている人はいなかったのですか？

橋本先生：分析するために天然物を少し変えたり、化合物の誘導体作りみたいなのはしていたと思います。あと、ちょっと構造活性相関的なことをやっている人もいたと思います。

F：当時の研究室の様子はどのようなものでしたか？

橋本先生：森崎さん、小磯さん、日野さんという方がおられて、もちろん小林さん（現・助手）もおられて、佐崎さんという技官の方もおられて、年齢的には僕が一番下で、こんな顔をしているので皆さん大変かわいがってくれて（笑）、大学院生もかわいがってくれました。おかげさまで、薬学にいたときに植物ホルモンをココナッツミルクから取ったことがあったんですが、薬化学では構造を決められなかった。そのまま何年もほったらかしにしていたのを、小林さんがNMRなどが大変お得意で、森崎さんがMASSがお得意で、その2人に相談したら、そのサンプルを持ってきただけで構造を決めてくださったということがありました。糖部分の立体の決定では、今の細胞形成の多胡さんにもお世話になりました。

K：すごいですね。

橋本先生：来てよかったね。向こうにいたら、もっと永いこと決まっていなかったかもしれない。

K：先生が助教授としてこられたのは何歳ぐらいのときですか？

橋本先生：34、そんなものでしたかね。

F：34歳で助教授になられたって早いですよね。

橋本先生：どうなのかな、少なくとも今はそうでもないんじゃない？ 34で来て、教授になったのは42だったと思う。8、9年間助教授やったことになるから、今で言うところとちょっと規格外れで助教授が長いね。

F：先生が教授に就任されたのは1997年ですが、そのころから今に至る研究室の方針など、変わったりしましたか？

橋本先生：全然変わってないですよ。もう春日君や藤本君が知っているのと全く同じです。当時から決してテクニシヤンの養成ではなくて、一人一人の学生さんに一通り一連の流れを経験してもらった上でリーダーを養成するという、そういう方針です。もうそれは昔から今まで、変わってない。今もその通りでしょう？

F：確かにそうですね。

K：そのころから、既にサリドマイドに興味を持っておられたのですか？

橋本先生：もちろん、レチノイドの次を欲しくて探していた。サリドマイドの催奇形性を知っていたから、上手にやればサリドマイドもレチノイドのような展開ができるかなと思って興味は持っていて、ちょうど話をしたら興味を持ってくれた学生さんがいて、それでスタートできた。ちょうどそのころ、カプランがサリドマイドはいいと言い出したりして、グッドタイミングだったかもしれません。90年代、92～93年だと思います。

K：その後しばらくサリドマイドだけをやられていたのですか？

橋本先生：核内レセプターもずっと継続していました。レチノイドもしばらくは続けていましたし。レチノイドから、サリドマイド及びレチノイド以外の核内レセプター、という感じで今に及んでおります。

K：分生研の特徴、良いところ、また改善できる点についてどうお考えですか。

橋本先生：いいところは、ヘテロなところだと思います。特に有機化学系の部屋は分生研には少なくてここしかない。僕、薬学のことしか知らないから、薬学との比較しかできないけれど、薬学だと有機系はいっぱいあり、グループもできていて、お互いに盛り上げたり融通しあえる感じがあるけれど、分生研に来ると、狭い意味では、特に技術的・手法的には周りはほとんど異業者だから、別の立場の人たちが自分たちをどのように見ているか、辛らつな批判も含めてどう私たちの研究を感じているかというのがよくわかります。これはとてもいいことで、そういう意味でヘテロであることはとてもいいことだと思います。

一方では、大きなプロジェクトを組んで一緒にやろうというとき、例えば大きな部屋が必要な大型機械が欲しいというときに仲間がいない。ヘテロで小さくて小回りが利くのはいいけど、強力な求心力と

いうか、そういうものが薬学と比べると少ないと感じることがあります。それを改善するには個の努力じゃなくて集団としての努力が必要だと前の総長もずっと言っていたけれども、分生研も、とりあえずは近いところから、しっかりと風通しをよくして、求心力を持って大きなプロジェクトを立ち上げられるといいのではないかと、私は個人的に思います。分生研のミッションステートメントや、中期目標を明文化したものがありますが、それを本来、みんなが知っていて、みんながそれに向かっていくようなところもある程度は必要だろうと思います。

K：研究方針ということですか？

橋本先生：研究方針というものではなくて、分生研が東大の中で何をすべき所かということ。今のところその中に創薬も入れてもらっている。

日本薬学会創薬科学賞を受賞

F：今回は日本薬学会の創薬科学賞を受けられたということで、本当おめでとうございます。

橋本先生：ありがとうございます。

F：受賞はいつ決まったのですか？

橋本先生：たぶん、去年の暮れ頃じゃないでしょうか。正確にはわからないけど、薬学会の理事会などは、たいてい暮れにあるから、たぶんそうだと思います。

F：受賞されてどう感じられましたか？

橋本先生：タミバロテンが薬になって、実際にパッケージを見たときにはととてもうれしかったですよ。そちらのほうがずっとうれしかった。

F：大学での研究である賞を取られたのは、初めてではないですか？

橋本先生：医学系の先生が入っているグループが受賞されたケースはあります。薬学系の大学の研究室が中心になっているグループの受賞がそれまでなかった。あとはほとんど会社が取っていたから。そ

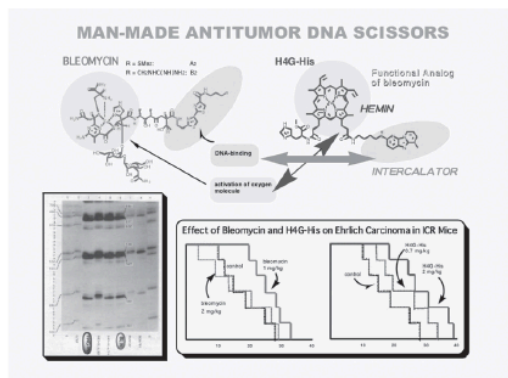


写真4：橋本先生が初めて作られた制がん剤(ブリオマイン)より延命効果に優れる)

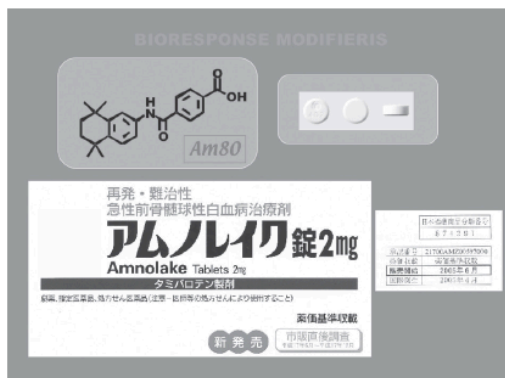


写真5：薬になったタミバロテン。

れが目的ではないけれども、大学でもできるというところを見せることは出来たと思います。

K：先生の取り組んでこられた一連の仕事についてお考えをお聞かせください。

橋本先生：いつも皆さんに言っているのですが、疾病構造の変遷ですね、感染性から非感染性という。その疾病構造の変遷に対応できるような、今までとちょっと違う新しい創薬システムを発信するという考えで当面はこうと思います。

F：今までで一番印象に残っているお仕事はなんですか？

橋本先生：印象に残っている仕事は、いっぱいある埋もれているものの中の一つ。レチノイドを始めてすぐ、まだ当時は核内レセプタースーパーファミリーという概念がなかったが、レチノイドの受容体があるはずだといって探していた。ちょうど今あなたがやっているみたいな作業だけれど、トリチウムラベルしたレチノイドを作って、それで核の中にレチノイドの受容体であろうと思うタンパク質を見つけて論文を書いた。その論文を書いて英文チェックに回しているときに、シャンボンとエバンスがRAR、核内レチノイン酸レセプターのクローニングの報告を出した。「遺伝子からくのはかなわん」と思って、非常に印象に残っています。しかしタンパク質としては自分で見つけたという気持ちがあって、そのタンパク質を持ってシャンボンの所に行って、シャンボンが取った遺伝子の産物と比較して同定したのです。あれは、「自分たちがあと1年早ければ」という、強い印象が残っています。結局自分たちもその少し後論文を出したんですが。

K：すごい発見ですね。

橋本先生：でしょう？ だけど遺伝子からいかれてしまっ。ずるいよな、あれ、スーパーファミリーなどといって(笑)。僕の論文では、もちろんRARという名前じゃなくてRSBPという名前にしました。その辺が日本人の弱いところだけど、retinoid specific binding proteinといって、ペーパーとして残っている。シャンボンとの共著にもRSBPという名前を使ってもらって、——まあよかったですよ。

研究室の運営について

F：先生はずっと東大にいらして、ほかに出たいと思ったことはないのですか？

橋本先生：流れに乗ってたから。留学もしたことない(笑)。

F：でも、1カ月だけシャンボン研にいらっしやいましたよね。

橋本先生：あれは留学というか、訪問だよ。無理に日本を出ようと思ったこともなく、無理にしようと思っ

たわけでもないんですがね。外国で何年か過ごされた方々がうらやましいですよ、経験してみたかった。

F：やっぱり外国は、院生のレベルが違うなどと話を聞きます。修士は全然研究者としてはみなされなくて、博士やポスドクまでいかないと研究などさせてもらえないと聞いたのですが。

橋本先生：そういう所にはポスドクがいっぱいいるんじゃないですか。1カ月しかいなかったけど、シャンボンの所もポスドクばかりで学生とはほとんど会わなかった。そういうところなら研究はポスドクにお願いするかもしれませんが、生体有機は皆さん主力ですから。

F：頑張ります。

橋本先生：皆さん、学生さんはいかがですか？

K：自分のやりたいことをいろいろやらせて頂けてありがたいです。

橋本先生：好き勝手にやっている？ それは結構です(笑)。藤本君どう？ 今度ちょっとテーマを変えたけれど新しいテーマはいかがですか？

F：興味深く取り組んでいます。

橋本先生：それはよかったです。

F：ありがとうございます。今後は研究方針を変えていかれたりするのですか？

橋本先生：変えないよ。いや、もちろん、考えは変わるかもしれないし、実証例の蓄積は必要だけれど、結局は手法や概念の発信みたいなことを、ずっとやっていくつもりです。立場上やっぱり医薬化学とか薬学が主眼にあって、それを用いて到達目標は新しい手法、概念の発信という形でいきたいと思います。そういうところがよくてこの部屋に来たんでしょう？

F：そういうところですよ。

橋本先生：急にええられると学生さん、とまどうんじゃない。急にええる気は今のところないです。当然いろいろ批判もあると思いますけれど。変えるとしても、みんなと話しながら少しづつ——。

F：先生のお考えについては、普段からよくお話ができていますので。

橋本先生：飲んでいるときの方がお互いなめらかだよ。だいたい「誰か暇なやつおいで」って言って呼ぶと、ここへぞろぞろと集まる。お客さんが、お土産を持ってくると、かぎつけてくる子もいる。そういう時には特にいろいろな話をしますね。でもお酒が好きじゃない子はあんまり来ない。どちらかというと、春日君あんまり来ない方だよ。

F：春日さんは弱いですよ。すぐ赤くなっちゃうので。



写真6：薬学部出身教室の同窓会にて。

橋本先生：話をする前に寝ちゃう（笑）。

F：先生はいつもなめらかだけど、お酒を飲むとさになめらかになります。

研究者としての姿勢について

K：研究者に必要な資質は、どのようなものとお考えですか？

橋本先生：ある意味では、人は誰でも研究者じゃないですか。だから、それぞれの方がそれぞれの資質を生かせるように研究をすれば、それでよろしいと私は思います。

F：薬学もですか？

橋本先生：薬学にもいろいろあって、広いじゃないですか。

F：そうですね。言ってから思いました。

橋本先生：それは実験を中心にやっている人は、結局、観察しないと苦しいと思いますよ。観察のできない人は向かないと思うけれども、観察だけできくばいいというものでもないし。今、皆さんいろいろうまくいっているわけですね。そうしたら自分の資質はどのようなものかを考えて、それを伸ばしていけばいいのではないのでしょうか。

F：私は先生や小林さん、野口さん、いろんな人からアドバイスを頂いているおかげでやっていけていると思っています。

橋本先生：じゃあ、きつと素直なところがいいんじゃないですか。アドバイスをしても聞かない人もいます。もしかしたら頑固な人は損してるかもしれないね。でも、そういう頑固一徹で一心不乱にやるのがいい場合もあるし、いろいろなんじゃないでしょうか。難しいですね。

F：研究を進める上で、どのようなことが重要であると思いますか？

橋本先生：とにかく、明確な目標がなければならぬと思います。その目標が、例えば真実の究明とか、本当のことが知りたいとか、学問の進歩とか、有機

合成化学の進歩のためとか、そういう自己目的は危険。自己目的は必ず暴走するから、それが20世紀の科学の負の遺産だと思う。科学自体はもちろん無害なはずなんだけれども、その科学が作り出したいろんな技術や産物が、自分たちに適合しないときに有害になるわけで、薬害もそうだし環境問題もみんなそうです。だから、明確な目的、目標がないことはしてはいけないと思います。あんまり自己目的に合わせると、原爆、水爆を作ったり、遺伝子決定論が残ったりして、まずいことが起こったりするので、僕にとって一番わかりやすい明確な目標は、例えば、平和で調和の取れた社会を作る、というような。それがもう最終的な、極めて明確な到達目標で、そのために必要ないろいろなシステム論的といったらいいのか、そういう生命観を創薬研究の立場から発信する。そういう目標を、私は持っているけれども、すべての人が何かそういう自己目的ではない明確な目標を持たないと、また繰り返してしまうのではないかと思います。

学生へのメッセージ

K：最後に学生へのアドバイス、メッセージをお願いいたします。

橋本先生：学生だけではなくて、自分自身もそうかもしれないけども、特に私たちがやっているような内容の結果は発信をするわけで、それが自分たちの人格形成も含めて、人々の宇宙観や生命観、さらには倫理観、道徳観にまで、ものすごく強く影響を及ぼしてくるということを、明確に意識して、実験・研究を進めていきたいと思います。例えば、ゲノム創薬という言葉だったら、知らず知らずの間に小学生でも、意味を知らないまでもそういう名前、言葉を知っている。だんだんそういうのがはびこると、子どもたちが人間はみんな遺伝子で決められていると思ってしまう。自分たちのやっている事がそういうふうに関わり強くなるどころに影響を及ぼしているということを自覚しながらやるべきだと、やってほしいと私は思います。アレキシス・カレルの著書は僕にとって良くも悪くも魅力的でした。



写真7：アレキシス・カレルの著書。