

触媒懇談会ニュース

触媒学会シニア懇談会

新型コロナウイルス雑感 ～アビガン製造～

今木 直

1. 触媒懇談会ニュース

触媒学会シニア懇談会が発行する「触媒懇談会ニュース」は毎回、送られてくる度に、楽しく読ませて頂いている。

最近で、興味があったニュースは、御園生誠先生の「真に有効な二酸化炭素排出の削減策は何か」（2019年 No.126）、室井高城氏の「都市ごみからのエタノール合成」（2019年 No.131）や森邦夫氏の「シニアの元気な街」（2020年 No.134）、直近では、常木英昭氏の「オンライン授業雑感」がある。それぞれに意見を述べたいところだが、本題からそれてしまうので、割愛させて頂く。

現在、神奈川県の西端の小に近い中都市、秦野市の西の端、と言っても、ここでは上地区と呼ぶが、の地域に定年前から住んでいる。ここは、人口減少、少子化、高齢化、耕作放棄農地拡大と、今の日本国内どこでもある典型的な過疎地で、行政にとってはお荷物的存在である。もうかなり前から民営バスは不採算路線として撤退し、コミュニティーバスが代わってあるが、減便、値上げと何時つぶれてもおかしくない状況にある。また、テレビはデジタル化になり難視聴区域に指定され、テレビ組合をつくらされ有線でテレビをみているが、少

ない人数で維持しなければならず、自ずと、高い組合費を払わされている。

このような地域に住んでいると、日常の情報は老人の集まりでの会話くらいしかなく、このニュースは私にとって、貴重な情報源であるし、また知的欲求を満たしてくれていると信じている。

二か月くらい前であろうか、シニア懇談会主宰であり、ニュースの発行人である、室井氏から、執筆依頼のメールがあった。最近話題になっている「アビガン」の製造について書いて欲しいとの事。最初は、現役をはなれてかなりになり、これについての知識も知見もなく、お断りしようと思っていた。しかし、コロナ、コロナで溢れるテレビ報道、最近のテレビニュースはとも報道とは言えずバラエティー番組といった方が適切と思うが、その報道を年寄りの暇つぶしに眺めていると、だんだんと、自分も評論家になったような気分になった。

そこで、全く無謀な話したが、何か人に話してみたくなり、また本当は室井様には以前からお世話になっていたので断れず、執筆をお引き受けした次第である。が書いているうちに支離滅裂になり、まとまらない思いついたまま（雑感の意味）の文章となり、即ち、題名に雑感とした。

2. C&FC

触媒学会のファインケミカルズ合成触媒研究会は名古屋大学の泉有亮先生がつくられたと記憶しており、会は現在も活発に活動されている。ある日、当時の上司の小野田武氏（故人）から研究会のメンバーになってくれと頼まれた。その頃、私の勤めていた三菱化学の主力製品である石油化学のマス製品の製造は触媒技術が大きく寄与しており、私の所属する有機合成チームは肩身が狭かった。そのため触媒にはなんとなく反発しており、その時は辞退申し上げた。が後日、大学の直接指導教官であった当時東工大の山本經二先生（一昨年故人とされた）から電話で半ば強引に説得された。山本先生には京大合成化学科の熊田誠研究室に配属になったとき、一対一の指導を受けた間柄であった。その後、ファイン研（触媒学会ファインケミカルズ合成触媒研究会をこう略称したように覚えている）のメンバーに同じく山本研出身の林民生先生も入られ、山本研の同窓会のような雰囲気であった。

話は脱線するが、私が入った会社は、当時三菱化成工業株式会社と言う名称で、きちんと工業の字が入っていた。その当時ほどこの会社もそうであったが、何を作っている会社かがはっきりしていた。今でも当初の名前の方が余程よいと思っている。入社して研究所配属になったが、その時（昭和40年代）の研究所は6つに分かれていて、第1は有機、第2は触媒、第3無機、第4高分子、第5化工そして第6は分析と、今思うと大学の学科のようであり、また研究者たちは大学の研究を意識して研究

していた。

さて、ファイン研のメンバーには当時名古屋大の尾中篤先生、東工大清水功雄先生（若くして亡くなられた）ら有望な若手先生たちが居て、会を引っ張っておられた。

定年間近になった頃、尾中、清水両先生が、ファイン研創立何周年を記念して、国際会議みたいのをやりたいと持ちかけられた。準備、運営等は彼らがやるということで、とくに、反対する理由もなく、やることに決めた。

ただ、アジア地域中心の国際会議にする事と名称を **International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2001 (C&FC2001)** にする事を要望したように覚えている。

アジア中心にしたのは、当時三菱化学のリサーチフェローの身分を利用して海外の学会に良く参加していたが、普通？の国際会議より、ヨーロッパ地域中心のヨーロッパ会議の方がよっぽど面白かった。ヨーロッパシンポジウムになると、地続きで交通宿泊の利便性が良いためか、多くの若い研究者、学生らが参加し議論を盛り上げていた。これのアジア版をやってみたかった。ただ会議名称にアジアの名前を入れられなかったのは、スポンサーの問題があったように記憶している。

一方、名称 **C&FC** は確か、ドイツの先生がこの名称を使おうとしたのを知り先取りしたと思う。

シンポジウムは2001年3月に早稲田大学国際会議場で、当時、早稲田大学に移られていた清水先生の肝いりで、早稲田大学とファイン研共同開催で実施した。

主要テーマの一つに、当時流行りだした

「グリーンケミストリー」をあげ、グリーンケミストリーの提案者の P.Anastas に呼びかけたところ、共同提案者のマサチューセッツ大学の J.C.Warner がプレナリー講演を引き受けてくれ、Anastas も会議に参加することとなり喜んだのを覚えている。

その後、C&FC は 2 年ごとにアジア諸地域で開催され、2004 年に香港で、2009 年にふたたび日本で野村琴広奈良先端科学技術大教授が組織委員長となって開催され、今も続いている。ここらの事情は野村先生が詳しく書いておられる（野村琴広、ファインケミカル 2010 年）。

C&FC は典型的なファインケミカルズである医薬原体製造研究に大いに寄与していることと思う。

ここで、改めてファイン研の当時の若手メンバー、特に尾中先生には感謝申し上げますとともに、ここでの記述にもし間違いや思い違いがあればお許し願いたい。

3. アビガン製造

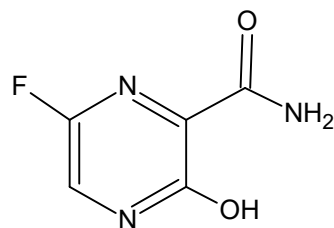
今年の 4 月 7 日に安倍晋三首相は、新型コロナウイルスの爆発的感染拡大を抑えるために緊急事態宣言を発令した。同日開いた記者会見で、「アビガン錠」に言及、アビガンの備蓄量を現在の 3 倍、200 万人分まで拡大する考えをしめした（薬事日報電子版 2020 年 4 月 10 日）。その後、アメリカはじめ諸外国に無償提供を提案した。

アビガンについては、連日、テレビ等で報道、解説しており、いまさら説明するまでもないが、今一度簡単にまとめてみると。富山大学医学部の白木公康教授と富山化学工業（現：富士フィルム富山化学）が共同研究で開発した核酸アナログで、抗イ

ンフルエンザ治療薬として開発されたが、副作用に重大な問題、催奇性があるとして、新型インフルエンザが流行し、他の薬剤が効かないと日本国政府が判断した場合に、厚生労働大臣の要請を受けて製造を開始するという特殊な承認となった

（Wikipedia ファビピラビル）。特許については、2019 年に中国における物質特許は失効しており、後発医薬品として、他者による製造は可能になっている。

アビガンは販売名であり、一般名はファビピラビル、構造式は図のようにピラジミン骨格を有し、フッ素がついている。合成法は比較的簡単で、ヒドロキシピラジミルカルボン酸から 6 ステップくらいで合成できる。F の導入も容易で前駆体のハロゲン基をフッ化水素でフッ素化することになる。合成上厄介な立体異性はなく、薬価次第だが、コスト面でも問題がないように思える。



6-fluoro-3-hydroxypyrazine-2-carboxamide

原料となるヒドロキシピラジミルカルボン酸は、モノクロル酢酸を経て、マロン酸エステルから誘導され、デンカを筆頭に立山化成、宇部興産等が製造検討に入っている（室井氏提供、化学工業日報 2020 年 5 月）と伝えられている。このマロン酸エステルは医農薬の重要な基幹原料であり、私の現役時代は国内メーカーが製造していたが、現在は外国品に頼っているようであ

る。

ただ、アビガン問題は、治療効果、特にメカニズム、が不明なのと、先ほど述べた催奇性である。新型コロナウイルスにかかった患者が軽症の場合に効くとされているが、この段階でむやみに使うと、以前のサリドマイドのような薬害事件が発生する恐れがある。

サリドマイドは非バルツビール酸系の化合物でRS 2種類の立体異性を持つ。日本では1958年睡眠薬として販売されたが、当時多くの妊婦が服用し、奇形児、サリドマイド児が生まれ、社会問題となった

(Wikipedia サリドマイド)。サリドマイド化合物はR,S 2つの立体異性があり、その後の研究で催奇性はS体に、R体が本来の効果がある事が判り、光学異性体も分離して製造することが求められた。ただ、サリドマイド異性体については、分離してつくっても、体内でラセミ化することが、後で判明している。

この事件以降、催奇性への取り扱いが慎重になり、また、これを機に、異性体の作り分けである不斉合成の研究技術が急速に発展した。不斉合成触媒技術の進歩も著しい。

4. 有機合成化学

私の現役時代の本業は有機合成プロセス化学屋だった。企業における有機合成技術はその志向する点で二つに分けられる(今木直、有機合成化学協会誌、1998年)。ひとつは、モノ志向であり、医薬品、農薬のような有用物質の創製を目指すものである。医薬品メーカーにおけるメディシナル化学であるが、最近では従来の有機合成技

術から離れて新しい手法、技術が開発されて、昔ながらの方法では後れを取るようになる。アビガンは、多分従来の合成化学技術からつくられたものだろう。が、他にも注目されている新型コロナ治療薬には、有機合成技術で作られていないものがある。

もう一つの役割は、有機合成技術のプロセス志向であって、有用物質の効果的生産を目指す。医薬品でいうと、メディシナル化学で見いだされた物質、医薬品原体の製造に関わる。メルク社の安田氏は「プロセス科学者は医薬品にかかる製造コストの低減と、開発候補品の早期供給を絶えず追求しつづけねばならない」と自著で述べられている(安田修祥、アートオブプロセスケミストリー、化学同人2012年)。

アビガンの安定供給のため、関係企業のプロセス化学者が現在も頑張っておられることと思う。

私自身、プロセス化学研究者として、やりがいがあり、かつ難しかったのは農薬原体の製造研究であった。

農薬は一般に医薬品より低コストが要求され、また生産規模も大きい。それゆえ、達成感はあったが苦い思い出もある。ある新農薬の製造プロセス研究中、農薬の抵抗性がでたため、中止になったことである。新農薬の開発はいろいろと厳しい検査を越えなければならないが、その中でも、医薬品の臨床試験に相当する圃場試験がある。ここで一定期間いろいろな試験をするのだが、この間にこの薬に効かない虫が出てきたのが分かった。このためこの薬の上市をあきらめることになった。

虫は世代交代が早く、農薬開発の難しいところである。現在の新型コロナウイルス

も言ってみれば、薬の乱用のため、出てきた抵抗性のあるウィルスといえ、言い過ぎだろうか？

5. 科学技術とポピュリズム

最近の化学と工業誌に「化学技術とポピュリズムについて考える」と題した論説が載っていた（有本建男、化学と工業、2020年）。「科学技術が政治や社会と対話し協働する機会が増えれば、自ずから政策レベルから研究現場まで、ポピュリズムの影響を受ける可能性は大きくなる。歴史的には、世界大恐慌時における反科学技術の拡大、両世界大戦における「アーリア化学」、「日本科学」の提唱などが挙げられよう」と有本氏はいう。アーリア科学や日本科学は具体的には私は知らないが、ポピュリズムは政治の世界とと思っていたのが、科学の世界にも影響を及ぼしている。さらに氏は続けて、「新型コロナウイルスのパンデミックなどポピュリズムの温床は広がっている」と。

氏も引用されているが、山本尚先生（山本尚、化学と工業、2019年）と本ニュースの執筆者でもある御園生誠先生（御園生誠、化学と工業、2019年）も、科学のポピュリズム化への深い懸念について書いておられる。

科学技術は世のため、人のために役立たねばならないことは当たり前のように思われるが、これだけが先行して本来の、ここらが難しいところだが、科学技術の使命がおろそかになっていないだろうか？

また私事になるが、定年前後の頃に科学技術振興機構 JST の競争的資金の応募の審査をやっていた事がある。そこでの審査

議論が今考えると、ポピュリズムに方向付けされていたように思う。

JST 審査で思ったことだが、今まで企業がやっていた研究を世間に役立つためだとして大学に押し付けていないだろうか？前述したように三菱化学の大学のような研究部門は行き過ぎだとしても、これにより本来の大学の研究がおろそかになっていないだろうか？

また、最近の科学分野でのノーベル賞についても、ポピュリズム化と無縁であろうか？

ここらで、もう一度、科学技術とは？科学技術者とは？を考える時では無いだろうか？丁度、コロナで自粛している時に。

もうひとつ、興味ある発言がある。鳥取大学名誉教授の中島路可先生の「文科省はこれでよいのか？」（中島路可、化学と工業、2019年）である。軍事費を減らして科研費にもっと金を使えと言っておられる。中島先生は私が京都大学の学生時代、となりの研究室（松浦輝夫先生）の助手をされていて、あの頃も、結構、厳しいことを言っておられた。

この論の正否はともかくも、コロナ騒ぎで感じたことだが、この国の医療体制に大いに疑問が生じた。検査が受けられない、病院のたらいまわし、医療機関のインフラの脆弱さ等と医療崩壊はすでに起こっているのでは？医療関係予算が削られていったのでは？同じく、多くの先生方が指摘する教育研究への国の投資もこれで足りているのか？さらに食料、農業生産についても。食料自給率がこれほど低い国も珍しい。これらは、軍事力と同じように、大事な国力である筈なのだと思う。

6. 農業生活

最後に、私の近況について述べさせて頂くが、ニュースの趣旨に沿うかは甚だ疑問である。前にも述べたように、神奈川県西部の秦野という市のさらに西端の上地区にある柳川というところに、26年前から移り住んでいる。秦野市自身盆地になっているが、柳川も盆地で四方が低い山に囲まれている典型的な里地里山である。移ってきた頃は、この狭い盆地に田畑がひろがり、水田は四季の移ろいに姿を変え、また正面に丹沢の山々が眺められ、定年後はこれらに囲まれながらのんびりと暮らすつもりであった。

ところがここで農業らしきものに関わるとは思ってもしなかった。

農業担い手の高齢化などから、田畑が1枚消えまた1枚消えし、気がつくとも耕作放棄地が増え、鹿いのししが跋扈（ばっこ）し、作物を荒らし更に耕作放棄は増える悪循環が続くようになった。

そのような時に、数年前、街中の若者、と言っても50代が中心だが、遊休農地解消を目的にこの地に入ってきた。まずは、田んぼの修復から始め、出来るだけ土地の人がやっていた方法でのコメ作りをはじめた。

さらに、いのししの食害被害が大きいサツマイモを、電気柵を工夫して用いてやれば、防げることを覚えた。

昨年からは、八重桜事業もはじめた。八重桜は柳川の農家には必ず植えてあり、花が咲くと花びらを摘んで、業者に持っていくと貴重な現金収入となる。業者はこれを塩漬けにして販売する。この桜漬けの全国

シェアは秦野市が70%だそうである。

しかしこの摘み取り作業が、桜の木は大木となり、大変で2重はしごを使ってするが、毎年落下事故が起きている。

県の農業試験所が八重桜の低木化の技術開発をしているのを、聞きつけ、彼らの指導の下でまずは、30本ほどの苗木からはじめているところである。

ねらいは楽な摘み取りによる地域の活性化と新しい桜の景観そして遊休農地の解消にある。が、今年の花の受け取りは業者が拒否、あるいは安値となった。

理由はコロナで、桜漬けの消費先である菓子屋などが売れなくなったのと、各地の桜まつりが自粛で開催されなくなったためらしい。

変な終わり方になったが、コロナの影響がこんなところまであるとはと感じた次第である。

この稿が出るころは緊急事態が解除されるのを期待するが、実際は長期戦を覚悟しなければならぬだろうと思っている。

2020年5月20日脱稿