



出来たこと、出来なかったこと、 まだ出来るかもと思っていること

星野 達雄

1. 大学に入るまで

本欄への投稿を依頼されて、何から書こうか考えていたこの半年の間に、母と母方の叔父が相次いでこの世を去りました。二人とも、これまでの自分の人生の大きな部分を占めている人達でしたので、この二人のことから書き始めようと思います。

母は白寿を迎え、もう少しで100歳というところでした。二年ほど前に、誤嚥性肺炎を起こし一度死にかけたのですが、その後奇跡的に健康を回復し、このまま100歳も十分達成できると思っていた矢先に急逝しました。母は何事に対しても好奇心の強かった人でした。私は、研究者は何でも新しいことを知りたいと思う“好奇心”が一番大切だと思っていますので、この性格を引き継いだのは良かったと思っています。母は、内科医だった父と結婚しました。父は、尾瀬がある群馬県片品村の出身で、どういう理由か今となっては聞くこともできませんが(1985年没)、東北大学医学部に進み医者になる道を選びました。大学卒業後は、横浜の実費診療所、鎌倉の保健所での勤務、戦中の従軍医師などを経たのち、群馬県の川場村に疎開し、村の診療所に勤務していましたが、最終的に、前橋市で開業しました。私は、昭和23(1948)年、川場村で生まれました。川場村というと、今でこそ、スキー場があり、関東で一番人気と言われる道の駅“川場田園プラザ”があるので多少知られるようになった村ですが、昔はあまり知られていない田舎の温泉地だったと思います。父が前橋で開業したのは、自宅兼診療所で、家の玄関を入るとすぐに待合室があり、その裏に診察室があるという具合でした。その後診療スペースを増築して別棟にしましたが、いずれにしてもその頃は看護婦を雇っていませんでしたので、母は家事と調剤の手伝いなどで忙しかったようです。その頃子供ながらに、昼は診察と往診で忙しく夜中は急患で起こされることがしばしば、という開業医の生活を見るにつけ、これはやりたい職業ではないなと思ったりしました。その後、兄が医学部に進学したこともあり、自分は後を継ぐ必要はなくなったと考え、とりあえず医学部を受験せず、東京大学理科二

類を受験し合格したため、ここから医学とは別の道を進むことになりました。後年、兄は基礎研究の道に進んだため、父の診療所を継ぐ者がなく廃院するということになりました。今でも、自分が医者になって後を継ぐという道もあったのではないかと思うことがあります。

一方、母方の叔父である間藤方雄は、群馬大学医学部を卒業し、解剖学教室で基礎研究に従事していました。研究テーマは、生物の発生、特に脳の発達に関する研究を行っていました。この叔父は、研究大好き人間の典型で、没頭するタイプでした。会うときはいつも英語論文を抱え、また、論文原稿の手直しをしている人でした。私は研究の面白さをこの叔父から学んだと思っています。高校2年の夏休みに、叔父の研究室で、オタマジャクシの尻尾を切断し、何週間か飼育し切断部から組織を再生させ、電子顕微鏡用の切片を作製し、観察するという実験をやらせてもらったのは今でもよく覚えています。叔父が書いてくれた結果に対する考察は、なるほどというものでしたが、この経験が、私が自然科学の研究をやろうと思う動機の一つになったと思います。叔父は、その後自治医大に転職し、退官後も生涯現役を通しました。亡くなる直前まで、栃木県的那須高原病院の理事長でした。研究の成果の一つとして、脳細血管系にある、マクロファージ系の細胞“間藤細胞”の発見があげられます。脳内に蓄積した老廃物の処理機能を持つ細胞であるので、今後加齢に伴う脳の疾患との関係でその機能が明確になるのではないかと思います。自分の名前を冠した細胞の名前を残すのも悪くないなと思います。

自分自身のこれまでを振り返って考えたとき、生物に対する関心がはっきり芽生えたのは、小学校のころに凝った昆虫採集だったと思います。捕虫網と三角ケースを持って、近くの田んぼや公園を探し回り、集めた蝶々を展翅板に固定して楽しんでいました。いまでも鮮明に覚えているのは、ツマキチョウという蝶を見つけたときのこと、それまで白なのはモンシロチョウとかスジグロチョウくらいしか知らなかったもので、この蝶々を見たときはひょっとしてこれは新種ではないかと興奮した覚えがあります。このころから、生物全般が好きになり、植

物採集、押し花などを楽しみました。高校時代は県立前橋高校に進み、生物部に所属して、遊び半分の研究活動をしていました。文化祭というとヘビやニワトリや鯉などを解剖ばかりしていた記憶があります。このころの恩師、小暮市郎先生や関重保先生と部員との夏の野外キャンプは今でも忘れられない楽しい思い出です。小暮先生は、今では“ぐんま自然観察指導委員会”の会長を務められ、赤城山の緑の保全活動など群馬の自然保護を積極的に推進されています。

2. 大学時代

東京大学の学生生活は、いろいろなことがありました。1967年に入学、しばらくすると東大闘争が始まり、1968年秋から全学部の無期限ストライキ、1969年の入学試験は中止、大学卒業は1971年6月に延期などを経験しました。そんな中、教養課程修了後、私は農学部農芸化学科に進学しました。3年生の時の農芸化学実験は各研究室のテーマと関係のある学生実験を一通り経験するのですが、自分は微生物実験が特に気に入り、卒業論文研究のため、田村學造先生が主宰する微生物学教室の門をたたくことになりました。

田村研でのこと 田村研では私を含め7名の同級生が卒論研究を行いました。私は、卒論と修士課程の3年間在籍しました。私は、その当時助手であられた高月昭先生のご指導の下、“ツニカマイシンの抗ファージ作用”というテーマで研究をやらせていただきました。ツニカマイシンは田村、高月先生が発見した放線菌由来の抗ウイルス性抗生物質で、細胞の糖タンパク質の生合成を阻害する特徴から真核細胞の膜糖タンパク質合成と機能の解明のための研究用試薬として、世界中で多くの研究者に利用されています。自分自身の研究テーマは、“大腸菌・枯草菌のバクテリオファージの増殖阻害の機構”に関する研究でしたが、残念ながらまとまった結果を出すことができませんでした。当時の高月先生の研究グループには、一年先輩の清水健一さん（現在はワイン博士）、同級生の、後に藤沢薬品工業でFK506を発見した後藤俊男さんがおり、研究はもとより、酒とマージャンの日々を過ごし、酒に弱かった自分をずいぶん鍛えてもらったという思い出があります。

田村學造先生のこと 田村先生は、1969年微生物学講座の教授となられ、我々はその二期生として研究室に入りました。先生は、1956年日本酒を腐敗させる菌の生育を助ける火落酸（メバロン酸と同一物質）の分離に成功し、また抗生物質ツニカマイシンを発見し（1971年）、その作用機構を解明した業績から、1984年に学士院恩賜賞を受賞され、1996年に文化功労者となられま

した。産業界と深いつながりのあった有馬研からのご出身でしたが、正に学究肌の先生であられ、研究報告会や雑誌会での緊張感は今でも忘れられません。しかし、後にご縁がありまして、現在私が社長をしているベンチャー会社NRLファーマ（旧 核内受容体研究所）の起業に関与されたことを知り、それまでまったく知らなかった先生の別の一面を知ることになりました。このことについては、また後の方で触れたいと思います。



培養用三角フラスコ（写真提供：瀬戸口豊氏）

3. 日本ロシュ時代

生理活性物質探索研究 1973年に、外資系の製薬会社・日本ロシュに就職しました。2002年に退職するまでの29年間を研究所で過ごしました。ロシュは1972年に鎌倉に新しい研究所を開設し、我々はその2年目に入所しました。配属は、微生物化学療法部第二研究室（藤原光彦・亜紀子¹⁾夫妻の主宰する研究室）で、大きなテーマは新規抗生物質の探索研究でした。ご夫妻は、前出の有馬研のご出身であることから、その関係でお世話になりました。1970年代は、分子生物学の産業応用はそれほど進展していない時代でもあり、まだ自然界から新規生理活性物質を探索し医薬品として開発することが盛んな時代でした。その頃の仕事といえば、土壌採集、菌株の分離、培養、生理活性のスクリーニング、物質の単離同定の繰り返しでした。その過程で、たまたま新規アンストラサイクリン系の化合物を発見し、関連化合物も多数発見しました。これらの化合物は、確かにアドリアマイシンやダウノマイシンと同様に抗ガン活性を示しましたが、これら既存薬に比較してより優れた特徴がなかったため、それ以上の開発研究を行いませんでした。しかし、この時の研究をまとめて、田村先生のお世話になり博士論文を提出させていただき博士号をいただくことができました。博士号については、あってもそれほど役に立たないが、なければ困るものと言われますが、確

かにその通りで、海外の研究者と接触する際には、博士であることが身分証明となり、お守りのような役割があったと思います。幸い日本は論文博士取得が可能ですので、企業にいる若い研究者には、ぜひチャンスを生かしてほしいと思います。我々の研究室からもたくさんの論文博士が出ました。

ビタミン・カロチノイド製造プロセス開発研究 企業の研究室では、大幅な研究テーマの変更が時々あります。企業にいる以上、そういう時には決定に従わざるを得ません。我々の研究室は、総勢20名弱の研究室で、医薬品シーズ探索やビタミンのプロセス開発に関連する研究を行っていましたが、ある時から、全員が微生物発酵を利用したビタミンCの製造プロセス開発に従事するということになりました。1980年代のことです。その当時、ロシユは世界のビタミンCの市場で大半のシェアを取っており、ドイツ、アメリカ、イギリスで自社生産していました。日本では武田薬品がロシユの技術を利用して生産を行っていました。一方、中国がビタミンCを安価で世界に供給を開始したものの頃だと思えます。

ビタミンCの製造プロセスは、ライヒシュタイン法と呼ばれ、1930年代にその基本が確立され、その後プロセスの改良はあったものの、現在までこの方法で生産されています。このプロセスは、グルコースを還元してソルビトールを作り、ソルビトールを、酢酸菌を用いてソルボースに変換し、ソルボースから化学的に、2-ケト-L-グルロン酸を経由してビタミンCを作るというものです。微生物発酵の入り込む余地は、ソルボースから2-ケト-L-グルロン酸を作るところでした。我々の研究室では、自然界からの分離菌や微生物寄託機関から取り寄せた微生物などを使って2-ケト-L-グルロン酸の高生産菌のスクリーニングを大々的に行っていました。しかしながら、工業的に利用できるレベルの生産菌は見つけることができませんでした。一方、このころ中国では、ソルボースを効率よく2-ケト-L-グルロン酸に変換できる菌が発見され、実際の工業生産に利用開始されていました。最終的に、ロシユは中国からこの生産菌をライセンス導入することとなり、その後、我々の研究室でもこの菌を用いた研究開発に着手することとなりました。この周辺のことを書くときりがありませんが、我々は、中国のプロセスをさらに改良し、ソルビトールから2-ケト-L-グルロン酸を高効率で生産できる、混合微生物発酵プロセスを開発することに成功し、特許権を得ることができました。このプロセスは、現行の生産プロセスに比べて低コストで生産できることは間違いありませんが、残念ながら実用化されませんでした。その背景には、その時のビタミンCの市場価格をベースに考えた場合、新規の大型

設備投資の費用を何年で回収できるかといった判断があったと聞いています。



ジャー培養装置 (写真提供: 瀬戸口豊氏)

我々の研究室では、ビタミンC生産プロセス以外に、ビタミンB₂、B₆、B₁₂、ビオチン、アスタキサンチン、糖であるリボース発酵プロセスの改良など多岐にわたる生産物についての研究を行ってきました。従来の変異原物質を用いた突然変異株の取得はもとより、生合成パスウェイの律速段階の酵素遺伝子の増強などさまざまな技術を使って菌株の改良と発酵プロセスそのものの改良を並行して行っていました。

1990年、これら2-ケト-L-グルロン酸やリボース発酵のプロセス改良に対する貢献に対し、一企業内のこととなりますが、ロシユリサーチアワードをいただくことができました。これは名目上個人を対象とした賞でしたが、研究室のメンバー全員とその当時の日本ロシユ袋井工場のメンバーの努力の結晶であり、この受賞を皆で分かち合えたことはそれまでの研究生生活のエポックになりました。その後、日本ロシユからも賞をいただくことができ



ロシユリサーチアワード授賞式(1990)。ロシユ社内誌『Roche Nachrichten』(1990/5)の記事より。ロシユより許可を得て掲載しています。

ました。

現在、当時のロシユビタミン（現在のDSM Nutritional Products）は、ビタミンB₂の生産に、*Bacillus subtilis*の遺伝子組換え体を用いた発酵生産を行っています。ここで使われた初期の株は、組換え体を変異処理して得た変異株でした。この菌株の変異部位は後に遺伝子的に明らかになったわけですが、このように、遺伝子操作の時代でもある意味偶然に依存する変異株取得法が功を奏することがあるという面白い例だと思います。

中外製薬との合併 2002年9月末をもって、日本ロシユと中外製薬が合併し、自分自身は、それを機に退職することになりました。研究室の若い研究者はそのまま中外製薬の社員となり、人によってはそれまでの微生物発酵プロセスの改良技術の経験を活かして、細胞培養を用いた抗体医薬の製造に従事したり、またその関連業務についたり、分子生物学の技術を生かした研究開発に配属されたりし、幸いなことに、その後それぞれの分野で活躍しています。その当時、我々の研究室は、総勢18名でしたが、その中から2名（1人は編集委員の新城さん）がスイスのロシユビタミンのバイオテクノロジー部門に参画し、それまでに蓄積したビタミンC生産プロセスの改良に関して、引き続き研究を継続しました。私自身は、ロシユビタミンのコンサルタントをする傍ら、日本ロシユ時代の同僚だった、玉川大学学術研究所・菌学応用研究施設の教授奥田徹先生²⁾・特任教授沖俊一先生からのお誘いもあり、玉川大学発のバイオベンチャー・ハイファリンク（後にハイファジェネシス）のお手伝いをさせていただくことになりました。このあとの自分の履歴はいろいろ時系列的には入り組んでいますので、項目ごとに整理して書きたいと思います。



日本ロシユ研究所応用微生物部メンバー（2002）。
（写真提供：瀬戸口豊氏）

4. 玉川大学時代

研究のこと 前にも書きましたが、玉川大学との繋がりには、日本ロシユ時代の同僚の奥田先生によります。2002年の最初は、ハイファジェネシスの社員として玉川大学のラボを使って仕事をするということから始まり、その後、大学の非常勤職員に採用され、2005年4月から2014年3月までの9年間、教授として教育と研究をさせていただきました。ここでの仕事としては、主に、企業からの受託研究を行うことと、国からの補助金を得て応用研究を展開することでした。幸いなことに、ここでも前職とのつながりから、ビタミンC製造プロセスの分子生物学を用いた育種、βカロチン生産菌に遺伝子導入してアスタキサンチンを生産させる試みなどの研究を続けることができました。

教育のこと 大学を卒業してから、企業に約30年間勤めている間に、自分の研究業務とは別に、人の教育にも関心を覚えていましたので、大学で学生に何かを教えるという機会を得られたことは自分の経歴の中で非常に有意義なことだったと思っています。大学生にまでなってしまうと、教師の影響などあまり入り込む余地がありませんが、それでも若い人たちと話をすることはお互い良い刺激になると思います。最近の講義のやり方は、パワーポイントで作ったスライドを説明する形式がもっとも多いと思うのですが、もう少し生徒と対話するようなやり方が本当は良いのではないかと反省しています。9年間もほぼ同じ内容の講義を毎年繰り返していくうちに、自分が一番勉強になったと思う次第です。

5. ベンチャー会社時代

ハイファジェネシス ハイファジェネシスは、玉川大学発のベンチャーで、主とする業務は、カビ由来の天然物スクリーニングのための材料である、カビの培養物のエキスを製薬会社などの創薬探索グループに有料で供給する会社です。この会社の特徴は、カビの分類の専門家ができるだけこれまでに分離されたことのないカビを選択し、種々の培地（固体・液体）で培養している点です。これまでに、さまざまな新規化合物が分離されましたが、医薬品になったものはありません。いずれにしても、現在の医薬品業界では、抗体医薬を中心とする高分子薬に関心が移り、低分子、特に手間のかかる天然物創薬は撤退する企業が相次いだため、ビジネスの継続はなかなか難しいものがあります。それでも、最近ではそれほど多くないものの、新規の酵素探索などで関心を示す企業があります。最近、大村智先生のノーベル賞受賞がきっかけで再び天然物スクリーニングに光が当たったのは喜

ばしいことです。

NRLファーマ NRLファーマは、元は核内受容体研究所といったバイオベンチャーです。1998年に、元中外製薬社員の安藤邦夫氏（故人）が起業しました。創業の目的は、カビ由来の抗糖尿病・抗高脂血症薬のシーズ“アスコクロリン”の開発と牛乳由来の多機能タンパク質であるラクトフェリンを用いた栄養補助食品のビジネス展開です。私自身、NRLファーマとは、2003年ごろに、日本ロシュ時代に上司であった藤原さんから紹介されたのが最初で、何年間か顧問として勤務しながら、主にアスコクロリン誘導体の研究開発のお手伝いをしていました。アスコクロリンについての最初の報告は、1968年にJournal of Antibioticsに投稿されました。私の恩師であります田村先生、高月先生ならびに安藤さんらが著者に名を連ねる論文です。前にも書きましたが、核内受容体研究所の起ち上げに当たっては、田村先生も役員に入られるなど積極的に参画されたことを知り大変驚きもしました。いずれにしましても、多少の偶然が重なって、大学を卒業してから30年後に、田村先生が起業されたと言っても過言ではない、NRLファーマと縁があり、田村先生の意志を引き継ぐという巡りあわせに感慨を覚えます。田村先生は、アーネスト・シャクルトン卿の南極探検隊の募集広告の言葉が大変お気に入りだったようで、安藤さんが田村先生から受け取られたメモをいただきました。これは、今自分の引き出しに入れて大事にとってあります。

MEN WANTED for Hazardous Journey.
Small wages, bitter cold,
long months of complete darkness,
constant danger, safe return doubtful.
Honor and recognition in case of success.

NRLファーマは、創業19年を過ぎ、来年（2018年）4月で20周年を迎えます。私自身は、2014年3月に玉川大学を退職したのち、その4月から、NRLファーマの常勤となり、2015年からは、代表取締役社長として働いております。本稿では、ラクトフェリンのことは書きませんが、安藤さんのこれまでの研究成果をもとにした特許である、ラクトフェリンの脂肪低減効果お

よび食品用の錠剤の腸溶性加工技術はライオン株式会社に導出され、そのおかげでNRLファーマに大きな利益をもたらしております。その利益を活用して、アスコクロリンの創業の研究を継続しているというのが現状です。田村先生も安藤さんもすでにこの世を去られておりますが、このお二人に恥じない研究を進めることがせめてもの恩返しだと思って、1968年に発見されたアスコクロリンの新規誘導体を創成し、医薬品として世に出すことが私の現在の大きな夢です。

6. 最後に

バイオ関係の仕事に従事してから、そろそろ半世紀になろうとしています。幸いなことに、一度も研究から離れたことはありませんし、一貫して微生物と関わってきました。日本ロシュに勤務していたころは、非常にシンプルな一本道の研究生活を想像していましたが、結局そういうことにはならず、製薬会社の研究員、大学の教授、バイオベンチャーの社長といろいろな経験をすることができました。父親の医者への跡継ぎにならなかった一つの言い訳は、“医者は生涯で治せる病人の数はそれほど多くない、それよりも役に立つ医薬品を世に出す方がずっと貢献できる”というものでした。確かに、会社に入った当初は医薬品の探索に従事していましたが、世に出すことはできませんでした。その後、研究の方向はビタミン関係のプロセス開発になり、医薬分野からは離れました。しかし、今現在、小さいながらも創業を目指すベンチャー会社に所属し、医薬品を世に出すべく頑張っています。もし、今研究している候補化合物が世に出るようなことがあれば、私のキャリアの初期の夢がかなうことになるのですが、果たしてどうなるのでしょうか。NRLファーマは、今年（2017年）6月に、総研研ホールディングスの子会社となりました。幸い、ラクトフェリンビジネスも創業研究も継続することができます。このチャンスを生かして、もうひと踏ん張りしてみたいと考えています。

文 献

- 1) 藤原亜紀子：生物工学，92，309（2014）。
- 2) 奥田 徹：生物工学，92，519（2014）。

＜略歴＞1973年 東京大学農学部農芸化学課修士課程修了，1984年 東京大学農学部農芸化学課博士号取得，1973年 日本ロシュ入社，2002年 バイオコンサルタント開業，ハイファリンク（後ハイファジェネシス）入社，玉川大学特別研究員，2003年 玉川大学非常勤研究員，2004年 株式会社NRLファーマ顧問，2005年 玉川大学学術研究所教授，2014年 株式会社NRLファーマ取締役，2015年 代表取締役社長
＜趣味＞野菜づくり，ガーデニング，ゴルフ，写真撮影，弦楽器練習，芸術鑑賞，旅行，麻雀