

# User Interviews

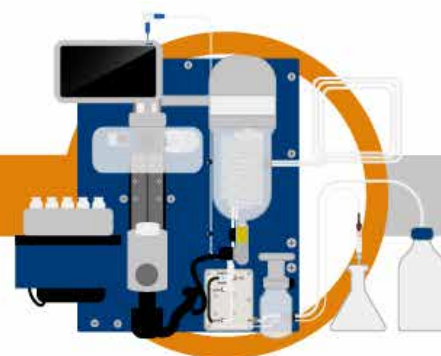
## - 創藥編 -



Synthesis



Purification



Evaporation

# はじめに

本書は、約100のインタビュー記事の中から、創薬研究の分野で活躍されているアカデミアおよび企業の専門家たちから得られた深い知見と豊富な経験を集約し、特に有益と思われる12のユーザー事例を厳選して事例集を作成しました。

この事例集は、創薬研究に携わる皆様にとって、現場で直面する様々な課題に対する具体的な解決策や新たなアプローチを提供することを目的としています。

創薬の最前線で活躍する専門家の方々がどのような課題を抱え、それをどのように乗り越えたのか、実践においても役立つ知見を皆様にお届けすることに尽力しました。

加えて、本事例集では合成ワークフローの工程ごとやキーワードを用いた検索機能を導入しました。これにより、読者の皆様は特定の工程やキーワードに基づき必要な事例を迅速に見つけることができ、効率的に情報を収集することが可能になります。

創薬に携わる皆様の研究が、本事例集を通じてさらに発展し、新たな成果を生み出すことを心より願っております。皆様の研究活動において、この事例集が有益な参考資料となることを期待しております。

2024年6月

ユーザーインタビュー

[https://www.biotage.co.jp/user\\_top/](https://www.biotage.co.jp/user_top/)

# キーワード

## 低分子創薬

事例2	・・・	10
事例3	・・・	14
事例4	・・・	18
事例6	・・・	26
事例8	・・・	29
事例9	・・・	33
事例11	・・・	41
事例12	・・・	43

## ペプチド

事例1	・・・	43
事例7	・・・	27

## 核酸合成

事例10	・・・	37
------	-----	----

## 糖鎖アナログ

事例5	・・・	22
-----	-----	----

## 高分子ナノDDS

事例7	・・・	27
-----	-----	----

## サンプルチャージ

事例6	・・・	26
-----	-----	----

## LC分取カラム

事例5	・・・	22
-----	-----	----

## キラルカラム

事例8	・・・	29
-----	-----	----

## 協働ロボット

事例11	・・・	41
------	-----	----

## サイズ排除クロマトグラフィー

事例12	・・・	43
------	-----	----

## 学生指導

事例5	・・・	22
事例9	・・・	33

# ワークフロー

## 合成

- 事例1
- 事例2
- 事例3
- 事例4



## 濃縮・エバポレーション

- 事例10
- 事例11



## 精製

- 事例1
- 事例2
- 事例4
- 事例5
- 事例6
- 事例7
- 事例8
- 事例9
- 事例10





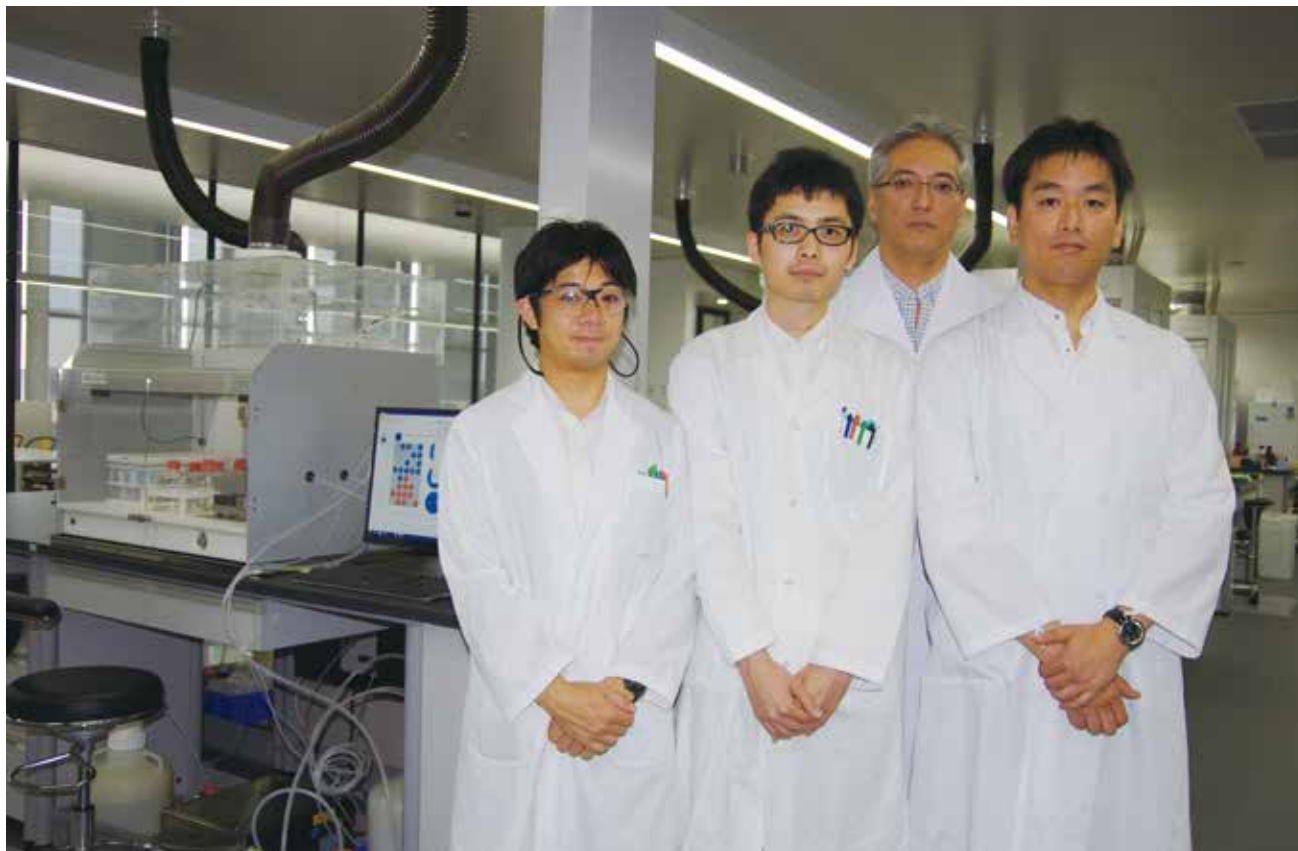
# 目次

<b>事例1：ペプチドリーム株式会社</b>	
新研究拠点で創薬研究をさらに加速	6
<b>事例2：ラクオリア創薬株式会社</b>	
創薬研究で Isolera、Initiator+8、ISOLUTE	
一作業効率を考え3種を活用産学連携による革新的な新薬の創出を目指す	10
<b>事例3：小野薬品工業株式会社</b>	
マイクロウェーブ合成で創薬の可能性を広げる	14
<b>事例4：キッセイ薬品工業株式会社</b>	
独創的な新薬開発に時間の有効化で貢献	18
<b>事例5：九州大学 薬物分子設計学</b>	
UV や RI での検出が難しい糖鎖の精製に Biotage® Selekt-ELSD が大活躍	22
<b>事例6：特別企画:Chem-Station ポンコツさん</b>	
粘性の高いサンプルをカラムチャージする必殺技「桐山バイオタージ」	26
<b>事例7：岐阜医療科学大学 薬学部薬学科</b>	
高分子ナノDDS開発にBiotageスケーリングカラムとカラムカートリッジを活用	27
<b>事例8：九州大学大学院 薬学研究院</b>	
精製効率化でアカデミア創薬開発と薬剤師を目指す学生の「なりたい!」を後押し	29
<b>事例9：同志社女子大学 薬学部</b>	
全波長+高速処理で見落としも防止! Isolera で限られた時間を有効活用	33
<b>事例10：徳島大学 薬学部</b>	
まぶしカラムにも対応。Isolera Spektra で大量精製時間を短縮	37
<b>事例11：岐阜薬科大学 合成薬品製造学研究室</b>	
V-10 Touchの導入で連続した合成ワークフローの自動化を実現	41
<b>事例12：UBE株式会社 (旧：宇部興産株式会社)</b>	
V-10 Touch導入で、DMFを使ったサイズ排除クロマトグラフィーも精製の選択肢になった	43

## ペプチドリーム株式会社

## 『新研究拠点で創薬研究をさらに加速』

～パラレルペプチド合成装置「Syro」、マイクロウェーブ合成装置「Initiator+」、Flash自動精製装置「Isolera」、高速濃縮装置「V10 Touch」を増設・活用～



ペプチドリーム株式会社は、2017年8月に本社を川崎市に移転し、「川崎市殿町国際戦略拠点(キングスカイフロント)」に大幅拡張した新研究拠点を構えました。創薬研究が一段と高度化されることにより、画期的な新薬の創出が期待されます。このたび、これに合わせてバイオタージのFlash自動精製装置とペプチド合成装置、濃縮装置などを追加導入いただきました。今回、取締役研究開発部長の舩屋圭一さん、研究開発部合成グループのプログラムリーダー西丸貴弘さん、同じく合成グループの松井克磨さんと福田桂大さんにお話をうかがいました。



— 3年前にユーザーレポートの取材でおうかがいしています。今回はそれ以来ですが、あらためて御社の概要をお聞かせください。

舩屋さん：ペプチドリームは、「日本発、世界初の新薬を創出し社会に貢献したい」という思いから設立された企業です。特殊ペプチドを用いた創薬企業の世界的なリーダーとして、研究開発に取り組んでいます。独自の創薬探索システム PDPS (Peptide Discovery Platform System) を用いて、きわめて広範囲にわたる特殊ペプチドを多数(数兆種類)合成し、高速での評価を可能にすることで、創薬において重要なヒット化合物の創生、リード化合物の選択、もしくはファーマコフォア理解を簡便にしかも効率的に行えることを特徴としています。

## 業務量増大で機器増設、まだ第1段階

— 本社・研究所をこの8月に移転されたばかりです。この3年間の動きと合わせて新本社についてもご紹介いただけますか。

舂屋さん：これは念願の新社屋なんです。旧本社（東京大学先端科学技術研究センター内）では、もう人も機材も増やせなくなっていました。顧客との戦略的コラボレーションも増えていきますし、インハウスのプロジェクトもありますから、当社が抱えている案件は3年前の3倍近くになっています。それだけの人も機械も増やすことができる新しい場所が必要だったということです。今回、いろいろな機器も増設しましたが、これはあくまでも第1段階です。

とくに、以前との大きな違いは戦略的コラボレーションが増えていることですね。これは、単なる研究受託ではなく、当社と相手が持つ技術をマッチングさせて総体で取り組み、他では出せないような成果を生み出していくことが目的です。すでにいくつかの企業と研究を進めており、いいところまで来ているものもあります。もちろん、当社の技術を丸ごと提供するテクノロジー・トランスファーも進めていきますし、画期的新薬を患者さんに届けるために全方位で活動していきます。いまのビジネスも7割がたは海外ですし、日本だけに拠点を置く会社で、これほどグローバルに仕事をしているのは、産業界広しといえどもわれわれが一番ではないかと思っています。

## 加熱による時間短縮、反応の選択肢に広がり

— ありがとうございます。さて今回、新本社へのご移転にともなって、Flash自動精製装置「Isolera」とパラレルペプチド合成装置「Syro」、マイクロウェーブ合成装置「Initiator+」、高速濃縮装置「V10 Touch」を増設あるいは新規導入していただきました。ご検討の経緯を教えてください。

西丸さん：アライアンスパートナーの数が aumentando 精いっぱい拡張してきたのですが、やはり装置の数が足りないということで、ここに移転してくる際に増設することになりました。「V10」は新機種の「V10 Touch」にしましたが、スピードを重視するとこれ一択だったと思っています。溶剤のDMSO（Dimethyl sulfoxide）を飛ばす機器は他社にもありますが、やはりスピードを考えると「V10」になります。また、「Syro」は長年使い慣れていますし、待ち望んでいたヒーティングブロックが付いたということで、問題なく決まりました。

福田さん：「Syro」のヒーティングブロックは、使い方がこれまでとほとんど変わらないうえに、できるもののバリエーションが大きく広がりました。やはり、熱をかけた方がカップリングは圧倒的に効率が向上するため、たいへん重宝しています。ものによっては、常温で1時間くらいカップリングしなくてはならない場合もありますが、それが75°Cに上げると10分程度になるので、かなり時間短縮に貢献しています。



西丸さん：一方、「Isolera」については他社機との比較もしましたが、新しく入ってきた人が以前から「Isolera」を使用していたということもあって、そのまま選定させていただきました。

松井さん：それに、「Isolera」は省スペースで置きやすいのもいいです。新社屋は広いのでいまは余裕がありますが、コンパクトなのに越したことはないですね。また、オプションのSpektra機能ですが、特定の波長で吸収の弱い化合物があった時に、全波長を常にみているのでそこを逃さないという安心感があります。

— 「Initiator+」は、今回初めてご導入いただきましたが、選定のポイントを教えてください。

松井さん：マイクロウェーブ加熱は短時間で反応が進みますし、普通の条

件でうまくいかないのであれば、いまはすぐに「Initiator+」で試してみるという感じでした。こちらに移転してきて、いろいろな反応をやるのにどうしても必要だということで導入しました。

## 新しい人でも使いやすい、堅牢で高い信頼性

— それぞれの装置を使用していて実感するメリットはございますか。まず「Syro」はいかがでしょう。

福田さん：「Syro」については、先ほども言いましたが、やはりヒーティングブロックが付いたことで、マイクロウェーブ合成機を使用しないと合成困難だった配列のペプチドがSyroでも合成可能になったというメリットがありますね。加熱できるので、「Syro」の方でも難しい合成を担えるようになったということです。条件によってはマイクロウェーブの方が収率が良い場合もありますが、「Syro」はパラレルで一度にたくさんの種類を合成できますので、そこは大きな利点です。

— 「V10」はタッチパネル式になって、使い勝手はいかがでしょう。

福田さん：タッチパネルになっても、操作性に大きな違いはないのですが、画面が大きくて見やすいことは確かです。手袋をしたまま使えるので良かったという声は聞いています。

西丸さん：もともと操作がシンプルですからね。少なくとも、使いにくくなったという声はありません。

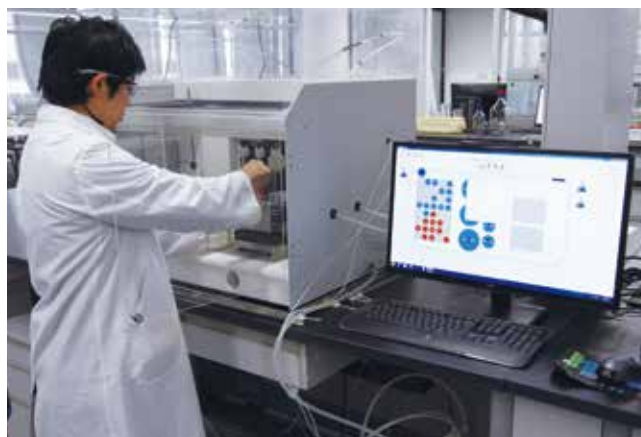
— 人を増やしておられるということですが、新しい人が装置に慣れるという点ではいかがですか。

福田さん：「Syro」は簡単だと思います。使い方もそれほど煩雑ではないので、いちど標準的な操作を覚えてしまえば、すぐに仕事で回していけると思います。数をこなして慣れていくことは必要ですが、導入のしやすさという点では敷居の低い装置ですね。以前使っていた装置では、窒素がリークして土日になってしまうということもしばしばあったのですが、「Syro」は窒素を使わないという点も個人的には安心です。

— ご評価いただきありがとうございます。「Isolera」も同様なのですが、終了時に自動的に洗浄モードになって、コンタミやバルブの詰まりなどの心配がないようにプログラムされていますので、余計なことに気をつかわなくて済むのがよいという声もいただいています。

西丸さん：確かに、おおむね操作に関するところだけ説明すればすみますね。あと、「Syro」のシステム自体が堅牢にできているので、壊れるところがないのもメリットだと思っています。

福田さん：そうですね。「Syro」はかなり丈夫です。



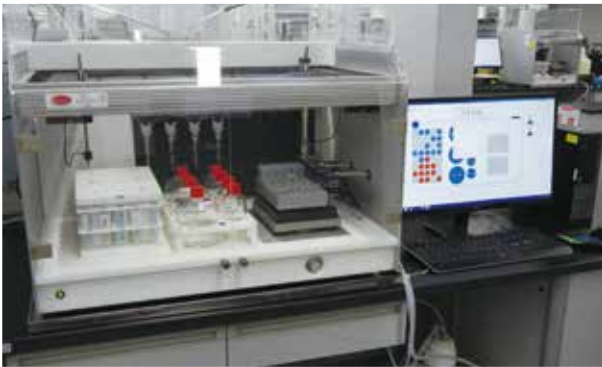
## 装置も進歩が必要、スケールアップも少量多品種対応も

— 最後に、装置の問題点や弊社に対するご要望などがございましたらお聞かせください。

松井さん：「Isolera」について、他のユーザーレポートの中でも指摘されていますが、2チャンネル化をしていただけるといいなと思います。1台で1サンプルのかたちで、いまでも十分速いですが、やはり同時に2つできればと考えてしまいます。



— 2チャンネル化すると、制御上、片方がトラブルを起こした時には全体が止まってしまいます。そのリスクを避けるための1チャンネル仕様なのですが、ご要望は受け止めさせていただきます。そのほか、いかがですか。



松井さん：そうですね。カラムの形状ですが、シリカのグラム数が同じでも細くて長いとか、太くて短いとか、形の違うものがあると使い分けやすいかなと思います。

舛屋さん：当社の研究はどんどん進んでいるので、装置の方もアップグレードして進歩してくれればと思っています。どうせ増設するなら、どこから改良された新機種を用意してもらえた方がうれしいですね。実際に社内で使って良いと思った装置は、うちの顧客にも推奨しているんです。それで、最近はこちらと関係のある企業が「Syro」を購入していると思います。細かい点でもいいので、いろいろとユーザーの要望を取り入れて、新しいものを出していただきたいと思います。

— なるほど、とても参考になります。現状では、5mLや10mLという反応ブロックが使われることが多いと思いますが、例えば20mLなどのもっと大きなサイズが必要だとか、あるいは検体数をもっと多くしたいとか、方向性としてどんな感じでしょうか。

西丸さん：そういう意味では両方ですね。大きなスケールでつくる場合も増えてきていますし、それとは別に少量多品種対応をもっと強化してもらいたいと考えています。新しく入れた「SyroII」の方では、2mLブロックを使って48本タイプの多検体合成をやろうと検討していますので、ニーズとしてはやはり両方ということになりますね。ヒーティングブロックも2mL/48本に対応してほしいです。

— いろいろと貴重なご意見ありがとうございました。今後ともよろしく願いいたします。本日は長時間ありがとうございました。

〈インタビュー実施：2017年9月〉



導入製品

**全自動パラレルペプチド合成装置 Syro I, II**

<http://www.biotage.co.jp/syro1>  
<http://www.biotage.co.jp/syro2>

**高沸点溶媒濃縮装置 V-10 Touch**

[http://www.biotage.co.jp/v10\\_top](http://www.biotage.co.jp/v10_top)

**マイクロウェーブ合成装置 Initiator+**

[http://www.biotage.co.jp/ini\\_puls](http://www.biotage.co.jp/ini_puls)

**Flash自動精製装置 Isolera**

[http://www.biotage.co.jp/isolera\\_top](http://www.biotage.co.jp/isolera_top)

導入機関

**ペプチドリーム株式会社**

<http://www.peptidream.com>

東京大学大学院理学系研究科の菅裕明教授が2006年7月に設立。菅裕明氏によって開発されたフレキシザイム（人工リボザイム）を基に開発された独自の創薬開発プラットフォームシステムであるPDPS（Peptide Discovery Platform System）を活用した新しい医薬品候補物質の研究開発を行っています。革新的な医薬品を創出し、多様な医療ニーズに応える医薬品を開発することで、世界中にいる疾病で苦しむ方々に貢献することを目的としたペプチド医薬のリーディングカンパニーです。2013年6月には東証マザーズに上場し、その後もさらに活躍の分野を拡げておられます。

## ラクオリア創薬株式会社 創薬研究部門化学研究部

# 創薬研究でIsolera、Initiator+8、ISOLUTE—作業効率を考え3種を活用 産学連携による革新的な新薬の創出を目指す

～フラッシュ精製装置 Isolera、マイクロウェーブ合成装置 Initiator+8、サンプル前処理 ISOLUTE～



ラクオリア創薬株式会社の創薬研究部門化学研究部では、バイオタージのフラッシュ精製装置 Isolera、マイクロウェーブ合成装置 Initiator+ 8、サンプル前処理 ISOLUTEをご活用いただいております。今回は、同部創薬化学グループの大見仁研究員、同部計算化学グループの森田幹雄研究員、そして総務部の安藤幸司部長にお話をうかがいました。

— まず、ラクオリア創薬の事業概要について教えてください。

大見研究員：ラクオリア創薬は、アメリカの製薬会社 Pfizer Inc.の日本法人であるファイザー株式会社の中央研究所を前身としています。2007年1月にPfizer Inc.による世界的な研究体制の見直しが行われ、中央研究所の閉鎖が決定されましたが、当時の所長及び一部の従業員が中心となり、研究所の主たる機能を継承して研究開発型の創薬ベンチャー企業として独立しました。2008年2月に弊社を設立し、同年7月に事業を開始しました。2011年7月にJASDAQ市場グロースに上場しています。

— どうして「化学研究部」は名古屋大学内で研究しておられるのですか？

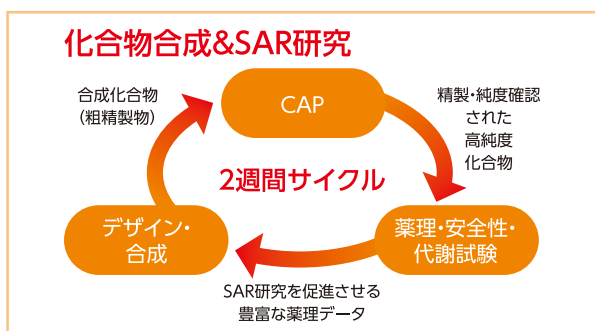
大見研究員：弊社は2014年から2015年にかけて、名古屋大学に3つの産学協同研究部門・講座を設置し、研究開発拠点を名古屋大学内に移転しました。アカデミアとのコラボレーションを積極的に活用し、臨床現場ならびに医薬品市場が求めるニーズに応じた「革新的な新薬の種（新薬候補化合物）」を創出することを目指しています。名古屋大学・ラクオリア創薬発の「新薬の種」を国内・海外の製薬会社やバイオベンチャーにライセンスアウトして収益を上げることが目標ですが、将来的には、名古屋大学を中心とした中部圏（地域）を米国のシリコンバレーに見られるような、革新的な新薬を創成するハブとすることを目指しています。

名古屋大学と弊社は現在までに8つのテーマで共同研究を実施しており、また年3回、新たなテーマの学内公募も実施しています。

— なるほど。では、御社の強みと、研究部でのお仕事について、さらに詳しくご説明いただけますか。

大見研究員：はい。まず弊社は、国内バイオベンチャートップクラスの創薬インフラを持っています。豊富な化合物ライブラリーを保有し、SCARAロボットシステムを用いたハイスループットスクリーニング(HTS)により、約38万個のライブラリー化合物の中からリード化合物を迅速に選別することが可能です。

また化合物の合成では、「キャップ」と名付けた精製及び分析の自動化システム(Centralized Analysis & Purification : CAP)を確



立することで、週150個の新規化合物のDMSO溶液が供給可能となり、効率的なSAR(構造活性相関)研究を少人数で実現しています。「化合物のデザイン・合成」から「精製・純度確認」へ、そこからさらに「in vitroの薬理・安全性・代謝試験」という工程を2週間サイクルで展開して得られる豊富な薬理データを基にSAR研究を進めています。

私は主に「化合物のデザイン・合成」を担当しており、弊社の強みである「イオンチャンネル創薬」に取り組んでいます。

— では、そういった創薬のご研究に、バイオタージ製品を多数導入いただいた経緯を教えてくださいませんか。

## 現在の業務に合わせて機種変更・効率化—Initiator+Eight

— マイクロウェーブは、以前「Initiator+ Sixty」という、60検体オートサンプラータイプでしたが、現在は「Initiator+Eight」ですね。以前と比べて使い勝手はいかがですか？

大見研究員：はい。マイクロウェーブについても、ファイザー時代から使っていたのでそのまま引き継いでいます(笑)。以前使っていた「Sixty」ですが、耐久年数も過ぎて、アームの動きのトラブルが目立ってきたのです。そういう点から、次は動きが少ない「Eight」に変えました。

そもそも現在、弊社では60本も掛けることはなく、6~8本が最も効率的ですので、「Sixty」は必要ないだろうということで「Eight」に決めました。

弊社の合成戦略として、「たくさん作る」というよりも、SARから最も有望と考えられる化合物を「ねらって作る」という方法に変えていったという表現になるでしょうか。多くのリソースをかけずに、いかに効率的にデータを取得するか、を常に考えていますね。

森田研究員：たしかに、やみくもに作ると評価するのも大変ですから。目的とする化合物を絞って良いものを作ろうということは考えますよね。

— まさに御社の今のサイクルに合った形なのですね。以前の機種と比べて良くなった点などはございますか。

大見研究員：「Initiator+8」は、タッチパネルに変わって非常に使いやすくなりました。外見で変わった点と言えばそのくらいですけど、使いやすさは大事ですね。



## 独自の逆相精製処理システム「CAPシステム」の前処理にISOLUTEを活用

— ISOLUTEもファイザー時代からお使い頂いていますが、主にどのような段階で使用されているのでしょうか？

大見研究員：最初にお話した弊社のCAPシステム…逆相システムの精製処理の前処理として使っています。具体的には、反応をかけて抽出した粗生成物を、普通ならシリカゲルカラム精製(順相で精製)するところを、代わりにISOLUTEを利用して使っています。その後、逆相のHPLCで精製するということです。



— イメージですが、マイクロウェーブで合成したあと、キャッチアンドリリースで使っておられるのかな？ と思っていたのですが…。

大見研究員：もちろんそのような形で使用することもあります。通常の合成反応の際にも使っています。最後、液液で抽出してきた酸性あるいは塩基性化合物の物性に合わせ、固相抽出のPE-AX、SCX-2で粗精製するという方法です。

森田研究員：実際によくあるパターンですよ。

原料が限られている場合など、化合物量を減らしてでも5個を一気に作ってしまいたい時など、スケールが小さくなるので、シリカゲルカラムで精製するのがなかなか難しいんですよ。その場合はこちらの方法だと便利なんです。

大見研究員：弊社の場合は、最終5mg~15mgぐらいの精製物があれば薬理評価ができるので、シリカゲルカラムを使わなくても、PE-AXやSCX-2樹脂を使えば容易に粗精製ができるわけです。

むしろそのほうが楽ですし、効率的ですね。

## インターフェースの使いやすさとデザインで、フラッシュ精製装置「Isolera」を活用

安藤部長：当初は、もっと前のバージョンを使っていたよね。Horizon、SP1…。

大見研究員：そうですね。先ほども説明しましたが、前身のファイザー時代から使用していたバイオタージさんの機器を、そのままバージョンアップして使わせていただいています。

Isoleraについては、特にFlashカラムの使いやすさの面からバイオタージさんの製品を優先しています。他の研究員たちも「インターフェースが使いやすい」と言っていますね。

それから、装置のデザインですね。これも他社と大きく差をつけた点だと思います。

ラボの構成にあたって、やはりデザインも重要なので。

働きやすい環境を作るという点で、装置の外観も大事ですね。

森田研究員：それにIsoleraはコンパクトで、一体型なので使いやすいです。

## タッチパネルで操作性アップ、処理幅も広がったIsolera

— 以前の装置と比べて良くなったと感じる点はどこでしょうか？

森田研究員：一番は操作性ですね。タッチパネルですごく使いやすくなったと思います。そこが一番大きいポイントだと思います。



昔は設定操作も1画面で見えない部分がありましたが、今はタブを動かすだけでわかるし、その点は大きな違いですね。

あと、昔は大きなスケールのもは他社の装置を使っていました。ですが、現在はIsoleraの性能が向上したので、この1台で、ある程度スケールアップに対応できるようになりましたね。

## 各機種別のネット対応は、時間・作業効率化に必須

— その他、弊社および弊社の装置に対するご意見、ご要望などございましたら何でもどうぞ。

大見研究員：要望ではありませんが、Isoleraがネットで見られるようになったのは便利だと思いますね。Initiatorもいずれネットに繋がっていると思っています。

特にIsoleraに関しては、いま、安全衛生上、ラボと居室を分けている会社が多いと思うのですが、そういう時にインターネットで状況確認できて、操作もできるのは非常に便利ですね。

森田研究員：ラボと居室を行き来している合間にネットで状況を確認したり、デスクで他の作業している時も見られるので、「そろそろ行かなきゃ」という感じで、時間も効率よく使えますよね。仕事の効率化という面でも非常に役立つと感じます。

安藤部長：Isoleraはどここの研究室にも必ず1台はあるような、汎用性の高い装置になってきました。

今後は、システムとしての堅牢性とか、分取のスピード、メンテナンスのしやすさ、安全性などを追及していただけると、私たちとしても有難いですね。

これからもバイオタージさんの装置を期待しています。

— 数多くの貴重なご意見は、今後の開発の参考にさせていただきたいと存じます。本日はお忙しいところ長時間ありがとうございました。



〈インタビュー実施：2017年5月〉

### 導入製品



#### フラッシュ精製装置 Isolera

精製に対するケミストの要望を最大限取り入れた、コンパクトな最新のフラッシュ精製システムです。可変2波長UV検出で化合物認知を確実にし、流速1~200mL/minのパワフルな送液を実現することで、効率的な精製、高純度での化合物回収を行います。



#### マイクロウェーブ合成装置 Initiator+8 (Eight)

オートサンプラー付き、最大8検体までの連続合成ができるマイクロウェーブ合成装置です。400Wのシングルモード照射で、パワフルかつ精密に温度を制御します。操作はタッチパネルスクリーンを採用し、PCなどの余計なスペースを必要としません。操作性・安定性に優れたマイクロウェーブ合成装置として多くの研究機関で活躍しています。



#### サンプル前処理 ISOLUTE

バイオタージの固相抽出カラム (SPE) 製品は、ISOLUTE®ブランドとして世界中の検査機関で採用されています。製品は、96-wellを含む多様なカラムサイズおよび充填量での提供が可能です。非極性タイプ、混合タイプ、およびイオン交換タイプなど多様なメディアを取り揃えています。

### 導入機関

#### ラクオリア創薬株式会社

URL: <http://www.raqualia.co.jp/>

ラクオリア創薬は、名古屋市に研究拠点を有し、最先端の生命科学技術を活用し、医療分野においてニーズの高い疾患領域での新たな医薬品を生み出す「グローバル創薬イノベーター」を目指す研究開発型のベンチャー企業です。独自のオープン・イノベーションから革新的な新薬の種となる低分子化合物医薬を創り出し、製薬会社等と共同研究あるいはライセンスアウト (知的財産権の使用許諾契約) により、真に価値ある新たな治療薬を患者さんに届けることをその使命としています。ラクオリア創薬のビジョン「私たちは創薬を通じて健康と幸せに貢献し、人々の心に陽をもたらします」の実現に向けて邁進してまいります。

設立：2008年2月  
資本金：22億3,758万円  
従業員数：55名 (2017年5月1日現在)



# 『マイクロウェーブ合成で創薬の可能性を広げる』

## — 創薬研究にマイクロウェーブ合成装置「Initiator Sixty」を活用 —

小野薬品工業株式会社は、脂質やキナーゼなどの化合物合成にバイオタージの自動搬送ロボット（オートサンプラー）付きマイクロウェーブ合成装置「Initiator Sixty」を活用しています。マイクロウェーブ加熱と自動搬送を組み合わせることで、安全で効率的な合成実験が可能になり、反応性が悪く合成が難しかった化合物にも対応できるようになりました。今回は、水無瀬研究所（大阪府三島郡）医薬品化学研究部の第一研究室・第二グループにご所属の久須美健介さんと、第二研究室・第一グループの武田博之さんにお話をうかがいました。



— まず御社について簡単にご紹介ください。

久須美さん：小野薬品工業は、「病気と苦痛に対する人間の闘いのために」という企業理念に基づいて、世界に通用する独創的な医薬品の開発を目指しています。これまでの研究で培った技術やノウハウを生かし、当社の強みを発揮できる領域での医薬品創製を進めるとともに、医療現場のアンメットメディカルニーズに即した医薬品創製にも積極的に取り組んでいます。当社は、これまでの研究過程で豊富に蓄積してきた新規化合物をライブラリー資産として保有しており、そのなかから疾患や治療に結びつく化合物を探し出す、「化合物オリエント」という創薬手法を取っています。

プロスタグランジン研究や酵素阻害剤研究などで培った技術やノウハウを生かすことができる得意領域として、生理活

性脂質および酵素阻害剤領域を重点領域に設定しています。さらに、チャレンジ分野では、がん領域および神経科学分野の研究で培ったノウハウやゲノム研究で得た資産を有効に活用しつつ、新たな領域での創製研究に積極的に挑戦しています。

「化合物オリエント」の生命線は、豊富な化合物ライブラリーですから、日々たくさんの化合物をつくることが重要でして、そのためにバイオタージさんの「Initiator Sixty」はとても役立っています。

## オートサンプラーと高い安全性が決め手

— マイクロウェーブ技術を採用されたきっかけや、「Initiator Sixty」の導入の経緯についてお聞かせください。

久須美さん：10年ぐらい前だったと思いますが、論文等でマイクロウェーブ効果が注目された時期がありました。そこで、われわれもいくつかの機種を使用していたのですが、それらのほとんどは自動搬送ロボット（オートサンプラー）が付いていませんでしたし、論文通りにしても再現性がなかったり、サンプルを焦がしたりしてしまうなどの問題がありました。

とくに、オートサンプラーがないのが最大のネックでして、反応条件を検討するにしてもずっと装置に付いていて見ていなければなりません。それに対し、Initiatorは効率的な加圧加温が可能であり、さまざまな反応条件を設定することも、同じ条件でいくつかの種類のサンプルを同時にかけることも、設定した後は自動で合成できますからとても便利です。

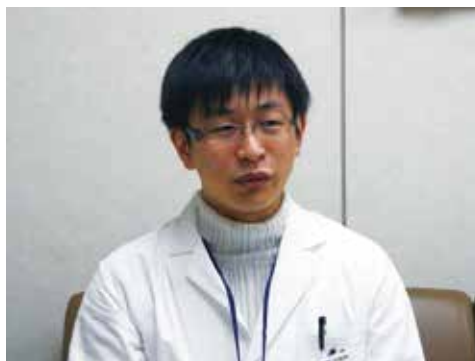


## ユーザーレポート「小野薬品工業株式会社」

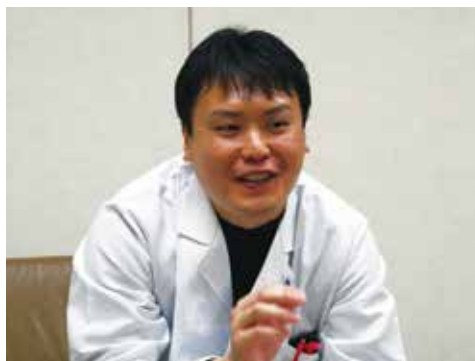
もともとわれわれのところは反応条件が厳しいものを扱うケースが多く、この装置の導入前は反応容器が割れるなどの失敗も多かったと聞いています。いまは最適条件をうまくコントロールできますから危険性はぐっと減りました。Initiator Sixty導入によって、はるかに安全で効率的になっています。

武田さん：以前のマイクロウェーブ装置は非常に危険で、内部で反応容器が破裂したり爆発したりすることも珍しくなかったそうです。冗談交じりに、爆発しないと反応がいかないんだなどと先輩から言われて、最初のころは非常に怖かった記憶がありますね（笑）。

バイオタージさんのマイクロウェーブはすごく安全ですし、万が一反応容器が破損した場合でもメンテナンスがしやすい構造になっていて、すぐに復帰することができます。実際に使うとそういう点が大きな違いだと実感しますね。



小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所化学研究統括部  
医薬品化学研究部 第一研究室 第二グループ 久須美健介さん



小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所化学研究統括部  
医薬品化学研究部 第二研究室 第一グループ 武田博之さん

## 均一な加熱できれいな反応 そして合成できることが重要

— まだまだマイクロウェーブでの合成に抵抗がある方が多いのですが、マイクロウェーブ合成自体のメリットはどんな点だとお考えでしょうか。

久須美さん：マイクロウェーブ効果については諸説ありますが、原理的に反応系内が均一ですから、外側からだけの加熱に比べて反応がきれいだというのは確かです。

武田さん：創薬をする立場からすると、合成できないということは可能性をゼロにしてしまうことになります。マイクロウェーブを使って少しでもつくることができれば、0が1にもなりますし、そこから可能性は広がります。そういう選択肢をマイクロウェーブが与えてくれるということです。その可能性を試さずに、使わないのはとてももったいないですね。

— 本当に仰る通りだと思います。では弊社装置 Initiator Sixty の利点については、どのように感じておられますか。

久須美さん：本体側に関しては、再現性が良いこと、マイクロウェーブの当て方が均一で事故が少ないこと、条件の設定がフレキシブルにできることなどで優れていると感じます。あと、個人的にはソフトウェアが使いやすいと思っています。

武田さん：そうですね。確かにタッチパネルで操作できるのですごく助かっています。以前はやたらにボタンが並んでいる装置もあったのですが、その時代はたいへんでした。タッチパネルはバツと見てわかるので直感的に使えますね。設定項目も、温度と圧力と時間だけですのわかりやすいです。



マイクロウェーブ合成装置  
Initiator Sixty

久須美さん：最近はマイクロウェーブの使用目的も多様化しています。少量でたくさん種類を合成したい人から、同じ化合物をたくさんつくりたい人までさまざまです。ですから、多彩なバイアル（反応容器）サイズが用意されている点もありがたいですね。大量にほしいときは大きなバイアルを使うことで対応できますので。

## スピード/効率重視の合成には オートサンプラーが欠かせない！

— マイクロウェーブを効率的に当てるために、あまり大容量な容器が使用できないことが、マイクロウェーブ合成の欠点だといわれることもありますよね。

久須美さん：御社でいちばん大きいのは20mLのバイアルですね。オートサンプラーは60検体（20mLバイアルの場合は24検体）を扱う能力がありますので、とりあえずは十分です。バイアルのサイズは4種類（0.2-0.5mL、0.5-2mL、2-5mL、10-20mL）すべてを使用していますが、現在のラインアップで不便は感じていません。



武田さん：キナーゼは反応性の悪いものも多く、マイクロウェーブを当てないと大量に取れないケースもありました。例えば、オイルバスだと収率が10%しかないものが、マイクロウェーブで40%に上がった事例があります。結局収率は低いのですが、それでも4倍ですから、20mLバイアルを10本並べれば大量にサンプルを取得できます。そのおかげで随分助けられた部分もありますね。

— オートサンプラーの使用感はいかがですか。

武田さん：やはり何種類も反応をかけなければならない時に、その場に人がいなくても自動でやってくれるのが魅力です。終夜運転もできますから、そこがロボットならではの利点ですね。

久須美さん：今はもうオートサンプラーなしでの使用は考えられないですね。多くの研究員が同じ装置を使うわけですから、前の人が終わるのを待っている時間はまったくのムダになりますが、オートサンプラーで予約しておけば時間を有効活用できます。スピード感を重視するわたしたちにとっては不可欠なものだと思いますね。

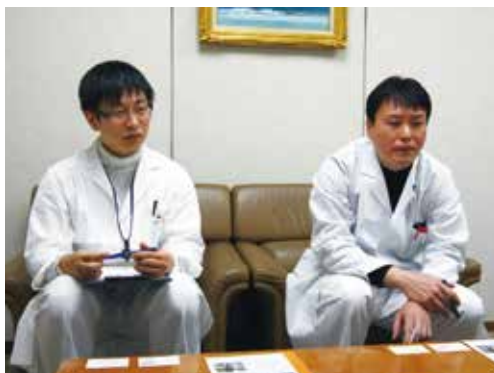


超高速精製ソフトウェアACI搭載  
フラッシュ自動精製装置 Isolera

## 速さがポイント、3溶媒系にも対応

— 御社では、フラッシュ自動精製システム「Isolera」もご利用いただいていますか、こちらはいかがでしょう。

久須美さん：研究所内では3社の精製装置が稼働中なのですが、最近Isoleraを超高速度化するソフトウェア「ACI」を導入しました。分離能がまったく変わらず、とても速くなったので好評を博していますね。われわれにとって、速いというのは非常に重要なポイントです。



武田さん：複素環化合物はUV（紫外線）吸収のピークがずれることがあるのですが、Isoleraは2波長を設定できるので取りこぼしの恐れがなく、とても便利です。

とくに、溶媒の割合を途中からでも変更できるのが便利で、簡単にいろいろなパターンでテストができます。それにタッチパネルの操作性がInitiator Sixtyと共通なので使いやすいです。

また、難溶解性化合物を扱う際など、3溶媒系でもやりやすいという利点があります。それほど頻度は多くないのですが、いつでも3溶媒系でやれるという安心感は大きいです。

久須美さん：バイオタージさんの製品で、この精製装置に質量分析計（MS）を組み合わせたのはすごいアイデアですよ。ちょっとほしいです（笑）。

武田さん：確かに、精製しながら分析できたらいいですね。この前、デモを見ていいなと思ったのですが、お値段が高くて……（笑）。

— ご利用中のInitiator SixtyやIsoleraで問題点やご要望などはございますか。

久須美さん：とくに不満は感じていませんが、あえて言えば、大きいバイアルがあるに越したことはないですね。マイクロウェーブを均一に当てて考えると、大きさに限度はあると理解していますが……。

武田さん：逆に小さい方のバイアルについては、さっきも言った難溶解性の試薬を使う場合、粉体ですので注入しにくい時があります。もう少しだけ口が広いとありがたいです。



マイクロウェーブバイアル（反応容器）

## ユーザーレポート「小野薬品工業株式会社」

それから、わがままかもしれませんが、使用時にファイル名で自分の名前を選ぶとき、頭文字が「T」なので何回も画面を切り替えないと名前が出てこないのです。スライドバーを付けるなどして、一気にスクロールできると便利だと思います。

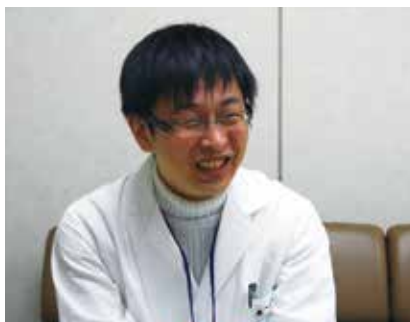
— 実際に使用される立場からのご意見ですので大変参考になります。ありがとうございました。「Initiator」には後継機種「Initiator+」があり、250℃/20barから300℃/30barにスペックが上がっているほか、タッチパネルも大きく使いやすくなっています。

武田さん：30barまで対応できるのはありがたいですね。いまは、20barを超えてしまって止まることがあるんです。圧力の上限に余裕があるといいですね。

久須美さん：バイアルはいまの機種と共通ですね。この温度・圧力まで耐えられたということですね。

武田さん：確かに、使い捨てのわりにけっこう頑丈なつくりだと思っていました。

— 新機種の「Initiator+」にもご関心をお持ちいただきありがとうございます。これからもご期待に沿えるように努力します。本日は長時間ありがとうございました。



## 導入製品

## マイクロウェーブ合成装置 Initiator Sixty

[http://www.biotage.co.jp/initiator60\\_top](http://www.biotage.co.jp/initiator60_top)

400Wのシングルモード照射で、パワフルかつ精密に温度を制御します。操作性・安定性に優れたマイクロウェーブ合成装置として多くの研究機関で活躍しています。60本の連続反応が可能なオートサンプラー付きのため、大小さまざまなバイアルを手動で中断することなく、組み合わせに限らずフレキシブルに操作することができます。



## 導入機関データ

## 小野薬品工業株式会社

<http://www.ono.co.jp/>

小野薬品工業株式会社の歴史は、初代・伏見屋市兵衛が大阪に薬種商の看板を掲げた享保2年（1717年）にさかのぼります。以後、ほぼ3世紀にわたる歴史のなかで継承されてきた独創的新薬の創製にかける情熱と、これまでに培われた技術やノウハウを生かし、人々の健康な生活に役立つ医薬品の開発に努め、社会に貢献しています。

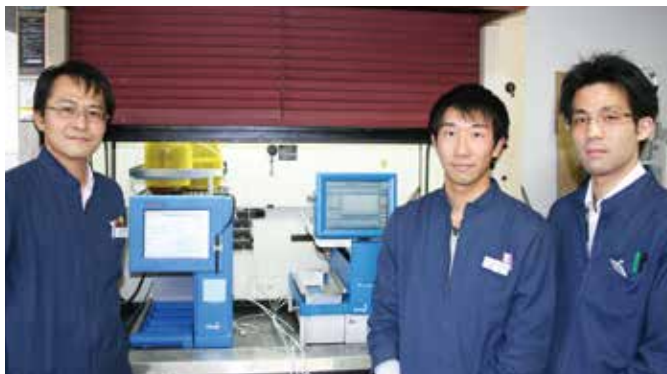


創立：1947年  
 資本金：173億5800万円  
 社員数：2858名（連結ベース、2014年3月現在）  
 本社：大阪市

# 独創的な新薬開発に時間の有効化で貢献

## — 医療用医薬品の新薬開発にフラッシュ自動精製システム「Isolera」 マイクロウェーブ合成装置「Initiator+ Sixty」を活用 —

キッセイ薬品工業株式会社は、独創的な新薬を研究開発し提供する創薬研究の分野で、バイオタージフラッシュ自動精製システムシリーズ、マイクロウェーブ合成装置シリーズを活用していただいています。今回は、創薬研究部創薬第一研究所副主任研究員の米窪滋さんにお話をうかがいました。



— 本日はお忙しい中、ありがとうございます。まず、御社の研究内容について教えてください。

米窪さん：弊社の経営ビジョンは、「世界の人の健康に貢献できる独創的な医薬品を開発し提供する創薬研究開発型企業を目指す」というものです。医療用医薬品の新薬を開発し医療の最前線に提供しています。

私たちの部門は、革新的で、有用性、安全性の高い医薬品を世の中に出していく最上流に位置しており、医薬品候補をいかに早く、質の高いものを提案していくかを大きな使命として日々研究を行っています。

特に、現在主力製品を展開している泌尿器、腎・透析、代謝・内分泌、婦人科、眼科の各領域と、新規参入領域である中枢神経系並びにアンメット・メディカル・ニーズ、更にバイオリジクス領域を重点開発領域として取り組んでおります。

弊社は有望な新薬のシーズが世界中で活用されるために、他社との開発連携にも積極的に取り組んでいます。近年では、弊社が創製した痛風・高尿酸血症治療薬候補を米国ファイザー社に導出し、現在共同研究を進めています。また、海外で販売されている高リン血症治療薬をスイスのビフォー社から導入し、国内臨床開発を実施し、最近、国に製造販売承認申請を行いました。こうした自社の強みを生かせる領域で、今後も新薬を目指していきます。

## 時間の有効利用が創薬研究には重要

— バイオタージ製品を導入いただいておりますが、その経緯を振り返っていただけますか？

米窪さん：最初の精製装置は「Quad（バイオタージ旧型精製装置）」でした。それ以前は手作業によるオープンカラムでした。Quadを導入した当時の利用頻度は、特定の人が使用する程度でした。時代の流れが自動化に向かっていたので、自動化された「SP1」へと移行し、装置の増設に伴い「Isolera」を導入しています。

現在では、SP1、Isolera Spektraを含むIsoleraシリーズ複数台を使用しています。稼動としてはIsoleraがメインですね。今ではほとんどの研究者が自動精製システムを利用しています。

— Quad、SP1そしてIsoleraと歴代のシリーズを使っていたと思いますが、どのような点に違いを実感されますか？

米窪さん：SP1からは操作が簡単になり、フラクション方法も豊富で、時間がかなり効率的に使えるようになりました。そのぶん空いた時間を化合物デザインなどの発想に使ったり、他の実験の作業が出来たりと、より研究開発のために使うことができるようになり、利用者が増えました。Isoleraでは、グラジエント性能がよくなったと感じています。流速が200mL/minまで上げられるようになったことも弊社にとっては有益でした。

— 精製は後処理ですから、時間もコストも掛けられませんよね。

米窪さん：そうですね。私が入社した頃はオープンカラムで1日に20回程度の精製をする日は、半日以上かけて行っていたのですが、今では精製装置を使用することで、2~3時間程度で出来ます。1本がだいたい5~10分で終わりますので、便利さと効率とで、研究者はみな手作業から精製装置の方に完全移行しますよね。

明日の健康を見つめる

 **キッセイ薬品**



## ユーザーレポート「キッセイ薬品工業株式会社」

時間の短縮は研究者にとってはとても重要です。準備する時間、精製を実行する時間、チェックする時間、それらが一度に終わります。カラムもバックカラムを使用しているのですが準備ができ、プログラムさえ組めば自動的に精製、フラクションを取ってくれ、同時に検出まで見ることができる。かなりの時間短縮につながっています。

そして溶媒量の削減もとても大切な点です。自動化することで1回あたりの溶媒量も大幅に削減できました。最近では溶媒量の削減は企業にとっては非常に重要です。初期導入コストがどんなに低くても、ランニングコストが高いと意味がありません。限られた予算をランニングコストに費やしている、本来の研究に必要な予算を圧迫し、より良い技術導入の障害にもなります。研究開発としてそれでは意味がありませんよね。また企業の責任として『環境への負荷を減らす』ということも大事です。短時間で1つの反応の精製が終わり、溶媒量が削減できる点も自動化に移行している重要な点です。

## “少し無理がきくように動いてくれること”が重要

— Isolera をファーストチョイスにするというのは、理由などございますか？

米窪さん：SP1と比較して使っていて品質がいいですね。グラジエント精度も良く、ポンプ自体も流速がより安定で、脈流が少ないです。また、SP1までは出来ませんでした。Isoleraではリアルタイムモニターが可能ですので、社内のインターネット経由で自分のパソコンでクロマトを見ることができます。他の作業をしながらたまにモニターを確認して、目的の化合物が出たら装置へ行けばよいのがとても便利です。

弊社の特徴かもしれませんが、研究者の多くが装置に対して『正常でかつ少し無理がきくように動いてくれる』ことを望んでいます。私たちはいつも同じ反応ばかり行っているわけではありません。同じ化合物では特許は取れず、私たちの仕事の意味がないのです。最後は必ず、世界で誰もやったことないものを生みださなければなりません。

そのため、悩んだらやってみて、結果を考察してまたこうしようとやってみるのが日常です。その悩んで試せることが装置にも重要で、『こう変更したら、こうなるんじゃないか?』と思い通り動かせる装置であって欲しいです。そういった面ではIsoleraは非常に良いですね。『この条件でやってみよう』が簡単にできます。今ではIsoleraを“初期設定”で使用している研究者はほとんどだと思います。経験に基づいて、皆独自にカスタマイズして使用していますので。

— 昨年弊社から超高流速フラッシュ自動精製ソフトウェア「ACI」がリリースされましたが、御社は無償アップグレードもされておられませんよね？

米窪さん：そうですね、必要がありませんでしたので(笑)。リリースの前からデフォルト以上の高流速で使用していましたので、正直リリースされて内容を伺ったときもあまり魅力を感じませんでした(笑)。今までに設定した条件をそのまま使用したかったので、アップグレードはお断りいたしました。



— 御社はどこよりも進んだ使い方をされているということですね。

米窪さん：そうかもしれませんね(笑)。

— Isolera Spektra はどのような時に使われますか？

米窪さん：購入した際には実はあまり期待していない機能だったのですが、導入してみても良さを実感しています。あれは使ってみて初めてわかる機能ですね(笑)。医薬品も3次元構造など複雑になってきており、UV(紫外線)吸収が弱いものも多くなっています。通常のUVではピークがブロードになっているものでも、Spektraの全波長モニタリングではシャープなピークで検出できるのでフラクションを取るのにとっても便利です。次回装置を導入するならば、必ずSpektra機能は付けたいですね。



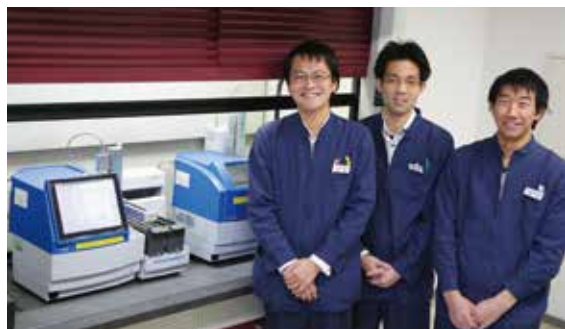
キッセイ薬品工業株式会社 創薬研究部  
創薬第一研究所 米窪滋さん

## 年間新規化合物合成数もアップ 反応時間短縮でマイクロウェーブが貢献

— マイクロウェーブ合成装置 Initiator EightとInitiator+ Sixty もご使用頂いておられますが、マイクロウェーブ合成を始められた当時のことをお話しいただけますか？

米窪さん：マイクロウェーブ自体導入したのは随分前だったのですが、当時学会や論文の発表などでマイクロウェーブの研究が多く報告されていたので、取り入れてみたいというのはありました。オイルバスで1晩かけてやっていたものが、せいぜい30分や1時間もあればできるというのは魅力でしたね。

導入当初はすぐにみな飛びついて使用していたわけではなかったのですが、通常の加熱反応でうまくいかない反応がマイクロウェーブを使うとうまくいくことがあったり、試しに使ってみて時間短縮を実感することで、利用者が増えていきました。



装置をご使用頂いている研究員のみなさん。左からキッセイ薬品工業株式会社 創業研究部 創業第二研究所 宮城貴史さん、鈴木皓さん、恩田雄介さん

— マイクロウェーブ合成のこういった点に利点を感じておりますか？

米窪さん：やはり反応時間の短縮でしょうか。通常1晩かけてやっていたものが、1時間程度で終わるのは魅力ですね。10時間かかるとなると「今から反応をかけても明日までかかるな」と思うことも多いのですが、マイクロウェーブなら「今かければ今日中にとれる」と思えるのです。半日以上短縮ですね。

また高温反応をする際には通常DMSO等の高沸点溶媒を使わなければいけなかったのですが、マイクロウェーブではエバポレーターで濃縮できる一般的な溶媒を使って150℃や180℃といった高温反応ができるのも利点です。高沸点溶媒は反応後に除去するのが大変なこともあるので。

そして操作がとても楽です。通常は還流装置を組む必要があり、スペースをとられたり、温度が上がるのを待つ必要があったりと面倒です。それがマイクロウェーブではセットして自動で温度に到達して、反応時間をカウントし、終了してくれるのでとても便利です。今ではみな抵抗なく、当たり前のように反応の選択肢のひとつとして利用しています。同じ反応でも、早く終わるならマイクロウェーブの方が良い、という感じです。研究室としてはほぼ毎日稼動していますね。多いときは1日中、次の反応が待機していることもありますよ。

— お使い頂いている Initiator はどちらもオートサンプラーつきですが、こういった活用をされていますか？

米窪さん：様々な化合物を合成する場合に便利ですね。例えば同じ基質でも置換基を変えた化合物を10種類程度合成することが多いので、そういった場合に10本並べて同じ条件で反応できるのは便利です。セットできれば後はオートでどんどん合成ができていきますし。

終夜運転で多数の反応を行うことができる点も魅力です。また、会議が入っている場合でも、セットしてその場を離れて、戻って来ると合成できています。導入以降、年間反応数自体も上がっていて年間新規化合物合成数が1.5倍近くまで上がっています。相当時間をうまく使える状況は出来ていると思います。

## 保守サービスによって素早くトラブル回避

— Isolera では、弊社の保守サービスが入っていますが、利用されていますか？

米窪さん：最初からお願いしていたわけではありませんでした。保守の内容を聞くとトラブルがあった場合に1回来てもらった費用と同じくらいだったので保守をお願いしています。弊社は装置1台あたりの使用時間が長いため、UVランプなど部品の交換頻度も多くなりますので、保守サービス内容にUVランプ交換も入っている点は魅力的です。非常に使用頻度の高い装置ですので、数日間止まるのは業務への影響がとても大きくなってしまいます。やはりフルパフォーマンスで研究ができることが重要ですので、何かあったらすぐ来てもらえる状況にあるのは良いですね。結局、加入した方がコストが抑えられています。



実際にお使い頂いている Isolera Spektra (左) と SP1 (右)



マイクロウェーブ合成装置 Initiator+ Sixty



## ユーザーレポート「キッセイ薬品工業株式会社」

来て頂いた際に何かトラブルがあれば一緒にInitiatorも見てください場合も多いです。両方もメーカーが同じというメリットですね。気になるところがあれば来てもらった際に調整していただけるのがうれしいですね。

— その点は弊社のアピールポイントでもありますね。

米窪さん：海外のメーカーで、メンテナンスまでしてもらえるのはいいですね。国内に代理店しかないとなると、故障した時に本国へ送って、修理に何ヶ月もかかる場合もあります。海外メーカーであるにもかかわらず、いつも非常に早く対応していただき、とても助かっています。

## 反応状態が見られる装置に期待

— 弊社製品に対する要望があれば、教えてください。

米窪さん：精製装置に関しては、3溶媒グラジエントができればいいと思いますね。今だと、添加溶媒として3液目を使用できますが、グラジエントに組み込めると便利です。できないわけではありませんが……比率を計算するのが結構面倒ですね。他社メーカーさんにも聞いてみるのですが、3溶媒グラジエントができる装置はありませんね。このような要望があるのは、弊社くらいかもしれませんが。

— それだけプロフェッショナルにということですよ。

米窪さん：どうしても2液だけでは分離が悪い化合物や固まってしまう化合物もありまして。溶解性が悪いため高極性で流すと他の化合物との分離が悪く、そのためやり直して……と時間がかかってしまうこともありますし、実際に何度か溶出中に固まってしまう大変な思いをしたこともあります。3溶媒グラジエントができればやりたいことがもっと出来るようになります。

— 弊社もさらにフレキシブルな装置を目指しておりますので、そういった点も今後の課題として取り組んでいきたいと思っています。Initiatorの方はいかがでしょうか？

米窪さん：Initiatorでいえば、反応がどの程度進んでいるかわかればいいな、というのはありますね。例えばMSモニタリングがあったりすると、反応が終了したのか、まだ原料が残っているなどがわかって良いと思います。今はキャップを開けてTLCやLC/MSでチェックして、反応がまだ進んでいなければまたキャップして、マイクロウェーブに再度かけて……と行なっていますが、この作業が省ければよいですね。それほど正確ではなくても良いので、原料消失したかどうか、ノーリアクションかだけでもわかればいいですね。光を利用して、何かできる方法があればいいと思いますね。

— 最近そういった要望もお聞きするようになってきました。皆様のご要望にお応えする装置を今後も開発できるよう努力していきます。本日は長時間誠にありがとうございました。

## 導入製品

### フラッシュ自動精製装置

#### Isolera

[http://www.biotage.co.jp/isolera\\_top](http://www.biotage.co.jp/isolera_top)

精製に対するケミストの要望を最大限取り入れた、コンパクトなフラッシュ自動精製システムです。Spektra(オプション)では、全波長スペクトルスキャンにより、ベースライン補正ができるだけでなく、より化合物認知を確実にし、取りこぼしなく化合物を回収します。

### マイクロウェーブ合成装置

#### Initiator+ Sixty

[http://www.biotage.co.jp/initiator60\\_top](http://www.biotage.co.jp/initiator60_top)

自動搬送ロボットが搭載されたマイクロウェーブ合成装置です。400Wのシングルモード照射で、パワフルかつ精密に温度を制御します。ロボットにより最大60本のサンプルを連続で反応させることができます。

## 導入機関データ

### キッセイ薬品工業株式会社

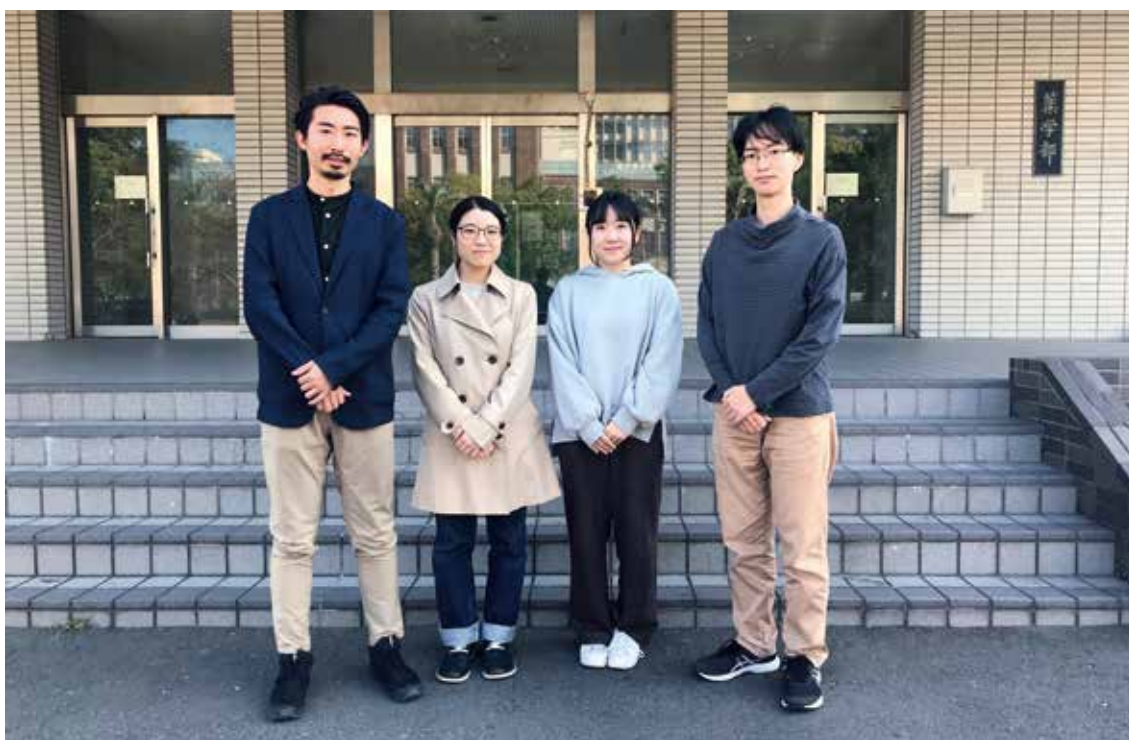
<http://www.kissei.co.jp/>

1946年、長野県松本市に株式会社橘生化学(タチバナセイカガク)研究所が創設され、1969年には中央研究所が設置され、1990年に安曇野市の現所在地に移転されました。1991年には東証一部上場を果たし、現在の社員数は1600人。全国に12の支店、46の営業所、アメリカに海外子会社を抱えます。「純良医薬品を通じて社会に貢献する」「会社構成員を通じて社会に奉仕する」との経営理念のもと、人々の健康に貢献できる独創的新薬の研究開発に挑戦しています。



九州大学薬物分子設計学平井研究室 寄立先生

# UVやRIでの検出が難しい糖鎖の精製に Biotage® Selekt-ELSDが大活躍



## —精製効率が高まることで学生が積極的に実験に取り組むようになった—

九州大学薬物分子設計学研究室平井研では、生物活性分子そのものの合成研究だけでなく、有機化学・生物学の知見を利活用して新しい生物活性分子を創り出す研究に取り組まれています。今回は、超高速フラッシュ自動精製装置 Biotage® Selekt にELSD(蒸発光散乱検出器)を接続し、LC用分取カラムを用いて合成分子の精製を行っておられる寄立麻琴先生、学生の工藤のゆりさん、前田梨紗さん、三浦大志さんにお話を伺いました。

—取り組まれている研究テーマについて教えてください。

寄立先生：私たちは糖鎖を模倣した化合物を合成研究しています。通常、糖鎖はグリコシド結合で連結しています。糖鎖は生体内では多糖や糖脂質として存在しますが、グリコシド結合は酵素で切断されてしまうため、生命現象の様々な場面における糖鎖の重要な役割の解明の難しさがそこにあります。そこで、私たちは酵素で切れてしまうグリコシド結合に含まれる酸素原子を炭素に置き換えた C-グリコシドなどの多数の糖鎖アナログを合成しています。

ところが、今私たちが合成している糖鎖アナログは中間体や脱保護後の段階でUV吸収がないものが多く、精製に困っていました。

## RIで検出しづらい糖脂質化合物が増えて精製に費やす時間が膨大に。 ELSDとSelektの導入で検出可能&短時間で精製ができるようになった。

—それで今回は検出器にELSDを採用されたのですね。UV検出できない化合物はこれまでどのように精製されていたのでしょうか？

寄立先生：RI検出器を使って分取したり、全部フラクションを分取してTLCで確認ということをしていました。最近では、RIで検出しづらい糖脂質化合物などが増えてきており、学生たちも精製に費やす時間が増えて困っていました。

—他社からもELSD付のフラッシュ精製システムは販売されていますが、導入の決め手は何でしょうか？

寄立先生：各社それぞれいいところがあって、バイオタージのSelektはちょうど中間にあり使い勝手がいいと感じました。圧力や流量も必要な範囲をカバーしていて、汎用性が高いという点が導入のポイントでした。

三浦さん：他社のシステムと比べて、高圧対応で圧倒的に早く精製できるのが本当にいいと感じました。



## アセトンを使ってもUVベースライン補正機能でピーク検出。 PDAで化合物の吸収スペクトルが見れるので化合物の特性理解に貢献。

—システムを導入してからのメリット、効果などはいかがですか？

工藤さん：ELSDで化合物が検出できるので、精製がとても楽になりました。Selektで精製すると早く終わるので、授業の隙間時間に精製終わらせてから行こうかな、と実験に対して積極的に取り組むようになりました。



前田さん：数十mgのサンプルもあれば、15g程度の大きいスケールで精製することもあるのですが、15gのサンプルになっても50gのカラムカートリッジを2連結して30分で精製が終わるので、とても時短効果高いと感じています。

また、アセトンを溶媒で使うことがあるのですが、UVベースライン補正機能があり、化合物のピークがきれいに見える点も重宝しています。

RI検出で精製した時は不純物のピークが隠れて見えにくかったことも多かったのですが、バイオタージのELSDはちょっとした不純物もきれいに検出できるので助かっています。



寄立先生：蛍光分子を扱うことがあるので、PDAの機能も重宝しています。各ピークの吸収スペクトルを見ることで化合物の吸収極大が分かるので、その化合物の特性の理解にも役立っています。

## RIでも検出できない糖脂質で精製に費やす時間が膨大に。 ELSDとSelektの導入で検出可能&短時間で精製ができるようになった。

一弊社のフラッシュ精製装置SelektにLC用の分取カラムを接続して精製することもあると伺いました。どのような場面で使われているのでしょうか？使い方や分取LCとの違いなど感じたことがあればぜひお願いします。

寄立先生：ジアステレオマーの分離や高い純度が求められるアッセイ前段階でLC用の分取カラムを使用します。アッセイ段階でのHILICでの精製は難易度が高くテクニックも求められるので、その前段階でシリカゲルを使って純度を上げる方が楽です。最後の一つ前のステップで純度を最大化させることがとても重要です。

操作面においては、分取LCと違ってシンプルな点がいいですね。例えば、LCシステムだと検出器などユニットごとに電源をONにしないとイケないのですが、Selektだと装置の電源一つで完結します。

グラジエントシーケンスを組むのもタッチパネルで直感的にできるのでとても楽です。分取カラムを使って綺麗に化合物を分けたいけど、簡単な装置を使いたいという方にSelektはピッタリな精製システムですね。自動フラクションコレクターも付いていますので、フラッシュ精製のようにLC分取できるのが利点だと思います。

ただし、一般的な5ミクロンのシリカゲルHPLCカラムでは圧力が3MPaを超えてしまうのでSelektで使用するカラムの選択には注意が必要です。

工藤さん：これまでRI検出でLC分取精製していた時はベースラインがなかなか安定せず、コンディショニングにすごく時間がかかっていました。Selekt-ELSDを使ったLC分取カラムでの精製は、ベースラインがすぐに安定するので、実験時間の時短と溶媒使用量の節約ができて助かっています。

—これまで多く苦労されていたことが、バイオタージのシステムで解放されたということですね。反対に、要望などがありましたら教えてください。



分取LCカラムを接続したSelekt-ELSD

寄立先生：全分取モードで分取中でもフラクションの容量が変更できるというと思っています。あとは、他社にある機能なのですが、開始から1CVまでを廃液に流すドレインタイムの機能が欲しいですね。全分取の時に、何も出ない1CV分を余分に回収することになるので。保持時間がわかっている場合、もう少し長くドレインタイムを取ることで試験管を洗浄する手間をさらに減らすことができます。

三浦さん：ラックの自動認識機能はとてもありがたい機能なのですが、認識機能の精度が甘いので厳しくしてほしいです。ラックが微妙にずれていても認識されてしまうので、ラックがずれてフラクションノズルから出る液がこぼれていることがあります。

工藤さん：QRコードでの管理機能は便利なので使っているのですが、登録が1本しかできないので、カラムカートリッジを連結して使う時に困っています。カラムを連結させて精製することが多いので、2本以上登録できると助かります。



一貴重なご意見ありがとうございました。今後ともバイオタージ製品をよろしくお願ひいたします。本日はお忙しい中ありがとうございました。

<インタビュー実施:2022年11月18日>

## 導入製品

### 超高速フラッシュ精製システム Biotage® Selekt

[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/flash-purification/selekt/](https://www.biotage.co.jp/products_top/flash-purification/selekt/)

### 蒸発光散乱検出器 Biotage® ELSD-A120

[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/flash-purification/selektelsd/](https://www.biotage.co.jp/products_top/flash-purification/selektelsd/)



## 導入機関

### 九州大学大学院薬学研究院薬物分子設計学分野 病院キャンパス



医療系学部が同一キャンパス内に位置する病院キャンパスでは、チーム医療や創薬の連携研究が実践できる最適な環境が整備されています。さらに九大薬独自の人と地球に優しい「グリーンファルマ研究」を推進するための創薬拠点の形成が加速化しています。

# 【特別企画】ユーザーインタビュー

## Chem-Station ポンコツさん



今回は、化学ポータルサイトChem-Stationのスタッフメンバーのポンコツ博士さん（ポンコツさん）が、粘性の高いサンプルをカラムチャージする必殺技「桐山バイオタージ」を編み出されたということで、お話をうかがいました。

- 今回の技でこんな悩みを解決しました
- ✓ 吸引しながらチャージしたい
  - ✓ 粘性の高いサンプルチャージに困っている
  - ✓ 平衡化の間にサンプルチャージ

### Q. 今回発明した必殺技について教えてください。

御社のサンプルロードカラムSamplet®（サンプルット）と桐山ロートを組み合わせると、粘性の高いサンプルのロードを簡単に早くする技になります。自分が合成した後の混合物は粘性が高く、精製でサンプルをチャージする際、カラムに浸透するまでとても時間がかかっていました。

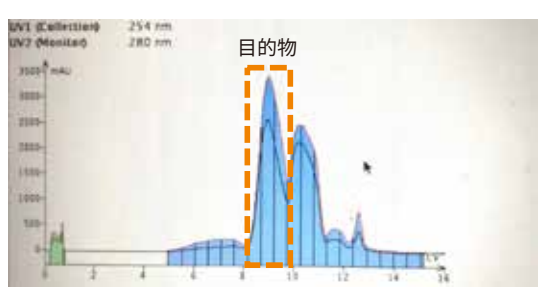
時短チャージするために、試しに桐山ロートで吸引したところ、これが上手くいきました。ほぼすべてのサイズで吸引できました。ヌツチェでもできないことはないですが、見えないのが難点ですね。

Sampletの溶媒を除く方法としては、窒素ブローと減圧乾燥を使用します。通常は吸引瓶を陰圧ラインにつないで減圧乾燥しますが、フリット上に染み込んでいない溶媒があれば窒素ブローで気化させた後に同様の操作をします。

### Q. 必殺技「桐山バイオタージ」を思いついたきっかけは？

下の写真のように、サンプルの浸透時短にアスピレーターを使っていました。でも1回で分けることができませんでした。Sampletがあれば1回で分けられるのではないかと、なんとか30gを1回で分けたい！そう思うようになりました。

チャージを時短する方法はないかと考えていたところ、過去に日本人の方がラボに持ち込んでいた桐山ロートを見つけました。桐山ロートだと透明で様子が見えるのと、中央一点しか穴が開いていないので吸引箇所が決まっているということから、これなら上手くいくのではないかと思いました。



● ● ●  
チャージのコツ  
精製はこうしているっ  
などの情報がわかります！

### 【インタビュー全文】





## 岐阜医療科学大学 薬学部薬学科

## 高分子ナノDDS開発にBiotageスケーリングカラムとカラムカートリッジを活用



## — 逆相フラッシュ精製のメソッド作成に大活躍 —

岐阜医療科学大学薬学部薬学科(物理系研究室)では、がん治療薬の高分子ナノDDS開発で合成されるペプチドの精製にBiotageスケーリングカラムとフラッシュカラムカートリッジをご活用いただいております。今回は同研究室の磯野蒼先生にスケーリングカラムについてお話をうかがいました。

— まず先生のご研究テーマについてお伺いさせていただきます。

磯野先生：高分子を使ったドラッグデリバリーシステム(DDS)の開発を行っています。がん細胞特異的に薬剤を放出する高分子ナノDDS開発を研究テーマとしています。高分子の部分にペプチドを入れているのですが、そのペプチドは自分で合成しています。その合成したペプチドの精製で、御社のスケーリングカラムとフラッシュカラムカートリッジを使わせていただいています。

## ◆ 近接したピークの分離メソッドの作成に大活躍！

— スケーリングカラムを導入したきっかけを聞かせていただけますか。

磯野先生：実は、逆相のフラッシュ精製がなかなか上手くいかなくて、少し困っていました。他社の装置で大変申し上げにくいのですが、ターゲットピークを選定して精製する機能を使っても、きれいに分離できないことがありました。そんな時にスケーリングカラムのアプリとキャンペーンをご紹介いただき、試してみることにしました。

— それで、結果の方はいかがでしたか？

磯野先生：過去に自動メソッド作成機能で上手く分離できなかったサンプルで試してみたところ、簡単にきれいな分離条件メソッドを作成することができました。サンプルはペプチド10残基です。

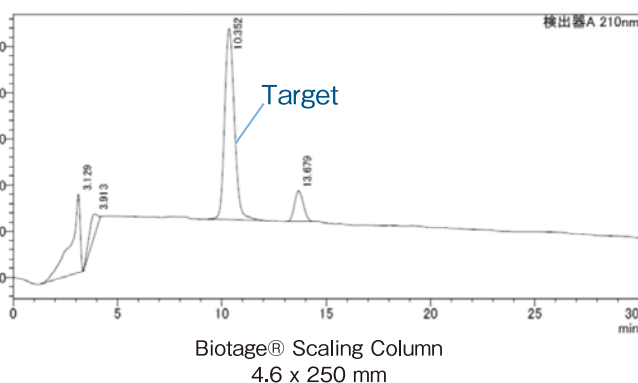


磯野先生：まず、手持ちの液クロにスケールカラムを接続して分離条件を探します。その時のクロマトグラムがこちら(右図)です。この時のグラジエント条件をそのままフラッシュ精製で作成すると、同じようなクロマトが得られて不純物ピークを分けて精製することができました。

— フラッシュ精製のクロマトモニターを見せていただきありがとうございます。確かにほとんどLCと同じクロマトで、しっかり目的物のピークが不純物ピークと分かれていますね。ちなみに、自動メソッド作成機能の結果について教えていただいてもよろしいでしょうか。

磯野先生：(モニターを見せながら)こちらになります。プレランで小さいスケールで一度分取精製をします。目的物のピークを選んで、プレランの結果から条件を自動作成して本番のスケールで2回目に精製するのですが、目的物ピーク以外の不純物ピークとの距離は考慮されないで、このサンプルでは自動作成で上手く分離できませんでした。

HPLC



## ◆溶媒削減の効果が思わぬGoodポイント

— ありがとうございます。弊社のフラッシュカートリッジと合わせて使うことで、メソッド作成の他に何かメリットはありますか？

磯野先生：従来の方法ではプレランで小スケールとはいえ、それなりに溶媒を使うので、スケールカラムを使ってLCで条件を作成する方が溶媒の使用量が削減できました。想定外で良かったポイントです。バイオタージのフラッシュカラム自体がもともとサンプルチャージから分取まで1本で完結するので、溶媒削減につながっています。

## ◆フラッシュカートリッジはチャージしやすいのでお気に入り

— 弊社へコメントや要望などございましたら教えてください。

磯野先生：フラッシュカラムについては本当に助かっています。シリンジロードをしているのですが、バイオタージのカラムはサンプルチャージが簡単で、不器用な自分でもきれいにサンプルチャージできます。どれぐらい不器用かというと、インジェクト用カラムにチャージするタイプでは、サンプルをのせる時に飛び散ってしまうレベルです(笑)。サンプルチャージしたカラムの気泡がクロマトのノイズになったり、分離に影響したりするの気になっていました。その点、御社のカラムは1本で完結するので、気泡のクロマトノイズの心配もなく、安心して使えます。

— そこまで褒めていただきとても光栄です。貴重なご意見、ご感想をありがとうございました。今後ともよろしくお願いいたします。本日はお忙しい中ありがとうございました。

〈インタビュー実施：2020年10月28日〉

### 導入製品

#### 【Biotage® Scaling Column】 【フラッシュカラムカートリッジ】



Biotage® Sfär C18 D  
[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/flash-purification/sfar-c18/](https://www.biotage.co.jp/products_top/flash-purification/sfar-c18/)



### 導入機関

#### 岐阜医療科学大学薬学部薬学科

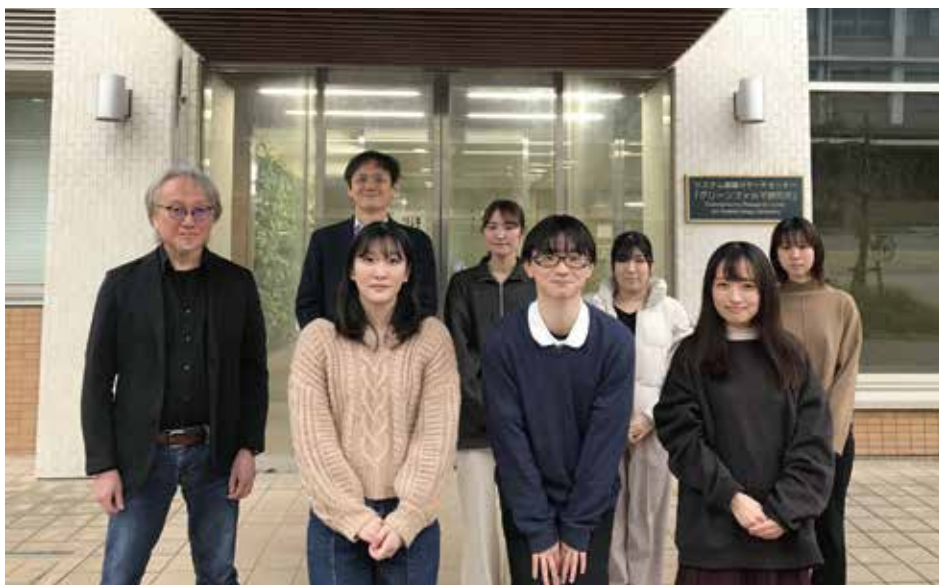


岐阜医療科学大学は、グローバル化する社会の中で外国人の患者や医療スタッフに対して必要となるコミュニケーション能力や、外国語の文献・資料を読解するための「国際性」、チーム医療の場で他職種連携を円滑に進める「学際性」に加え、建学の精神である「技術者たる前に、よき人間たれ」に基づき「人間性」を育むことを「教育目的」とし、人間性豊かで高度な専門能力を有する医療従事者を育成する。



九州大学大学院薬学研究院・創薬ケミカルバイオロジー分野 王子田先生  
九州大学大学院薬学研究院・グローバルファーマシー分野 川西先生

## 精製効率化でアカデミア創薬開発と薬剤師を目指す学生の「なりたい!」を後押し



### — 1日がかかりだった精製が1日3本以上可能に!溶媒使用量半減効果で、フラクション濃縮も時短になりワークフロー全体の効率化に貢献。—

九州大学大学院薬学研究院王子田研究室では、薬剤師を目指す学生が創薬研究を効率的に推進しています。新型コロナウイルス感染症の変異株にも対応した経口治療薬の候補化合物を開発したことが発表され<sup>\*</sup>、その中でBiotage®Sfärカラムとフラッシュ精製装置 Isolera™ Primeが活躍したということで、王子田彰夫先生、川西英治先生、臨床薬学科5年生の3名(磯貝さん、濱田さん、平本さん)にお話を伺いました。

<sup>\*</sup>Discovery of Chlorofluoroacetamide-Based Covalent Inhibitors for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 3CL Protease (*J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 13852-13865)

— あらためて取り組まれている研究テーマについて教えていただけますか。

王子田先生：私たちは大学発の創薬を目指し、タンパク質と共有結合を形成して機能を阻害するコバレントドラッグの研究に取り組んでいます。コバレントドラッグは従来の低分子化合物に比べて高い選択性と効果が期待できます。加えて、これまで当研究室で培った一定期間経つと結合したタンパク質から離れる機能を付加することで副作用の低減との両立が期待できます。その研究開発の中で、川西先生には田辺三菱製薬からクロスアポイントメント制度の下、常勤教員として実用化に向けた研究支援を行っていただいております。

川西先生：王子田研究室の学生9名を担当させていただいており、新型コロナ治療薬やその他の研究を進めております。担当している学生は薬剤師を目指している学生がほとんどで、薬剤師国家試験の勉強と研究の両立が求められるため、研究の効率化は必須となります。バイオタージさんには精製の効率化で大変お世話になっております。



## 薬剤師国家試験の勉強と研究の推進の板挟み状態を改善したかった

— 導入された経緯をお聞かせいただけますか。

王子田先生：薬剤師国家試験のための勉強時間を学生のために確保したいという思いもありますが、研究も推進してほしいという期待もあります。そのためには、研究の効率化を実現する環境構築が課題でした。カラム精製は1本行うだけで1日が終わってしまうので、とても効率が悪いと思っていました。そんな時に信頼できる先生からバイオタージさんをご紹介いただき、精製装置とカラムを導入しました。

川西先生：オープンカラムをしたことがない学生がいるぐらいフル活用しています。ちなみに、インタビューに回答した学生たちはオープンカラムをしたことがありません。

— 運用はどのようにされていますか？使っていく中で実感しているメリットや効果もお聞かせください。

平本さん：精製はすべて2台のIsoleraで行っています。ヘキサン／酢酸エチル専用機とクロロホルム／メタノール専用機として2台を使い分けています。不純物を自動できれいに分けてくれるので、とても助かっています。



磯貝さん：IsoleraとSfärカラムに任せておけば、きれいに早く精製が終わるので助かっています。直感的に操作できるので、使うハードルが低いところも気に入っています。

濱田さん：全体的な使いやすさと、グラジエントメソッド入力するところが1%単位で入力できるので、細かな調整ができて嬉しいです。

川西先生：クロロホルム／メタノール専用機の強溶媒には、クロロホルム／メタノール(9:1)のプレミックスを使っています。メタノールをそのまま使ってグラジエントメソッドにするよりも、100%に設定した時に実質濃度を10%に到達させる方がより細かな調整ができます。



## チャージから分離までカラム1本で完結！ 余分なアダプターからの漏れトラブル回避

— 川西先生はメドケム時代に他社の製品を使っていたとお伺いしています。他社製品と比べて気に入っている点や利点を教えてくださいませんか。

川西先生：Sfärカラムについては蓋が開いて、直接サンプルをロードできる点がとても気に入っています。他社のカラムではサンプルロード用のカラムを別で用意する必要があります。また、アダプターが必要で、サンプル漏れの原因となるリスクがあります。Sfärカラム1本で分離も問題ないので、1本で完結するシンプルさが良いところだと思います。

また、バイオタージの精製装置と組み合わせて使うことで、精製時間だけではなく溶媒使用量も半分ぐらいに削減され、環境負荷の低減にもつながっています。さらに、精製後のフラクション濃縮時間も短縮され、ワークフロー全体が大きく効率化できています。



王子田先生：ワークフロー全体が効率化されることで、学生の勉強時間の確保ができるようになりました。オープンカラム時代はつきっきりで精製しないとイケない上に、精製だけで1日が終わります。それが1日3～4本精製できるようになり、しかも手離れできるので、メリットはとて大きいと感じています。

川西先生：時短効果だけではなく、学生の実験経験がなくても簡単に使える点も重宝しています。使いやすいので、上級生が下級生に教えることができます。

## キラル化合物もフラッシュ精製システムで分離に成功

— 新型コロナ治療薬の開発の発表論文の中でIsoleraを使ってキラル化合物を分離している記述がありました。そのときの様子をもう少し詳しく教えてくださいませんか。

川西先生：Isoleraにダイセルのキラル中圧カラムを接続して精製していました。メソッドは、ダイセルに分取したい化合物のサンプルを送ると分離メソッドが提供され、その通りにIsoleraに条件を入力します。

分取量は800 mgのサンプルを80 mgずつに分けて精製しました。つまり10回同じ精製をカラム洗浄なしで繰り返し、目的物が400 mg得られる計算です。1日で終わること

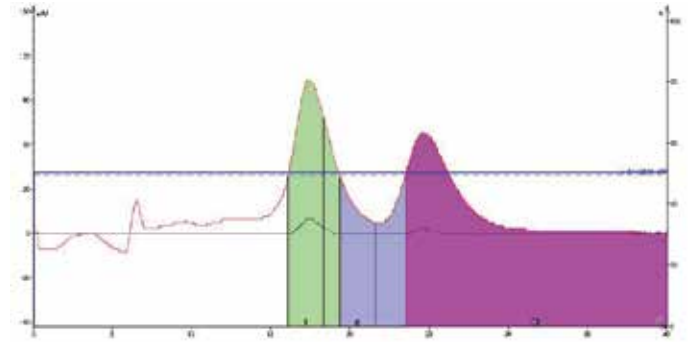


Isolera + キラルカラム



が可能です。

こちらのクロマトグラム(右図参照)はキラル化合物を精製した時のものですが、分離の結果も申し分なく、純度は十分に担保できていました。分離ができなかった時は、混ざったところだけ多めに回収して、再精製をすれば問題ありません。



— 気になる点やご要望がありましたらお願いします。

川西先生：カラムホルダーがSfärカラムにしか対応していないので、バイオタージの他のカラムさえも使えないところが少し残念です。廉価カラムのReningカラムや以前販売されていたSNAPカラムがホルダーの溝にはまらず、輪ゴムを使って挟んで運用しています。

— 貴重なご意見ありがとうございます。今後の目標やプランをお聞かせいただけますか。

川西先生：1日でも早く新型コロナ治療薬の開発を前に進めたいです。また、王子田先生をはじめ他の先生方や機関と連携して、新型コロナ治療薬だけではなく様々なアカデミア創薬を九州大学から推進していきたいと考えています。そして、研究を加速させるためにも、薬剤師を目指す学生が研究を推進できる環境づくりを引き続き行っていきたいです。

— 今後もバイオタージ製品をよろしく願いいたします。本日はお忙しい中ありがとうございました。

<インタビュー実施:2023年2月6日>

導入製品

高速精製対応球状シリカゲルカラム

Biotage®Sfär

[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/flash-purification/sfar/](https://www.biotage.co.jp/products_top/flash-purification/sfar/)



フラッシュ自動精製装置

Isolera™ Prime

[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/flash-purification/isolera\\_prime/](https://www.biotage.co.jp/products_top/flash-purification/isolera_prime/)

導入機関

九州大学大学院薬学研究院(病院キャンパス)



医療系学部が同一キャンパス内に位置する病院キャンパスでは、チーム医療や創薬の連携研究が実践できる最適な環境が整備されています。さらに九大薬独自の人と地球に優しい「グリーンファルマ研究」を推進するための創業拠点の形成が加速化しています。

# 全波長+高速処理で見落としも防止! Isoleraで限られた時間を有効活用

同志社女子大学



同志社女子大学薬学部医療薬学科・医薬品製造化学研究室では、創薬を目的とした幅広い新規反応開発と多様な合成研究を行っています。その化合物精製の際にバイオタージのフラッシュ自動精製装置「Isolera Spektra」をご活用いただいています。今回は同研究室の榎本光伯特任助教、細野友莉菜特任助手にお話をうかがいました。

— まず、先生のご研究内容やテーマについて、教えてください。

榎本先生：研究内容をひとことで言うと「生理活性物質の合成」です。薬学部ですので、薬をつくるのが大きなテーマであり、そのための合成とそこに至る新しい反応の開発や方法論を作ることも研究しています。

現在は、2つのテーマ『キラルジアミン-Cu錯体を触媒にした不斉非対称アシル化』という反応、そして『NHC-Pdを触媒にしたアルデヒドへのボロン酸の1,2-付加』という研究を進めており、そこから融合される生理活性物質を合成したい、と考えています。

前者は、私たちの研究室の白井隆一教授が以前から継続的研究テーマとしている『対称ジールの不斉アシル化』というものです。左右対称のOH基の右または左だけを選択的にアシル化すると、一回の反応でキラル化合物に変えられる画期的な方法です。予め炭素の周囲全部に置換基を入れて一度に反応させる、という方法をとっており、学生たちは多様な反応条件で研究しています。

後者の『NHC-Pdを触媒にしたアルデヒドへのボロン酸の1,2-付加反応』は、以前の研究室スタッフでした栗山正巳先生（現・長崎大学大学院医歯薬学総合研究科准教授）との共同研究です。この反応は、触媒調製段階と反応時に塩基が必要なのですが、塩基性が強すぎると原料のキラルアルデヒドがラセミ化するという問題があり、これをどうすれば抑えられるかを考え研究しています。最近、この問題を解決する新しいボレート塩を学生が思いつき、先日、ようやく試薬の合成に成功しました。



その学生は、『新規化合物に自分の名前をつけて特許を取りたい!』と一生懸命取り組んでくれましたので、なんとか夢を叶えようと私たちもサポートをしているところです。

— 試薬に自分の名前がつくなんてすごいですね!大変な情熱を持っていらっしゃる学生さんですね。試薬カタログに、学生さんの名前の試薬が載るかもしれませんね、楽しみです。

榎本先生：実験がうまくいくと、次の実験もやる気が出ますよね。逆に良い結果が出ない場合は、学生たちも落ち込んでしまう。不斉非対称アシル化の実験でも、つい先日やっと成功して大喜びでした。

## ユーザーレポート「同志社女子大学」

— 時間をかけて実験したのに、上手くいかなかった時にはそれはショックですよ。でも頑張って成功したときのやりがいはい大きいですね。

榎本先生：ただ私たちの大学は女子大なので、夜8時には終了して帰宅しないといけません。多くの実験をさせてあげたいけど、時間に制限もあるので、悩んだ結果、精製装置を導入することにしたのです。

— 先生がIsolera Spektraを導入されたきっかけを教えてくださいませんか。

榎本先生：最初は、マイクロウェーブ反応装置の導入を検討しているときにバイオタージの製品を紹介してもらったことがきっかけです。その時に、私はバイオタージの製品のスタイリッシュなデザインがとても印象的でした。

残念ながらマイクロウェーブは他社製品を導入したのですが、次に自動精製装置を紹介していただいたので、検討してみることにしたのです。やはり、デザインや外側のブルーが格好よくて(笑)。そこで一度デモ機を借りてみることにしてみました。

## | Spektraで気づいた、UV吸収の「谷間」

— お使いになってみていかがでしたか？

榎本先生：最初のデモの時は、実はそんなに触ってなかったのです。やはり難しそうなイメージだったし、学生たちもみんな怖がってしまっただけ。「自分が時間かけて作った大事な化合物を装置に入れて、ロストしたらどうしよう」なんて言って。

— 他社の装置もご検討されたと思いますが、最終的にIsolera Spektraに決めた理由はどういうところでしたか？

榎本先生：実はデモを2回して頂きました。1回目ではまだ他の装置と悩んでいました。そこで2回目のデモではSpektra機能を付けてデモすることをご提案して頂いたのです。

— 『全波長』で検出する機能ですね。

榎本先生：その時、今まで見落としていた化合物があることに気づきました。化合物にベンゼン環が入っているのでごく当然のように254nmでずっと見ていましたが、他の修飾基との相互作用なのか、254nmの吸収がほとんど無いと判明したのです。254nmはちょうどUV吸収の谷間だったんですね。TLCでチェックした際もUVで見えなかったはずですよ。

それに気づけたのは全波長で見ていたからわかったことで、これがなければずっと化合物ができていないと見落としていたと思います。ベンゼン環があるから、二重結合があるから、と思って見過ごしていたんですね。

— ベンゼン環があるのに254nmで検出できない化合物がある、といった現象自体、化学っておもしろいなと思いますね。

榎本先生：本当にそうですね。もしかしたら、とか少しは思っていたのですが、254nmの吸収がほとんどないのに、まさか全波長でこんなに吸収があるなんて。ちょっと予想外でした。

— 今回のように「見えなかったものが見えるようになる」という発見を、たくさんの方にしてほしいと思います。皆さんがせっかく合成していたのに見落とすっていうのは本当にもったいないですよ。



榎本先生：化学者としては一番避けたいですよ。だからこそ以前から紫外可視吸光度計で波長のピークを知らなきゃいけないと思っており、いつも装置を探してはいました。Isolera Spektraには精製装置なのにその機能が付いているのです。分取後は3次元(3D)で一度にスペクトルも見ることができると、喜びましたね！ 欲しかったものが全部付いているのですから(笑)。



同志社女子大学薬学部医療薬学科・  
医薬品製造化学研究室 榎本 光伯 特任助教



同志社女子大学薬学部医療薬学科・  
医薬品製造化学研究室 細野 友莉菜 特任助手

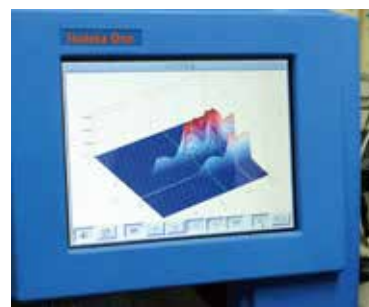


## ユーザーレポート「同志社女子大学」

細野先生：私もよく3Dで確認をしています。吸収のピークが254nmとは限らないと分かりましたので、3Dで各化合物のピークを確認するようにしています。ピークを3Dで一度に見られるのはとても便利です。

## 『λ-MAX(極大吸収波長)はどこにあるのか気にするようになりました』

榎本先生：学生たちも自分の化合物のλ-MAX(極大吸収波長)はどこにあるのか気にするようになりました。自分の研究に最適な条件はどこかな?と考えるようになりました。



全波長3Dスペクトル表示

学生たちがやった研究が必ずしも職業につながるとは限らないので、学生たちにとっては、こうやって問題を発見するプロセス、それを解決に導く過程を学ぶトレーニングの1つとして『研究』があると考えています。

操作性なども気に入っていますが、やはりこの全波長機能が決め手で導入することにしました。

一 全波長は『気づかなかったものに気づかせてくれる』機能ですよね。Isolera Spektraを導入されて、導入前と比べて良くなった点など具体的にはございますか?

榎本先生：今までかなり厳しい条件で分離していたので、この装置を使って分離できたときはうれしかったですね。工程数のある実験でも全体的に速く進むようになったと思います。

マニュアルを読まなくても感覚でいたい理解できるから(笑)、みんな「Isolera、使っていいですか?」って聞いてきますよ。

細野先生：画面のメッセージが全部日本語なので、学生たちでも使えますよね。もし英語で書いてあったらエラーの時など特にどう対応していいか学生はわからないかもしれません。

榎本先生：わかりやすく使いやすいし、スタイリッシュですね。それに、溶媒瓶が4本乗せられることも! 4ラインあるから当たり前ですが、結構これってパンフレットではわからない点ですね。

## 『研究者にしかできないことに時間と労力を費やしてほしい』

榎本先生：Isolera Spektraが入ってから、実験の進め方がガラッと変わりました。

体力と睡眠時間を使ってやっていた手カラム(マニュアルカラム)が、装置に乗せれば10分後にはそこに結果が出るのですからね。そりゃ使いますよね。

学会発表前には、テーブルを増やすために大急ぎで「1日反応5個!」とか、無理な事も言えるようになりました。昔なら無理でしたが、今では単離収率まで出せます。

細野先生：私たちの大学は夜遅くまで残って実験することが出来ないなので、短時間で処理してくれるIsolera Spektraは非常にありがたいですね。

卒業後はほとんどの学生が薬剤師として働くので、将来的にカラムを必要としない人も多いとは思いますが、今のうちに手カラムの経験を積むことも大切です。

特に『薬剤師国家試験』の出題範囲にも化合物の極性や分析方法の一つとしてカラムクロマトグラフィーなど関連分野が入っているので、大学で実験をしながら身につけてほしいと願っています。そうすると、Isolera Spektraを使う時もだいたいの設定の見当がつくようになりますしね。

榎本先生：経験を積んで、自分でも数多くカラムを経験していくと、そのときに別の選択肢としてIsolera Spektraという装置もある、という感じです。どちらが良いかというのではなく、臨機応変に使ってほしいですね。



## ユーザーレポート「同志社女子大学」

分ける作業って論文などには載らないし、フォーカスもされない部分で、たいしたことじゃないと思われがちなわりには、結構大変です。でも今は装置で精度良く分けることができます。

それなら、分けるときはIsolera Spektraに任せて、研究者は研究者にしかできない部分に力と時間を注いでほしい。そのためのツールですね。決してメインにはなり得ないけれど、どこでも誰とでもうまくやってくれる「名脇役」というかな。いい仕事をしてくれますよ(笑)。装置との付き合い方次第ですよ。

— 「名脇役」、そう言って頂けて光栄です。装置は脇役でメインは研究者ですからね。



## ユーザー同士のノウハウを共有できるサイトを

— Isolera Spektraのデメリットやバイオタージに対するご意見ご要望などありましたらお願いいたします。

榎本先生：バイオタージさんも「カラムの原理からIsoleraの上手い使い方1日セミナー」とかを開催してほしいですね。Isoleraは簡単なのでノウハウがなくても使えるわけですよ。「Isoleraだからできるちょっとしたワザ」があれば、みんな知りたいと思うのです。たとえばアミノ酸の分離とか、実はこうすれば効率良く短時間で出来るとか。個人的には、Isolera Spektraでキラル分取したいと考えているのですが。

あと、Isoleraで「リサイクル分取」が出来たらいいな、と思いますね。せっかくあれだけポンプ圧があるのに出来ないのはもったいないですよ。現在の装置でリサイクルする場合は、ヒトがピークを見て、捨てる・戻すという選択をしていますよね。次世代装置では、例えばそれをIsolera Daltonに接続して、「このMSピークだけをリサイクルで集める・これだけ持ってくる」という判断を、究極的にはIsolera自身がやってくれるといいですね。

— たしかにマスと絡めると、ピークが同定されやすくなって、分離できやすくなりますよね。

榎本先生：リサイクル分取でも、ピークで存在はわかってその正体がわからなかったのです。でも、Isolera DaltonならMSで見ているから大丈夫でしょう。問題はそれがジアステレオマーだった時に混乱する・・・ということですね(笑)

— 画期的ですね!開発の参考にさせていただきます。他にはご意見ございませんか?

榎本先生：たとえば、ユーザー同士が精製でわからない点を質問したり、別のユーザーが回答書き込みしてみるのもいいな、と思いますね。他社では既にありますよね。各ユーザーが持つ情報を、ユーザー同士でダイレクトに書き込んで解決できるといいですね。バイオタージさんって、私たち実験化学者の「コレがあつたらいいのに」というポイントをついてくれるのですよ!色々期待しています。

— ありがとうございます。弊社の英語サイトには似たようなサイトがあるのですが、日本でも同様なサイトを作っていきたいですね。たくさんのユーザーさんの持つ知識を活かしていきたいと思っています。

多くの貴重なご意見・ご提案はぜひとも有効に活用させていただきたいと存じます。本日はおそがしいところ長時間ありがとうございました。

〈インタビュー実施:2016年6月〉

## 導入製品

### フラッシュ自動精製装置 Isolera Spektra

[http://www.biotage.co.jp/isolera\\_top](http://www.biotage.co.jp/isolera_top)

精製に対するケミストの要望を最大限取り入れた、コンパクトな最新のフラッシュ精製システムです。Spektra (オプション)では、全波長スペクトルスキャンにより、ベースライン補正ができるだけでなく、より化合物認知を確実にし、取りこぼしなく化合物を回収します。

## 導入機関

### 同志社女子大学

<http://www.dwc.doshisha.ac.jp/>

同志社女子大学は1876年、京都の地に同志社の創設者・新島襄、妻・八重、アメリカ人宣教師A.J.スタークウェザーらによって設立されました。「キリスト教主義」「国際主義」「リベラル・アーツ」に基づく伝統と柔軟な変革の歴史を持ち、現在は京田辺、今出川の両キャンパスに6学部11学科1専攻科4研究科、約6,600名の学生が学ぶ女子総合大学となっています。

薬学部医療薬学科は、同大学の教育理念に基づいた「医療人としての薬剤師の養成」が教育目標です。基礎薬学分野と医療薬学分野の科目をバランスよく履修する一方、実習など実践的な授業も重視しています。薬学に関する英語能力の向上や海外研修などを通じて国際性豊かな医療人を育成します。

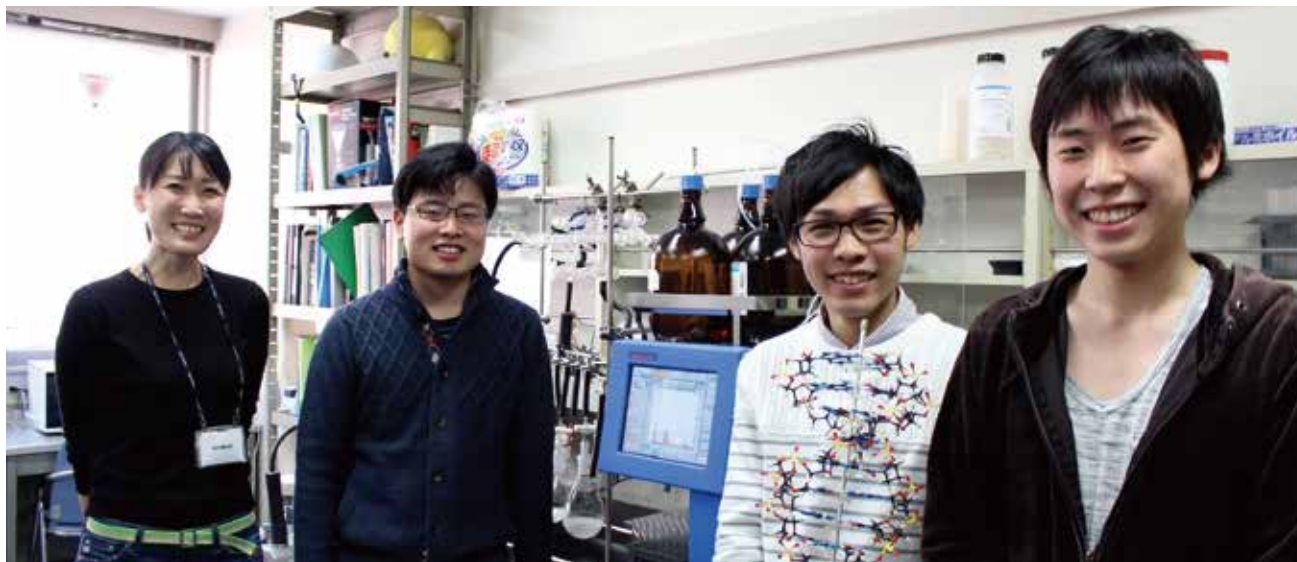


## 徳島大学薬学部医薬資源学講座生物有機化学研究室

## まぶしカラムにも対応。

## Isolera Spektraで大量精製時間を短縮

— Isolera Spektra をDNA, RNAの化学合成に活用—



徳島大学 大学院医歯薬学研究部・生物有機化学分野では核酸医薬品創製研究の中で、バイオタージのフラッシュ自動精製装置「Isolera Spektra」をご活用いただいています。核酸系化合物の有機合成独特の研究内容から、オートカラム装置導入のきっかけと装置選択の条件、導入後のご感想など、今回は同研究室の田良島典子助教と学生さん3名にお話をうかがいました。

— 最初に、ご研究内容についてご説明いただけますか。

田良島先生：私たちの研究室では、オリジナルの構造を持ったDNAやRNAを化学合成して、それを使って医薬品の創薬研究をするということが一番大きな研究の流れとなっています。大学ですので、実際に薬を作るところまではいきませんが。。。

多くの有機合成系の研究室では、なにか目的の化合物を決めて合成すると終了、となると思いますが、DNAやRNAの場合は、ヌクレオチドポリマーを構成するヌクレオシドユニットを、全合成のように何工程もかけて合成してきたところからメインの研究がスタートします。そこまでの大量の合成・精製の時間を少しでも加速させたいという気持ちから、オートカラムシステムに興味を持ち、導入を検討するようになりました。

— 実際、装置を導入する前はどのくらい時間がかかっていたのでしょうか。

田良島先生：正確な時間は計っていません。ですが、研究室に配属される学部3年生後期からおよそ修士2年の夏までの研究期間がヌクレオシドユニットの有機合成に費やされるということも多くあるので、学生たちはその間ずっとカラムに追われてしまうという状況にはあると思います。

太田さん：はい、そのとおりです(笑)。

田良島先生：ヌクレオシド合成の場合、基本的にはすべてのオープンカラムクロマトグラフィーを順相系で実施しています。ただし、核酸系化合物の場合、ほとんどのカラムはクロロホルムとメタノールの系で行うことになります。



太田さん：ヌクレオシド系化合物は基本的に極性の高い化合物なのでクロロホルム-メタノール系の溶媒でオープンカラムクロマトグラフィーを行うことが多く、化合物をシリカゲルなどに吸着させた“まぶし”を作ってからカラムを行うというパターンですね。

## 決め手は「まぶし」ができること — 多彩なサンプルチャージが 魅力的なSNAPカラム

— なるほど。まぶしカラムをしておられるんですね。ということは、基本的に移動相より極性の高い溶媒で溶かしているわけですよね。どのようなものをお使いでしょうか？

田良島先生：クロロホルムとメタノールの混合溶媒か...ひどい時にはメタノール溶液だけということもありますね。何故か本来の極性なら溶けるはずなのに、ヘキサン-酢酸エチルの系でカラムを行えるような場合でも、ヌクレオシド系化合物は析出してしまふことも多いです。

よほど不安定でなければ、第一選択は「まぶし」になりがちです。4年生ぐらいだと、たまに「まぶしカラムしか知らない」、何てことを言い出す学生がいます(笑)。不安定な化合物をカラム精製操作の途中で分解させてしまい、後から話を聞くと、「どうしてそんなものをまぶすの!」って驚いてしまうこともあります。

太田さん：むしろ、まぶししかやってませんよ(笑)

— なるほど、それほどまぶしを多用されているんですね。そのようなご研究の中でIsolera Spektraを使用されたきっかけを教えてくださいませんか。

田良島先生：オートカラムを入れようと決めてから、各社の製品を検討させて頂きました。実は導入する2年ほど前に一度、他社の製品をデモしたことがありました。ですが「これはダメだ」という結論でした。

分離能の面で期待したほどでなかったということもありますが、“まぶし”を多用する我々のスタイルに対して相性が良くない(効率的でない)と感じたからです。

私たちが各社の製品を検討する上で、最も重要視していたことは「まぶしをどこに入れるか」という点でした。やはり私たちの研究室ではそれができないと厳しいですね。

それから2年ほど経って、やっぱり諦められなくて...再び探はじめました(笑)。

そのときに、代理店さんからバイオタージさんの製品を紹介していただきました。見ると「このカラム、蓋が開くよ! まぶしができるよ!」って気づいたのです。あれは衝撃でした(笑)。

結局、“まぶし”を多用する我々のスタイルに対して、バイオタージさんの製品は非常に相性が良かった訳です。Isoleraを選んだのはこれが決め手でした。

今は変則的にZIPカラムに空のカラムを付けて使っていますが、こういう手法のことも考慮された装置であれば、私たちの研究室でも十分使えると思って導入を決めました。

— SNAPカラムのことですね。あのカラムは2008年発売ですが、既にまぶしの概念がありましたね。見つけて頂けて本当に感謝いたします(笑)。

## ヌクレオシドユニット4種類の合成は 合計で約50工程。Isolera導入で時間短縮

— 大量スケールでの合成反応—精製を繰り返しておられるわけですが、1反応はどのくらいの時間がかかるものでしょうか？

田良島先生：1反応あたり数時間ですね。1反応自体は短いのですが、私たちの研究室では、DNAやRNAをベースとした研究のスタートライ

に立つためにヌクレオシドユニットを揃えるまで何工程あるかな？ 50工程も無いと思いますけど…。

太田さん：えっと、A(アデノシン)、G(グアノシン)、C(シチジン)、U(ウリジン)の4種類を揃える必要があるの、やっぱり合計で50工程近くなりますね(笑)。

— えっ、50工程ですか？ 通常のオープンカラムで1反応2~3時間として、それだけ繰り返すとすると…、ちょっとそれは大変な時間ですよ！



田良島先生：そうですね。もちろん合成ルートの検討を含みながら実験を進めていきますし、合成したヌクレオシドユニットを使ってDNAやRNA合成を行うためにはそれなりの量的供給が必要となります。なので、カラム精製に要する時間は結構多いかもしれません。それだけの工程を繰り返して、ようやく出発原料が揃うという感じでしょうか。この過程でのカラム精製時間はバカにならないですよ。

核酸A, G, C, Uの4種類は、似たような反応で似たような精製物を得るだけでも、全然違う「顔」なので4種類別々の作業を必要とします。今はIsoleraを使うのでかなり時間短縮できています。

— 学生のみなさんは、Isoleraを使ってみて良かった点などはございましたか？

和田さん：以前は、夜22時頃からオープンカラムを始めると溶媒留去にも時間を要するため、全部終わって片付けて時計を見ると、既に日付が変わって午前2時とか…、ありましたねえ(笑)。今は夜遅くなくても時間を気にせずにカラムかけられるのが良いですね。

井形さん：機械を使うようになって、「もう帰らないといけないから(カラムはやめとこう)」とか「今日はもう遅いから明日にしよう」というのがなくなりましたね。すぐに終わっちゃいますから(笑)。

— なるほど、以前は数時間かかる作業だから夜遅く始めると大変なことになったわけですね。今なら数分で終わりますね。

田良島先生：夜中に実験をする学生は何かしらのミスをすることが多いのですが、機械は常に正確にやってくれるから良いですね(笑)。

## Spektraで2種類のUV検出、全吸収を3Dチャートで必ず確認

— 今回、Spektraを付けさせて頂きましたが、精製の作業時に使ってみて便利になったと感じる点などはございますか？

田良島先生：はい、UVが2つ検出できる点ですね。また、全吸収が同時に見られるのはありがたいです。ピークが出ているときにその化合物の全吸収が同時に出ている、いわゆるPDAシステムは核酸化学の研究者にとって、非常にうれしいものです。

核酸系化合物の場合、保護基の種類にもよりますが、得られた化合物のUVスペクトルを見て、「目的化合物のピークはこれだろう」というように結構参考にしています。正確な構造確認が出来るわけではありませんけどね。

核酸化学の研究者はHPLC分析などでもPDAでの解析結果を参考にしている習慣がついているので、3Dチャートを必ず見て怪しくないかどうかをチェックしていますね。

もちろん学生たちには、最初は自分の手を動かしてオープンカラムをやってもらっています。



私たちの研究室の南川典昭教授は当初、学生がオートカラムシステムを使うことには抵抗感があったようです。やはり教育的かどうかという点では、判断が分かれるように思います。

でも、私達の意見を尊重して装置の導入を決めてくれたのは南川教授なので、研究のスピードアップを通して恩返しをしなければと思っています。

オートカラムを上手に使う学生は本当に仕事を早く進めますね。今後どんどん進めて行けたら、と思います。量的供給の段階に入るとスピードが重要なので、上手に使って加速できるようにね。

— 学生さんたちは使ってみていかがですか？



太田さん：どの極性でどの化合物がどれだけ溶出したかという精製結果をUSBに保存できるので、すごく便利です。結果を見て、次の実験時の改善に役立てることができます。スケールアップも計算しやすいです。

## 大量合成に活用したい。第3溶媒添加専用ラインの追加も期待

— Isolera Spektraについてデメリットやご意見、ご要望などがございましたら是非お願いいたします。

田良島先生：DNAやRNA合成の原料となるヌクレオシドユニット(ヌクレオシドホスホロアミダイト誘導体)を合成するために、ジメトキシトリチル基をかけるのですが、この際のカラム精製ではピリジンとカトリエチルアミンを1%添加することを選択するケースも多くあります。これを自動で混合出来る今のシステムも良いのですが、そのための専用ラインが最初からもう1本あればと思っています。

各ラインにヘキサン、酢酸エチル、クロロホルムおよびメタノールをセットした上で、さらに添加溶媒を自動で何%混ぜるといった専用ラインが欲しいです。

— なるほど、第3溶媒添加の専用ラインのことですね、参考にさせていただきます。では最後に、今後のご研究プランなどがございましたら教えてくださいいただけますか。

田良島先生：まず、Isoleraを導入して、一番やりたいけどまだ実験のタイミングが合わなくて実現していないことがあるのです。それは1年間で数回、大量合成をするシーズンがあって、その時期になるとオープンカラムのために実験台の横に一斗缶を置きたくなるようなペースで溶媒を使ったのですが、是非ともそういう部分にIsoleraを活用したいですね。大きなカラムをつけて、機械でパッと済ませたいと思います。溶媒も少なく済みますからね。

いわゆるヌクレオシドユニットA、G、C、Uの4種に分かれる前の共通合成段階は、さらに4倍スケールで合成を行います。その先の合成ルート検討に苦戦して化合物を消費してしまった場合、また一から再合成です。

DNAやRNA合成の原料となるヌクレオシドユニット(ヌクレオシドホスホロアミダイト誘導体)の合成もD-リボースなどの出発原料から合成を繰り返して作り上げていきます。そこまでやって、ようやくDNA・RNAを基盤とした核酸創薬研究の下準備ができた段階です。これではまだ学会や論文発表できるものではありませんし、皆それぞれ、そこから先の研究テーマがあります。時間と手間隙がかかるし、まさに体力勝負です(笑)



太田さん：大量合成をやるときは、それだけで1日が終わる感じです。

田良島先生：今後の研究課題では、最近のこの分野の風潮として時間のかかる“有機合成”から離れる傾向にありますが、私はもっとやり続けたいと考えています。

ここにいる学生たちは先日初めて学会に行って、自分たちは長い合成ルートを課題にしすぎている、と感じたかもしれません。

でも南川教授も私も、オートカラムシステムを上手く使ってもらい、彼らの有機合成実験をもっともっと増やしたいと考えています(笑)。

学生一同：(えー、そんな・・・)

— 貴重なご意見ありがとうございます。本日はお忙しいところ、皆様どうもありがとうございました。

〈インタビュー実施：2016年11月8日〉

導入製品



### フラッシュ自動精製装置 Isolera Spektra

URL: [http://www.biotage.co.jp/isolera\\_top](http://www.biotage.co.jp/isolera_top)

精製に対するケミストの要望を最大限取り入れた、コンパクトな最新のフラッシュ精製システムです。Spektra (オプション) では、全波長スペクトルスキャンにより、ベースライン補正ができるだけでなく、より化合物認知を確実に、取りこぼしなく化合物を回収します。

導入機関

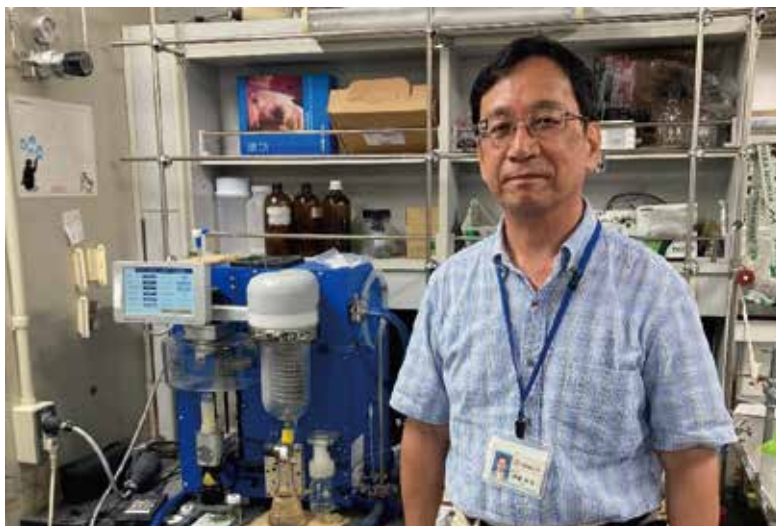
### 国立大学法人 徳島大学

URL: <http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/>

徳島大学は、明治期の官営専門学校合併から徳島医科大学を経て、1949年に国立大学徳島大学として開設されました。現在は6学部と大学院と付属病院など専門研究施設を持ち、四国産学官連携にも力を注ぎます。薬学部は、1922年日本薬学界の開祖・長井長義博士が徳島工業学校応用化学科・製薬化学部を設立したことが起源となります。現在、薬学科・創製薬科学科から成り、薬の専門家として医療に深く関わる使命感と倫理観を持ち、福祉と健康に貢献する人材育成を目指します。



## 岐阜薬科大学 合成薬品製造学研究室 伊藤先生 V-10 Touchの導入で連続した 合成ワークフローの自動化を実現



岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室では、反応デバイスの開発やロボットを利用したヒトと環境にやさしいものづくりに取り組まれています。今回は、高速エバポレーション装置V-10 Touchを導入して協働ロボットと連携して合成ワークフローの自動化を実現されたということで、伊藤先生にお話を伺いました。

—このような合成ワークフローの自動化を実現した背景について教えてください。

**伊藤先生:**光反応の研究をずっと行って、その関係でフロー反応にも携わっています。通常、光反応をフラスコで行うと反応容器中を光が透過する間にエネルギーが減衰してしまうという課題があります。そのため光エネルギーが減衰しないような合成装置が必要ですが、これにはガラス製の薄い板やチューブを利用したフローリアクターが適切であることは誰もが認めるところです。問題は、それら反応後のクエンチや抽出、溶媒除去などの後処理をどうするかです。これまでは、反応そのものをフローで行っても、後処理はバッチ方式というのが普通でした。これを、最初の合成から後処理までフローで連続生産できないかと考えておりました。

そのような中で、AMEDのプロジェクトに採択されたこともあり、兼ねてから実現したいと考えていた連続生産システムの開発が大きく前進しました。大学のラボで運用できる予算やスペースは企業よりも制約が多いため、できることは限られますが、合成装置開発の知見を活かし、実現できる方法を模索しました。

色々検討した結果、高速エバポレーション装置V-10 Touchを溶媒置換装置として次の工程への橋渡しとして活用することで、2段階の合成ワークフローの自動化を実現することができました。その成果として、下記論文を発表しました。

発表論文

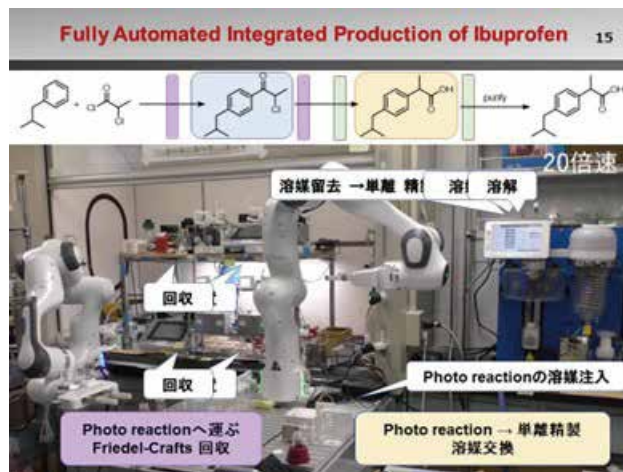
Development of a fully automated continuous, integrated production system for all reaction processes of ibuprofen  
<https://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2023/RE/D3RE00045A>

### V-10 Touchはカメラやセンサーなしでロボットと連携可能

—ロボットはV-10 Touchとどのように連携しているのでしょうか？

**伊藤先生:**協働ロボットはFranka Emika社製で、日本代理店の株式会社リョーサン (<https://www.ryosan.co.jp/>) を経て購入しました。この協働ロボットは、カメラやセンサーを使って連動しているわけではありません。座標軸と時間をプログラミングして動かしています。

V-10 Touchはタッチパネル上の簡単なボタン操作で運転可能なと、運転が完了したらターゲットが所定の位置に必ず戻るので、協働ロボットとの相性が良いです。合成が終わり液液抽出等で回収された液がバイアル(リザーバー)に溜まったら、ロボットがそのバイアルをV-10のバイアルステージまで搬送します。その後タッチパネルを操作し、濃縮や溶媒交換を行います。プログラミングされた時間が経過すると、ステージからバイアルをロボットが取り出し、次の指定の場所にバイアルを搬送します(下記動画参照)。



<https://vimeo.com/860046378/78e5888579?>

## 溶媒交換機能が自動化システムで大活躍

— 遠心濃縮も濃縮方法としてありますが、この自動化システムを考えるとときに検討しなかったのでしょうか？

**伊藤先生:** 3つの問題から遠心タイプは検討しませんでした。まず一つは、場所の問題です。遠心濃縮装置は大きなスペースを要します。現状、これを置くスペースはありません。二つ目は、高沸点溶媒を含め、あらゆる溶媒を速く濃縮できるという点です。三つ目は、溶媒交換機能です。この機能は、複数の反応による連続生産システムを構築する上で欠かせないものです。これらの理由から、V-10 Touchには大変満足しており、不満はないです。強いて言うなら、価格が大学個人の研究室で購入するには高く大変というぐらいでしょうか(笑)。

— 自動化との相性の良さを解説いただきありがとうございます。バイオタージへのコメントがありましたらお願いします。



**伊藤先生:** 担当の営業の方によくしていただいています。別件で大学に来られた際にも必ず声をかけていただいております。本当にありがたいです。先日もちょうど困っていた時に、「何かお困りごとないですか」と声をかけていただき、助けていただきました。今後とも宜しくお願い致します。

— 今後もバイオタージをよろしく願います。本日はお忙しい中ありがとうございました。

<インタビュー実施:2023年8月29日>

### 導入製品

高速エバポレーションシステム  
Biotage® V-10 Touch  
[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/evaporation/v10\\_top/](https://www.biotage.co.jp/products_top/evaporation/v10_top/)

### 導入機関

岐阜薬科大学  
URL: <http://www.gifu-pu.ac.jp/>

## UBE株式会社（旧：宇部興産株式会社）

V-10 Touch導入で、DMFを使った  
サイズ排除クロマトグラフィーも  
精製の選択肢になった

## —運用次第で用途が広がり、社内で高評価を獲得!後処理の効率化に活用も—

UBE株式会社（旧：宇部興産株式会社）医薬事業部 医薬研究所 創薬合成グループでは、医薬品の候補となる化合物の創出に取り組んでいます。ターゲット化合物が多様化するため、精製も様々なテクニックを駆使して行う必要があります。例えば、溶解性が低い化合物の精製も、バイオタージの超高速エバポレーションシステム「V-10 Touch」の濃縮機能を活用することで、容易に実施できるようになりました。今回は、装置を導入いただいた主席研究員の島秀好さん、研究スタッフの飯田さんと持宝（じほう）さんにお話をうかがいました。

—取り組まれている業務やテーマについて教えていただけますか。

島さん：UBE株式会社は創業125年を迎え、2022年4月1日に宇部興産株式会社から名称変更し、化学事業の会社として歩み始めました。その中で創薬合成グループは旧社名時代より医薬品の候補となる化合物の創出を使命としています。周知のとおり一つの候補化合物を生み出すまでには多品種少量の合成ワークフローが欠かせません。

合成ワークフローの中で半分の時間を占めるのが精製と言われますが、化合物が多様化しているので、精製も従来の順相、逆相だけでは対応が難しく、さらに多くの時間と手間が必要になるケースも増えています。分離度だけでなく、溶媒へのサンプルの溶解が難しいケースもあります。そこで、グループ内に難しい精製を専門に行うチームを2018年に立ち上げました。現在は、私と飯田と持宝の3名で難易度の高い精製に取り組んでいます。



—合成ワークフローの中でも精製が半分とは驚きです。創薬の化合物も多様化していますので、難易度の高い精製を専門にされているということですね。これから精製は合成の中でもどんどんウェイトを占めていきそうですね。

島さん：そうですね。質とスピードの両立を実現するには精製がボトルネックです。合成の数も大事なのですが、せっかく化合物を合成しても純度を担保しないと生物評価に供せません。合成者が精製しようとして上手くいかなかったサンプルの精製を担うのが私たちチームの役割で、精製の効率化を行うことで、現在は合成全体の効率化が進んできているところです。

## V-10 Touchの導入で難溶性化合物の精製の選択肢が増えた

—一度うまくいかなかった精製や不溶サンプルはどのように精製をされているのですか？

島さん：アルコール系に溶けるものはSFC（超臨界流体クロマトグラフィー）を使ったり、溶けにくいものはサイズ排除クロマトグラフィーを行ったりします。多くの溶媒に難溶性のサンプルであってもDMFには溶けるということがよくあり、サイズ排除クロマトグラフィーはDMFが移動相に使えるのでありがたい手法です。一方、沸点の高いDMFは従来の手法ではフラクション濃縮に時間がかかるのがデメリットでしたが、V-10 Touchのおかげで気兼ねなくDMFを使えるようになりました。

—V-10 Touchを導入される前はどのように濃縮されていましたか？

飯田さん：エバポレーターで濃縮していたのですが、少量では問題なくても量が増えると時間がかかっていましたね。

持宝さん：精製で用いる溶媒は混合溶媒のことが多いので、突沸によるコンタミリスクもエバポレーターにはあります。学生時代から使っている馴染みのツールなので手軽に使えるのですが、突沸しないように見張ってコントロールしていました。

凍結乾燥や窒素吹付という方法も行っていますが、どれも時間がかかってしまうのがネックですね。凍結乾燥は水リッチだと手離れ良く便利です。でも私たちは様々な溶媒を扱うので、溶媒に制限がある凍結乾燥や窒素吹付は使いにくいところがあります。

飯田さん：窒素吹付も1mLぐらいなら早く留去できるのですが、5mLぐらいだと時間がかかり、気化熱でどんどん気化しにくくなりますね。気化熱に対抗するために加熱しすぎると純度が低下する化合物もありますし、一度に複数サンプルを濃縮できるのは、凍結乾燥か遠心濃縮ぐらいでした。

持宝さん：最初に代理店の方からV-10 Touchを紹介されたときは、少量多品種の濃縮ができるというので興味を持ちました。V-10 Touchを紹介される前は、少量多品種の濃縮がボトルネックだったことが課題とすら気が付いていなかったのですが、紹介を受けて、溶媒の種類を問わず、少量多種のサンプルを同時かつ自動で濃縮してくれる装置があれば効率化できることに気がきました。



SFCとV-10を隣接して効率化



## 導入の決め手は、デモ期間にグループの合成者が積極的に活用し、高い評価が得られたこと。操作性◎高沸点溶媒◎手離れ◎

—おそらく他の濃縮装置も検討されたと思うのですが、V-10 Touchを導入した決め手となったポイントは何でしょうか？

島さん：デモ期間中に創薬合成グループの合成者にも使ってもらい、導入すべきと高評価だったことが大きいですね。デモではカローセルのない標準タイプだったのですが、カローセルを付けたら効率化することは間違いないという感触を自分のチームだけでなく、合成者とも共有できたので、導入後の運用も期待できると感じました。使用感が良かったという声も多かったです。他社製品も検討したのですが、高沸点溶媒を早く留去できて、手離れ良く多検体で濃縮できるのはV-10 Touchしかなかったです。



飯田さん：実際に使ってみて、少量を濃縮するのに本当にちょうどいい装置と思いました。沸点が離れている混合溶媒をエバポレーターで濃縮することが多いのですが、エバポレーターだと自動運転がうまくいかず、突沸しないように注意が必要でしたが、V-10 Touchだと突沸のリスクがなく、完全にお任せで自動運転できる点はとてもいいですね。

持宝さん：大量になるとエバポレーターになるのですが、少量多品種の濃縮の選択肢が凍結乾燥以外にもあるということはとても大きいです。多検体濃縮となると遠心濃縮装置も候補に挙がるのですが、濃縮中にコンタミするリスクもあり、時間もかかるので、V-10 Touchはその点もクリアできるので良かったです。

—実際にカローセル付きのV-10 Touchが導入されてからの評価はいかがですか？



【酸溶媒使用／未使用】札で使用状態を見える化

飯田さん：何気なく扱っていたエバポレーターは、実は工程数が多いと気がつきました。フラスコやトラップ、ジョイントの付け外し、濃縮中のモニタリング、操作、突沸した時はさらに回収や洗浄作業が加わります。V-10 Touchを使うと、カローセルに飛ばしたいサンプルを置いて、ボタンを押したら、自動で全部終わっているというのはとても楽ですね。

持宝さん：濃縮形態がバイアルなので、濃縮後の洗いこみ操作がしやすいのもいいですね。あとは、DMFを使ったサイズ排除クロマトグラフィーでは、フラクションを40℃程で早く留去できるのはありがたいです。DMFは、凍結乾燥はできないし、エバポレーター濃縮では60℃程度の加熱と長時間を要しその条件では純度が下がる化合物もあるので。

ユニークな使い方としては、ファイナライズの時間設定を0秒にすれば、あえて少量の液を残すことができますので、溶液の濃度を上げることができます。例えば、溶媒量を減らして次の工程にそのまま使いたい時や、微量成分の濃度を上げて分析する用途にも使えます。

飯田さん：保護手袋をつけたままタッチパネル操作ができる点も高評価です。

## 回転機構のある装置はトラブル防止が大事!サービスパックも安心材料だった

—V-10 Touchの良さを存分に引き出して運用されているのですね。常日頃から装置運用にも気を使っているとお聞きました。

島さん：そうですね。トラブルはできるだけ避けたいので、外部ポンプは本当に高沸点溶媒を濃縮するときしか使っていません。外部ポンプを使わず内部ポンプで濃縮する場合は、ポンプそのもののスイッチを切るのと、プログラムでもオフになっていることを確認して使っています。

トラブルと言えば、サービスパックも付けることができるので、安心して装置を運用することができます。回転機構の付いた装置は、故障するとその間装置は止まり修理も高額なので大変です。大事になる前にトラブルを予防するという面でもサービスパックは必要なものと考えています。連絡してからの対応も早いので、助かっています。

—では反対に気になる点や今後の研究のご予定などをお聞かせください。

持宝さん：分取装置の最大フラクションが25mLなので、その容量を濃縮できるバイアルがあるとありがたいですね。現在12mLがV-10 Touchで濃縮できる最大量ですので、分取フラクションを2回に分けて濃縮することも多いです。

飯田さん：日本語の表記もあるとなお助かります。また、水溶液を多数留去すると氷が冷却コンデンサーに付着して冷却効率が悪くなるので、濃縮後にデフロスト機能で氷を溶かしてから次の濃縮をしています。時間のロスになります。もし、濃縮中にコンデンサーに氷が付着しないような対策が可能なら大変助かります。

持宝さん：それから、カローセルごとにメソッド設定ができるといいですね。

—リキッドハンドラーをオプションに付けるとバイアルごとにメソッドを設定することは可能なのですが、確かにカローセルだけですと最初に設定したメソッドで自動運転になりますね。

島さん：様々な人が自分に合った用途で使えるので、実装されると本当にありがたい装置ですね。今後の展望としては、合成ワークフローの効率化をこれからも目指していきたいと思っています。反応だけでなく、後処理と精製をセットでいかに早くするかが大事です。そして、特殊技能者だけでなく、研究者全員が対応できる仕組み化を今後も進めていきたいと思っています。

—貴重なご意見、ご提案、誠にありがとうございました。今後ともよろしく願いいたします。本日はお忙しい中ありがとうございました。

<インタビュー実施:2022年6月22日>

導入製品

### 高速エバポレーションシステム Biotage® V-10 Touch



[https://www.biotage.co.jp/products\\_top/evaporation/v10\\_top/](https://www.biotage.co.jp/products_top/evaporation/v10_top/)

導入機関

### UBE株式会社 <https://www.ube.co.jp/>



UBEは化学を中心に事業を行っています。国内の工場は、宇部工場のほかに千葉、堺。海外ではスペイン、タイにカプロラクタムやナイロン樹脂、ファインケミカルなどの生産拠点を設け、グローバル市場においても事業展開をしています。





# 化学の最適な ソリューションを 提供するパートナー

## バイオタージ・ジャパン株式会社

本 社 : 〒136-0071 東京都江東区亀戸1-14-4, 6F  
TEL 03-5627-3123 FAX 03-5627-3121

西日本営業所: 〒532-0003 大阪市淀川区宮原5-1-28, 4F  
TEL 06-6397-8180 FAX 06-6397-8170

URL : <http://www.biotage.co.jp/>  
E-mail : [Japan\\_info@biotage.com](mailto:Japan_info@biotage.com)

Part Number: WP-Mkt240621\_OSK

