

ガンの化学と工業

稲 木 良 昭*

はじめに

ガンは死亡率が極めて高く、数多くの病気のなかで最も恐れられているが、年々その患者は増加しており、医学だけでなくさらに生物学、薬学、化学など広範囲の関連する科学において、国際的にその研究解明が行われている。近年のめざましい研究の進歩のうちで、発ガン性化学物質を中心とする研究は最もめざましいものの一つであり、発ガン機構などが化学的に明らかになりつつある。このような発ガンに関連する化学反応を有効に工業的に利用できないものであろうか。ここでは、発ガン要因の一つである紫外線による核酸の反応を工業的レベルで応用する可能性について述べてみる。

核酸の光化学反応

核酸 (DNA) は生命の基本物質であり遺伝情報の伝達にあずかるもので、核酸塩基、糖、リン酸エステルからなる高分子である。化学物質や放射線などにより生じた DNA の損傷がガンの発生の原因となるとされているが、生体にはこのような DNA に生じた損傷を修復する機能が備わっているので、すべてが発病するわけではない。

殺菌灯は紫外線を出す、その殺菌作用は紫外線照射により DNA 中の核酸塩基であるチミン塩基 (T) が図 1 のように、フォトダイマー (T $\diamond$ T) を形成するためであることが明らかとなってきた。フォトダイマーの生成は可逆的であり、長波長 (280 nm) の紫外線を照射するとダイマーを生成し、短波長 (239 nm) の紫外線を照射するとダイマーは大部分チミンへ

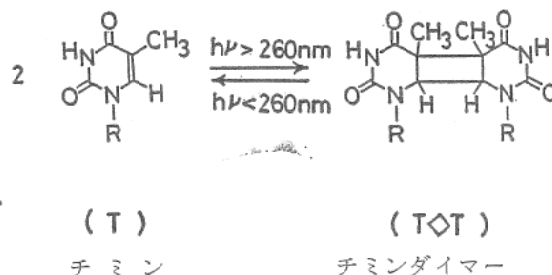


図1 チミンの光反応

もどる。もし 280 nm と 239 nm を交互に照射するとチミン $\rightleftharpoons$ ダイマーの変化が可逆的に起こり、それにともなって生物活性の不活性化と回復が平行して起こることが認められている。

生体内の化学反応は、たとえば酵素反応のように高活性、高選択性であることから、化学者はその反応を模倣したり利用したりする動きがさかんであるが、発ガンと関係するチミンの光化学反応も工業的に利用が可能であると考えられる。

感光性高分子

現代の高度情報化社会とコンピュータ社会をもたらししたものとして見逃せないのは、感光性高分子の発展である。感光性高分子は感光性樹脂ともいわれ、文字どおり光に感ずる性質をもつ高分子であるが、光を吸収することによりその性質が一変し、たとえば溶剤への溶解性が変化したり、不溶化または可溶化したり、電気伝導性があらわれたりする。

感光性樹脂としては、光により硬化するフォトレジストが多いが、フォトレジストは印刷工業における製版材料の製造、精密部品加工、紫外線塗料から、プリント配線、集積回路 (IC)、LSI、超 LSI の製造へと広く利用されている。フォトレジストにはネガ型 (光不溶化型) とポジ型 (光可溶化型) の二種があり、図 2 は例と

*稲木良昭 (INAKI Yoshiaki), 大阪大学, 工学部応用精密化学, 機能高分子講座, 講師, 理学博士, 高分子合成

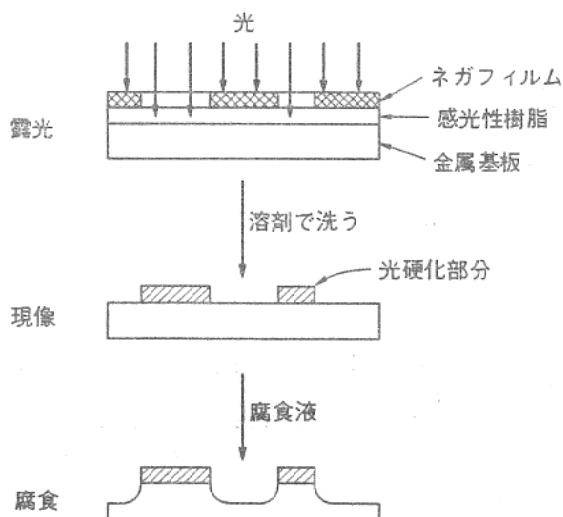


図2 写真凸版製版法の原理

して、ネガ型感光性樹脂を用いた写真凸版製版の製造原理を示した。紫外線照射によるチミンフォトダイマーの生成を、このようなフォトレジストの分野に応用することができる。

チミンを含む感光性高分子

DNA にはアデニン (A)，チミン (T)，グアニン (G)，シトシン (C) の四種の核酸塩基が含まれ，AとT，GとCとが塩基対を形成することによって遺伝情報を伝達している (図3)。このなかで，フォトダイマーを生成するのはチミン，シトシンのピリミジン塩基で

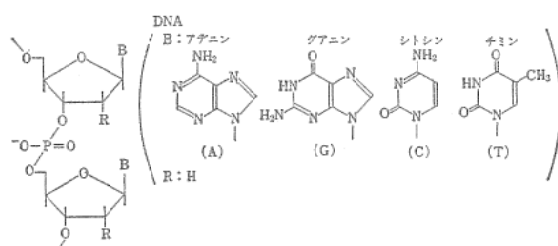


図3 DNAと四種の核酸塩基

ある。チミンはたとえば図4のように高分子に導入することができ，感光性高分子として利用できる。紫外線照射すると当然ながら図のように高分子鎖に沿ったダイマー形成も起こるが，ダイマーが高分子鎖間で起これば橋かけ反応となり高分子は不溶化するので，光の当たらなかった部分とは性質が異なってくる。

IC，LSI の製作には 2～3 μm の解像度を

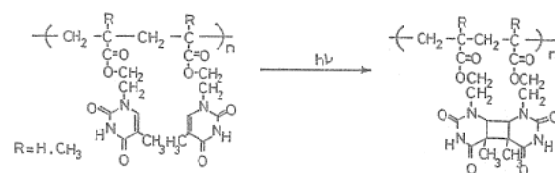


図4 チミンを含む高分子とその光反応

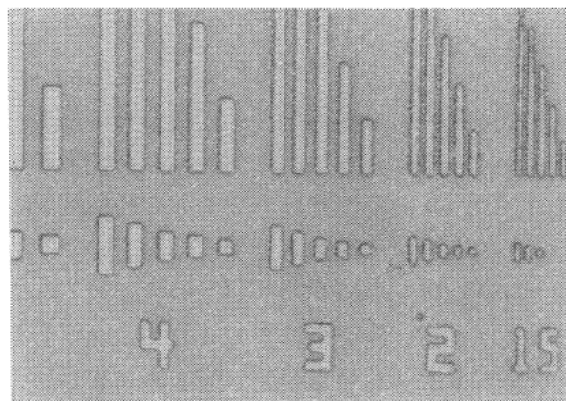


図5 チミンを含むフォトレジストのパターン (数字の単位は μm)

もったフォトレジストが必要であるが，LSI の集積度を高めた超 LSI (VLSI) を製作するためには，1 μm 以下 (サブミクロン) の解像度が要求される。現在，ピリミジン塩基を含んだフォトレジストでは，1～2 μm の解像度が得られている。図5はチミンを含むフォトレジストの解像度を調べるためのパターンを示してある。チミンを含む高分子をシリコン・ウエハに塗布し，紫外線照射，現像などの処理をしたもので，2 μm の線は明瞭に読みとれる。

光可逆性感光性高分子

生物活性のある DNA に長波長，短波長の紫外線を交互に照射すると，それと平行して活性がなくなったり，回復したりすることをさきに述べた。これはチミンがダイマーを形成したり，またもとのチミンへ戻ったりするためであるが，このようなチミンダイマーの光可逆性を利用した光可逆性フォトレジストも可能である。

一分子中に二個のチミンをもった化合物に長波長の紫外線を照射するとチミンダイマーが生成し，その結果高分子ができることになる。

こんどは短波長の紫外線を当てると，さきは

ど生成した高分子は解裂して元の化合物にもどってしまう。この反応を図6に模式的に示してある。一般にフォトレジストは使用後、はがす必要があるが、光硬化した場合には困難な場合が多く、光可逆性フォトレジストは溶剤で容易に取り去ることができるという利点がある。

また、光重合した高分子をポジ型のレジストとして利用することができることは勿論である。

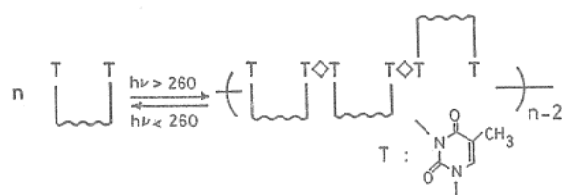


図6 チミンを含む光可逆性フォトレジスト

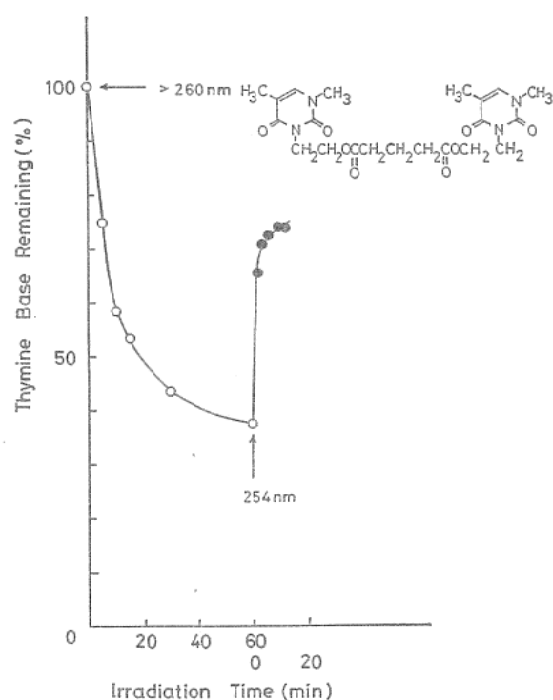


図7 光可逆性フォトレジストの長波長(>260nm)照射と短波長(254nm)照射

図7は、光可逆性フォトレジストの一例を示したものであるが、光照射によりチミンダイマーが生成していることはその吸光度が減少することからわかり、また短波長光の照射によりチミンダイマーが解裂してチミンが再生していることは、吸光度が再び高くなることによりわかる。

分子構造の固定化

チミンダイマーが、図4のように高分子鎖に沿って形成されると硬化しないのでフォトレジストにはならないが、別の面での応用が考えられる。タンパク質やDNAは水溶液中でヘリックス構造をとるが、図8のようにランダムコイルとヘリックスとの間には平衡関係がある。

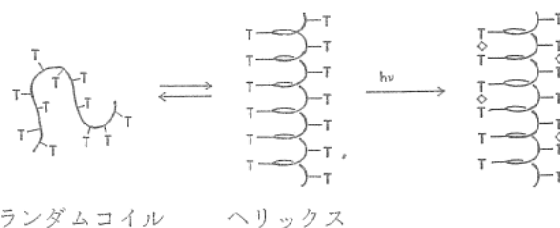


図8 ランダムコイル、ヘリックス平衡とヘリックスの光固定化

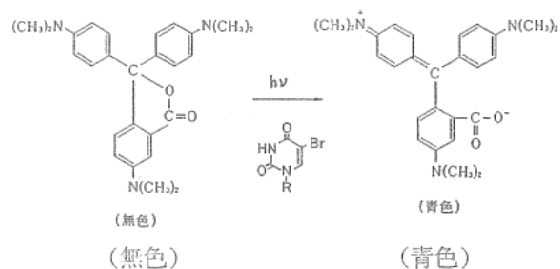


図9 ピリミジン塩基を用いたクリスタルバイオレットの光発色反応

て、温度や pH の影響を受けやすい。チミンが導入されたポリアミノ酸(合成タンパク質)もやはりヘリックスとランダムコイルとの平衡があるが、ここに紫外線を照射すると構造はヘリックス状態に固定化されてしまう。これはダイマーを形成するチミン間の距離の関係から、ヘリックス状態にある方が反応が早く、しかも高分子鎖に沿ったチミン間の反応ではなく、ヘリックス間で反応が起こり、その結果ヘリックス構造が固定化することになる。このようなヘリックス構造はもはや温度や pH によってランダム状態に変化することはなく安定に保たれているので、各種の利用が期待されている。

感光性情報記録材料

これまで核酸塩基の光反応について述べてきたが、発ガン性化学物質として知られているものはいずれも核酸塩基と化学反応を起こすもの

であるか、少なくとも核酸と何らかの相互作用のあるものである。色素やその類似化合物のなかには、突然変異を起こすものや発ガン性を疑われているものが多いが、いずれも核酸との相互作用が知られている。このような色素と核酸塩基を組合せた感光性記録材料の設計も可能である。

青色色素の一つであるクリスタルバイオレットの還元体であるロイコクリスタルバイオレットは無色であり、酸化により着色する。この酸化着色反応は、ピリミジン誘導体の存在で光照射すると進行することが見出され、感光性情報記録材料への応用が期待されている(図9)。

おわりに

核酸塩基の化学反応、光化学反応、相互作用などはいずれも発ガン機構を解明するうえで重要であるが、この反応を工業的に利用することもできることを述べてきた。さいごに、核酸や核酸塩基の反応は発ガンの研究だけでなく、発ガンを抑制する研究にとっても非常に重要であることを述べておきたい。たとえば、ピリミジン塩基のフルオロウラシルはすぐれた抗ガン剤

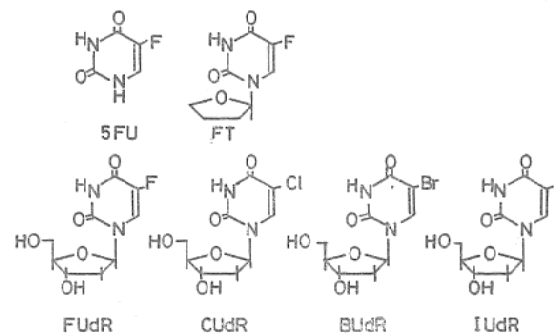


図10 ピリミジン系抗ガン剤の例

であることはよく知られている(図10)。また、抗ガン性を示すことで注目されているインターフェロンは、核酸塩基を含んだ合成高分子で誘発される。このように核酸の化学は発ガンと抗ガンの二つの面にとって重要であり、さらに工業的分野にとっても重要になりつつある。

参考文献

- 1) K. Takemoto, Y. Inaki, "Speciality Polymers", Springer-Verlag (1981)
- 2) 竹本喜一, 「積み木の化学」, 講談社 (1981).
- 3) 山村雄一, 杉村隆編, 「がん」, 共立出版 (1978).
- 4) 永松元太郎, 乾英夫, 「感光性高分子」, (大河原 信, 竹本喜一編, 機能性高分子シリーズ), 講談社 (1977).