

伝記：ベンゾジアゼピン系トランキライザーの発明者 レオ・スターンバック

内林 政夫

Leo Sternbach, an Inventor of Benzodiazepines

Masao UCHIBAYASHI

(Retired from) Takeda Science Foundation, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan

(Received August 2, 2006; Accepted September 21, 2006)

A biography of Leo Sternbach, an inventor of benzodiazepine tranquilizers, is presented. It consists of (1) a societal desire for lifestyle pills, (2) Leo's birth in 1908 and youth, (3) education, (4) in Vienna, (5) in Zurich, (6) at Hoffmann-La Roche, Basel, (7) to the New World, (8) at Roche, Nutley NJ, (9) invention of the new drugs, (10) revolution of people's lifestyle, and (11) reward, retirement and obituary in 2005. This paper may be the first comprehensive biography of this remarkable chemist written in Japanese.

Key words—biography; Leo Sternbach; benzodiazepines; tranquilizer; new-drug invention

1. ライフスタイル・ドラッグ

現代に生きるわれわれは、いろいろな意味で豊かに安楽に暮らしたいと願う。この願望を満たしてくれるとされるライフスタイル・ドラッグというクソリの一群がある。「ただちに生命にかかわらず、病気と認識されないことが多いが、生活の質に関する疾患を治療する医薬品」と定義され生活改善薬と呼ばれる。現代人の価値観を反映して生まれたもので、例を挙げると抗肥満・食欲抑制剤、育毛剤、消臭剤、経口避妊薬、禁煙補助剤、対勃起不全薬、そして精神安定剤・トランキライザーなどである。

アメリカで1955年、不安を訴える精神症状に選択的に作用するというので、メプロバメートがウォーレス社からミルトアンの商品名で発売された。ミルトアンは「幸せのピル」のニックネームでマイナー・トランキライザー市場をほとんど独占した。

各製薬会社はミルトアンを標的に、これに打ち勝つ新製品の開発に血まなこになった。スイスに本社を置くロッシュ社のアメリカの研究所でも研究グループが組織された。その中に、ナチスの脅威から逃れてポーランドから移住して来ていたユダヤ系の

有機化学者レオ・スターンバックがいた。

2. 生い立ち¹⁻⁴⁾

レオ・ヘンリック・スターンバックは1908年5月7日にアバツィアに生まれた。この地は、イタリアの長靴の東側にあるアドリア海の最北奥にあって「アドリア海の真珠」、「東のニース」と呼ばれる風光明媚の海浜保養地として有名で、古くから王侯貴族や世界の有名人たちの保養・社交の地として知られてきた。彼の生まれたときはオーストリア・ハンガリー帝国に属し、第一次大戦後の1920年にイタリア領となり、第二次大戦の結果1947年にユーゴスラビアに組み込まれ、1992年に独立したクロアチアに属することになった。現在は、160年続く観光地オパティアとして知られる。

父親はユダヤ系ポーランド人、母もユダヤ系でハンガリー人であった。彼は長男で、3歳下の次男は1926年に猩紅(しょうこう)熱で死亡する。父母は互いの国の言葉の話さなかつたので、家庭内の会話はドイツ語であった。父はリヴォフ(現ウクライナ)で薬剤師の資格を取り、クラクフ(現ポーランド、当時オーストリア)で数年薬局で働いたのち、観光地のアバツィアに来て薬局を開いた。1907年に結婚し、翌年レオが誕生した。こんにちでいうとクロアチア生まれとなる。

レオはユダヤの家系に生まれたことで、成人して

後年アメリカに移住するまで反ユダヤ主義に苦しめられ、またそれによるいろいろの試練に耐える強い精神を培った。子供のころから父の薬局に出入りし、それなりに父の仕事の手伝いをしていた。そして、ガムや甘い糖衣錠を失敬して楽しんだ。父親は息子に適当な教育を受けさせて家業を継がせたいと考えていた。本人は薬の学問の中で特に化学にひかれるようになった。10歳のとき第一次大戦が終わり、その地はイタリア軍が占領した。イタリア兵士からもらった銃弾を分解して火薬を取り出し、ガラス管につめて地面に埋めて爆発させて楽しんだりもした。しかし、母親にみづかりひどく叱責された。彼にとっての化学実験の始まりであった。

アバツィアがイタリア領になって一家はイタリア国籍を変えることを要請された。それをいさぎよしとしない両親は、他の事情も加わって父のポーランドに移る決心をする。そして、いろいろの手続などに時間がかかり、一家が最終的にクラクフの地に落ち着くのは1926年であった。ユダヤ人街で薬局を開くことになる。

3. 学 業¹⁻⁴⁾

ひどいユダヤいじめを耐え忍んで中級学校を1926年18歳で終え、持ちまへの強い意志と、たゆまない努力によってヤギロニア(クラクフ)大学への入学にこぎつける。薬局の息子ということで薬学の道に入れてもらえたが、本人は化学が頭から離れなかった。薬剤師への勉学を踏み台にして有機化学への転進を図った。カロール・ジエウォンスキ教授について勉学に努め、1931年に博士論文を提出して有機化学で学位を受けることができた。この教授の援助によってその教室の助手の職を得たが、やがて大学にも反ユダヤ主義が浸透しだして、その職を非ユダヤのポーランド人に明け渡せという圧力が強くかかった。教授は1936年までは抵抗を続けてくれた。そして、レオにとってはまたとない奨学金制度をみつけてきてくれた。繊維業界の大物フェリクス・ウィシュリッキの設立した基金が出してくれる奨学金をもらえることになった。これで、反ユダヤ運動が日に日に強まるポーランドから抜け出し、好きな化学の道をあゆめる可能性がでてきた。彼は夢と希望を持ってオーストリアのウィーンに旅立った。父は息子の転進に失望したが、結果的にみて、これでよかったのかもしれない。戦争によって父の

築いた有形無形の資産はすべて失われてしまうからである。

4. ウィーンのひとつき¹⁻⁴⁾

スターンバックが化学の夢と希望を抱いてやってきたウィーンでは、19世紀後半に東ヨーロッパからロシアにかけてのユダヤ人排斥によって流れ出てきたユダヤ人が急増し、全人口の9%にまで達していた。ボヘミア(チェコ)とガリシア(ポーランド、ウクライナ)からの移住民がきわだって多かった。⁵⁾

ユダヤ人は知的職業に就く者が多かった。レオが到着した1936年のウィーンでは、弁護士の62%、医師の47%がユダヤ人であったし、作曲家のマーラー、シェーンベルク、精神分析医のフロイドなどがいた。ユダヤ人社会にも階層があり、スターンバック一家が属していたガリシア住民は最下層であった。レオは1936年からの1年間ウィーンに滞在したが、この時期は戦争勃発におびえる極めて不安定な社会情勢下にあった。ドイツの1938年のオーストリア併合、1939年第二次大戦勃発、ドイツ軍のポーランド侵攻へと続く緊迫した時期であった。さらに多くのユダヤ人が難民としてウィーンに流入してきていた。

そうした中でのレオの勉学、研究生活には当然のこととして大きな不安がつきまわっていた。レオが手にした奨学金には幸いに使途の制約がなかった。ウィーンでは金を持ってくる研究者を拒むものはいなく、ウィーン大学でコロイド薬化学を専攻するヴォルフガング・パウリ教授が彼を受け入れてくれた。このときの仕事はのちに1941年のスイス・ヘルベティカ化学学報(*Helv. Chim. Acta*)に発表している。レオは正真正銘の有機化学を学びたかった。それで、ジグムンド・フレンケル教授の門を叩いた。親戚の紹介もあって同教授は薬化学の自前の研究室に場所を都合してくれた。コロイド化学のかたわらということであったが、やがて環境があまりにもひどいことが分かってきて、レオは大学の研究所長のエルンスト・シュペート教授に直接手紙を出して同教授の下で研究したいと希望を述べた。しかし返事はノーであった。シュペート教授はユダヤ人は雇わないというのが断りの理由であった。ガリシア系ということも災いしたかもしれない。ユダヤ人排斥はウィーンでも強くなっていた。

そうこうするうちに、レオにとって画期的な転機

が訪れた。1937年4月27日、チューリッヒにあるスイス連邦工科大学の著名なレオポルド・ルジチカ教授（1939年ノーベル化学賞受賞）がウィーンの物理・化学学会に招かれて「男性ホルモンについて」と題して講演を行った。その講演はレオの琴線に触れるところがあった。彼は早速ルジチカ教授に手紙を書いて仕事の希望を述べた。折り返しの返事でOKがきた。奨学金持参が決定的であったが、そのうエルジチカ教授も1887年生まれのクロアチア出身（当時はオーストリア・ハンガリー帝国）であった。カトリックではあったが、東ヨーロッパからの若い有望なユダヤ系化学生を快く受け入れていることが知られていた。レオは1937年秋にチューリッヒに到着した。

5. チューリッヒにて⁶⁻⁹⁾

チューリッヒに着くや、鉄道駅からすぐの大学に直に出頭した。アインシュタインも学んだ大学である。まず住まいをみつけるために紹介されて、近くの大学通り87番地のクロイツァー夫人宅を訪れた。すぐに気に入ってそこに決めた。この決定はもう1つ大きな決定につながった。その女主人の娘のヘルタと3年後に結婚することになる。

連邦工科大学のルジチカ研究室でのレオの研究生生活は楽しいものであった。そこでは約50人の研究生、学生がいて3つのグループに分かれて仕事をしていた。第1グループは香料会社フィルメニッヒの支援する香料化学、第2グループは製薬会社チバと提携したステロイド・プロジェクトで、ともに部外秘で進められていた。第3グループはスイス企業の紐付きなしで比較的自由的な研究をする仲間15名で、大部分の外国人はこの集まりに属していた。国際色豊かで、スイス人とともにドイツ、オランダ、ハンガリー、クロアチア、トリエステ、アメリカなどからの研究者が来ていた。日本人もいたとの話しが伝わっているので調べてみた。当時ルジチカ教授が発表した数多い報文の共著者の中に日本人の名は見当たらなかった。そこで同大学に留学経験のある友人に尋ねてみた。大学の情報センターや“生き証人”の名誉教授まで巻き込んだ調査の結果、そのころ日本人がいたという形跡は見当たらないという結論に至った。同大学化学系への日本からの最初の研究留学生は1954年の東大薬学の津田恭介教授と一般に考えられている。ルジチカ教授は1957年に退

任している。レオと同じグループには、ハンガリーに生まれてメキシコで成功したステロイド事業家ジョージ・ローゼンクランツや、のちにアメリカのピッツバーグでペプチドホルモン、ACTHの大家となったスイス人クラウス・ホフマンがおり、またのちに同工科大学の教授になったスイス人オスカー・イエーガーなどもその中であつた。

チューリッヒの2年半のポスト・ドク研究生生活では本格的な有機化学の訓練を受けて仕事ははかどった。研究テーマは、アビエチン酸とデキストロピマリン酸の構造の二重結合の位置を決める仕事为主であった。いずれもマツ科の植物から得られる物質で、ラッカー、ワニス、ペイントなどに広く用いられるものである。ともに3環構造で2個の二重結合を持つ。これらの構造決定は、ルジチカとスターンバックの共著でヘルベティカ化学学報の1940—1942年の各巻に7報掲載され、2年半の精力的な仕事振りを示している。スターンバックの生涯論文122報のうち最も初期の報文に違いない。

第二次大戦が1939年に勃発し、ヨーロッパでのユダヤ人たちの命運に深刻な黒い影を落とし始めた。中立のスイスといえどもそれを免れることはできそうになかった。ドイツと国境を接するチューリッヒでも、大学のユダヤ系の研究者の地位がゆさぶられた。ユダヤ人を抱えるルジチカ教授にも非難の圧力がかかってきた。同教授の努力にもかかわらずユダヤ人の身の保全の行く先は見えなくなってきた。折しも、レオが受け取っていたポーランドの基金からの極めて寛大な奨学金も1939年3月の期限切れが近づいた。ルジチカ教授の助力でアメリカのロックフェラー奨学金を幸いにも手にすることができたが、レオにとってチューリッヒは永住の地にはならないことが明らかであった。ドイツ軍のスイス侵攻のうわさが真実味をおびてきて、この年、研究室の同僚の多数がフランス国境に近いジュネーヴに集団避難していった。

6. ロッシュに入社¹⁻⁴⁾

たまたま、スイス・バーゼルにある製薬会社ロッシュが研究者を募集しており、ルジチカ教授の推薦で応募した。当時、スイスの多くの会社はユダヤ系人物の新規採用はひかえる方針を取っていたが、ロッシュ社は幸いにも例外であった。同社の会長夫人がユダヤ系の遠縁であったことからの会社方針で

あったとも言われる。面接を受けて1940年5月に入社する。仕事はビタミンB2、リボフラビンの合成チームに加わり、工程のいくつかを分担することであった。B2はこうして首尾よく合成された。

彼がバーゼルのロッシュ研究所で仕事を始めてまもなく、会社から通告が出され、本社をアメリカに移転させる、ユダヤ系の研究者はすべて、アメリカ・ニュージャージー州ナトレーの研究所に移管すると知らされた。バーゼルもドイツとフランスに国境を接していた。レオにとっての気掛かりはポーランドに残した両親の安否と、ヘルタとの結婚であった。

第二次大戦が起こって、ドイツ軍は1939年秋ポーランドに侵攻した。両親は当面は無事であることが地下組織からのラジオ放送や、カトリックの知人が運び出してくれた両親の葉書で確認できた。しかし、ヘビー・スモーカーの父親は1940年の初めに肺がんで死亡したことが分かった。身を切られる思いであった。母は全く幸いなことに、何人かのカトリックの友人、知人にかくまわれて戦争終結まで生き延びることができた。ポーランド在住の多数のユダヤ人の悲劇的な最後をみると、奇跡としか思えなかった。過酷な忍耐であったろうと偲ばれる。レオは戦争終結の1945年、母親を無事にスイスで迎えることができた。感動的な再会であった。

7. 新天地へ¹⁻⁴⁾

アメリカへの移住は新妻と一緒にという条件を会社はのんでくれたので、2人は1940年のうちに結婚した。彼女20歳、レオの12歳年下であった。結婚でヘルタ・クロイツァー・スターンバックとなった彼女はスイスの市民権を失い、夫のポーランド国籍に移った。結婚届けの数日後、役所から通知がきて、彼女はいまや黙許外国人、つまり滞在が一時的に黙認・許可されている外国国籍者となり、可及的速やかにスイスを退去することを要請された。これはスイス国籍をなくした者への当時の通常の手続き処理であった。

スターンバック夫妻のアメリカ移住の準備が始まった。戦時中のことであり、いろいろな困難が2人を待ち受けていた。会社は2人分の旅行切符の代金を用意し、できるだけの手助けをしてくれた。移住するすべてのユダヤ系研究者に対する手厚い支援であった。

アメリカの入国ビザは、スターンバックがビタミン合成の専門家であり、戦争目的遂行に必須の人材であるという理由によって許可された。アメリカでは移民の割当数が各国ごとに決まっていた。国籍ではなく誕生国で区分されていた。レオは生誕地のアバツィア（オパティア）が第一次大戦でイタリア領になっていたため、イタリア生まれということでイタリア移民の割当枠に入り、ヘルタはスイス生まれでこれもパスした。ちなみに、著名なステロイド化学者カール・ジェラッシも同様な命運の下に、レオの移住と同じ年の1941年に母とともにアメリカに移住する。¹⁰⁾ 2人はともにウィーン生まれでオーストリアの枠に順番待ちの末に入ることができた。ブルガリア生まれの父親は、アメリカが受け入れる同国の移民枠が狭く絶望的で、他の理由もあってあとに留まることになった。

さて、アメリカへは中立国ポルトガルからポルトガル船で大西洋を横断するルートを選んだ。2人は「スイス外国人パスポート」を入手した。この旅券は有効期間3ヵ月で、所持者の国籍も宗教も記載されず、移民の目的にのみ使用できるものであった。

スイスのジュネーブを出発した2人は、ドイツ占領下のフランスを封印列車で通過し、スペインのバルセロナを経てマドリッドに到着した。2人の旅行の途中の疲れを癒すために、ロッシュ社のマドリッドにある子会社は立派なホテルの一室を用意してくれていた。暖かい思いやりであった。それからポルトガルのリスボンへ向かい、数日待たされて1941年6月12日セルパ・ピント号で出航した。中立国の旗をかかげる客船とはいえ、公海上での安全が保障されている訳ではなかった。ドイツ軍の航空機やUボートの標的になる可能性はけっしてゼロではなかった。

定員400名のところに700名を詰め込んだ客船は、6月の穏やかな海上をすべるように航行し、2人はつかの間のクルーズ気分を楽しんだ。そして洋上11日を経て6月22日、船は無事にニューヨークのハドソン川の対岸ジャージー・シティに錨を下ろした。なんと蒸し暑い日であった。ロッシュ社職員の手厚い出迎えを受け、会社のバスでニュージャージー州アッパー・モンクレアーの緑濃いこじんまりしたホテルへと運ばれていった。新世界での第一日がここに始まった。

8. ナトレー研究所¹⁻⁴⁾

ロッシュ社のナトレー研究所ではレオは化学研究部に配属された。最初の研究テーマは、市販の各種のベータ・イオンを比較検討しビタミン A 合成の出発原料としての最良のものを選ぶこと、次は梅毒用の水溶性砒素製剤の合成、そして3番目は血液凝固防止作用のあるクマリン様化合物の合成であった。いずれもたいした結果の出ないままに中止になった。ビタミン A の合成研究も手掛けたが、バーゼル側で問題が解決して幕引きとなった。

スターンバックの所内での人間関係はかならずしも円滑ではなかった。彼は化学者としての誇りが高く、他人の能力を厳しく評価し、上役といえども許せない場面もあった。そのため、2回に渡って上司を変える配属が強いられたりした。しかし、それだけのことはあって、彼の化学者としての力量は同僚の認め、尊敬するところでもあった。

彼の研究上のクリーン・ヒットは1943年の初めから開始したビオチンの合成であった。この化合物の最初の合成はアメリカのメルク社でカール・フォルカースのグループによって1944年に行われたが、レオらは収率の高い工業化法を完成し、1949年に特許になっている。

この成功でスターンバックは研究者仲間でもトップ・クラスの評価を得た。そして、ビオチン合成から派生した製品、アルフォナート（脳外科手術の止血剤、1949）の上市も踏まえて、トランキライザーの研究へとつながっていった。

9. 新薬創製^{11,12)}

人々の関心、興味をひく発明には、いろいろの発明物語が書かれ、修飾され美化されて広まってゆく。筆者はレオのこの件に関する主要2論文を元に、そうした物語も参照しつつ、発明にいたる研究の流れを再現することにつとめた。

製薬各社が新トランキライザーの研究開発に取り組む中、ロッシュ社の研究陣も市場品を上回る作用を持ち、特許で守れる新化合物の創製に集中した。その中であつたレオは、既存品の化学修飾というあと追いの常套手段をいさぎよしとせず、自作のアプローチに挑んだ。出発点として、回り道ではあるがむかし駆け出しのころ、ポーランドの大学でなじんだ化合物に戻って考えた。当時の彼は新しい染料の合成を旨ざしており、ドイツ化学会雑誌 (*Ber.*,

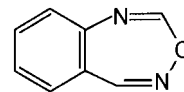


Fig. 1. An Illusionary Structure Described in the German Reports

1891, 1893, 1924年)にある論文で Fig. 1 の骨格構造を持つと報告されていた化合物をみつけて興味を持ち、いろいろの反応を試みていた。しかし、有用な染料の開発には至らなかった。

レオはこのタイプの化合物（後年の命名法で3,1,4-ベンゾキサジアゼピン）に出発点のよりどころを求めた。薬理作用のあるものがすぐみつかると思っていた訳ではなかったが、とにかくそこからスタートした。

そのドイツの文献に従って、それらを改めて40種類ほど合成した。しかし、いずれも求めるような薬理作用を示さなかった。その1つにメチルアミンを作用させたところ80%の収率で水溶性の白色結晶末が得られた。そこに異常な化学反応が起こっていたことに気付かなかった。1955年のことであった。レオは、それ以上の深追いはせずに、そのサンプルに Ro 5-0690 のラベルを貼って戸棚にしまい込んだ。

1957年になってもレオの研究の成果が一向に上がらないことで上司は辛抱がしきれなくなり、彼のプロジェクトを終了させて他の抗生物質のテーマに転進するよう強く求めた。レオは持ち前の気質で抵抗し、しばらく非公式に研究を続けたが、ついにやむを得ず1957年4月に実験室を整理してスペースを他の仕事に譲ることになった。そのある日の整理作業中に、彼の実験助手が一年半ほど前のあの Ro 5-0690 の瓶をみつけ出し破棄しようかとスターンバックの指示を仰いだ。彼は、まあ一度薬理試験にかけてみよう、それからでも捨てるのは遅くはないといった気持ちで、たいした期待もなくその瓶を薬理部門のロウウェル・ランドール博士の下に送った。そして、1ヵ月後の7月に帰ってきた報告書を見て驚愕した。薬理の担当者たちも興奮していた。その化合物はメプロバメートと同等の催眠・鎮静・抗ストリキニン作用をマウスで発現する、そしてネコでの筋弛緩作用はメプロバメートよりはるかに強力であると、40種類以上も合成した薬理作用のなかった化合物とは違って、これは新7員環構造の

1,4-ベンゾジアゼピン体 (Fig. 2) であることが遅まきながら判明し、その臨床応用が期待されることとなった。新7員環の生成を看過したレオの力量が問われる場面ではある。今なら核磁気共鳴 (NMR)、質量分析、X線解析などの手法で構造は明らかにされるところであるが、当時は各社の研究室にNMRの装置が入ったばかりといった状態で、慎重なレオはまだ手を出さなかった。

この驚きの結果から、レオは抛りどころにしたドイツ文献に疑問を持ち再検討した。そして、文献で言われていたような構造 (Fig. 1) ではなくて、それは実はキナゾリン3-オキシド (Fig. 3) であったことが分かった。ちょうどレオが戸棚の整理にかかったころ、1957年に金沢大学薬学部の足立亀久夫が、キナゾリンにヒドロキシルアミンを作用させたところ、予期したアミノ化に反した特異反応が起こり、キナゾリン3-オキシドを得たことを薬学雑誌 (77巻 507, 510, 514頁, 1957年) に発表した。レオはその日本語の文献を英文抄録誌 (C.A.) で目ざとくみつけてすぐに追試した。そして、足立の化合物と自分の得たものが同じ骨格構造であることを確認した。*

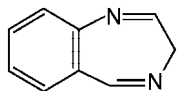


Fig. 2. 3H-1,4-Benzodiazepine

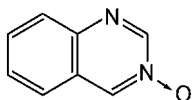


Fig. 3. Quinazoline 3-Oxide

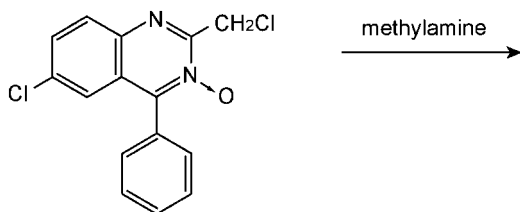


Fig. 4. A Quinazoline 3-Oxide Derivative

彼はキナゾリン3-オキシド体 (Fig. 4) に、それと知らずにメチルアミンを作用させて、異常な (イタリックはレオ自身) 環拡大・転位反応によってベンゾジアゼピン体 (Fig. 5) を得ていたのであった。6員環と7員環の融合した新ベンゾジアゼピン化合物 (Fig. 2) が偶然に合成され、それにトランクライザー作用があるということも偶然に発見された。いわゆるセレンディピティー、全くの思いがけない拾いものであった訳である。

以上が筆者の組み立てた真相の筋書き、シナリオである。レオの主要論文2篇の第一報は「従前文献で3,1,4-ベンゾキサジアゼピンとされていた化合物はキナゾリン3-オキシド構造であること」のタイトルでアメリカ化学会誌 (*J.A.C.S.*) 1960年1月号 (受理日は1959年5月18日) に掲載されている。レオは、従来3,1,4-ベンゾキサジアゼピンとドイツの文献に記載されていた化合物の構造 (Fig. 1) に疑問を持ち検討したところ、それらは実はキナゾリン3-オキシド (Fig. 3) であるとの結論を得た。その実験的証明を報告するとして詳細を述べている。

第二報は「キナゾリン類と1,4-ベンゾジアゼピン類、そのII. 6-クロロ-2-クロロメチル-4-フェニルキナゾリン3-オキシドから7-クロロ-5-フェニル-3H-1,4-ベンゾジアゼピン4-オキシドの2-アミノ誘導体への転位」という長いタイトルで、アメリカ有機化学雑誌 (*J.O.C.*) 1961年4月号 (受理日は1960年6月6日) に発表している。そこでは出発点はキナゾリンである。キナゾリン3-オキシド体 (Fig. 4) の2級アミノ誘導体を作ろうとして1級アミン (メチルアミンなど) を作用させたところ、期待したキナゾリン体とともに予期に反した

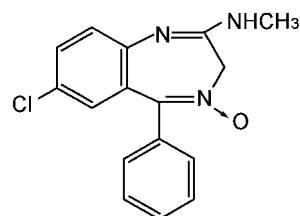


Fig. 5. Chlordiazepoxide (Librium)

*注：足立亀久夫氏は東京大学薬学の落合英二教授の門下で、金沢から静岡薬科大学を経て薬業界に入り、2004年10月に死去されている。

別の特徴的な化合物が得られた。メチルアミンを用いたときには、この副生化合物のみが80%の収率で得られた。それを元素分析や紫外線・赤外線吸収スペクトルで調べ、種々の分解反応を精査したところ、キナゾリンに異常な転位反応が起こって7員環を生成していたことが分かった (Fig. 5)。この異常反応は2級アミンを作用させたときには起こらず、その場合には正常に予期されるキナゾリン誘導体を得られた。そして、その異常反応生成物は動物試験で鎮静・筋弛緩作用を示したと報告している。

両報告の発表順序と出発物質が、研究発表に論理の一貫性、整合性を持たせるために工夫されたと筆者は推測する。第一報はキナゾリン3-オキシドの構造解明報告で、実験室で先行したセレンディピティーの結果を伏せている。第二報では、そのセレンディピティーを、いかにもキナゾリンから出発したことにして報告している。第二報の公表が第一報から1年あくのは特許申請に時間が掛かったためと推測される。

以上のように、彼の実験の流れを筆者は少々意地悪く憶測したが、これが真相であろうと考えられる。

さて、レオのみつけたこの化合物クロルジアゼパムキシド (Fig. 5) は、各種の必要な試験を経て1960年2月に食品医薬品局FDAの承認を得てリブリウムの商品名で発売された。日本でのライセンス品はコントロール (武田)、バランス (山之内) となった。ロッシュはこの新製品リブリウムに満足せず、さらにレオと彼の協力者たちの化学修飾で改良品ジアゼパム (Fig. 6) を開発した。鎮静・筋弛緩・抗痙攣の特に強い活性があると学会報告され、ヴァリウムの商品名で1963年に発売した。日本名はセルシン (武田)、ホリゾン (山之内) である。

10. 人々のライフスタイルを変えた¹⁻⁴⁾

これら両ベンゾジアゼピン製品、特にジアゼパム

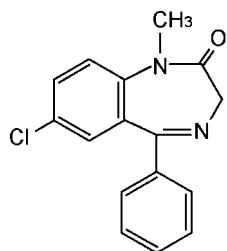


Fig. 6. Diazepam (Valium)

が直ちにトランクライザー市場を席捲したことはここで繰り返すまでもない。アメリカでは1969年から13年間に渡って最も多く処方されたクスリとなり、ピークの1978年には「V」と刻印された黄色いヴァリウムのピル23億錠が消費された。

ローリング・ストーンズの1966年のヒット曲「マザーズ・リトル・ヘルパー」は歌う。「ママは病気という訳ではないけれど、そこに黄色いピルがある。ママはこの小さいお手伝いさんに助けられて、忙しい今日一日を過ごすのだ。」ヴァリウム賛歌である。ここにライフスタイル・ドラッグの誕生をみる。エリザベス・テーラーやエルビス・プレスリーも愛用した。

クスリは逆さにするとリスクである。このクスリも逆さの使い方で服用、乱用されると依存性の害作用がでることがある。ライザ・ミネリの母親ジュディー・ガーランドはこれにのめり込んで破滅した。医師の処方箋により、医師、薬剤師の適切な指導、監督の下に服用することが義務付けられている。

レオはリブリウム、ヴァリウムをヒットさせたあとも、その研究意欲は衰えず、次々とベンゾジアゼピン製品を生み出していった。それらの7商品名 (一般名、発売年) を列記する: モガドン (ニトラゼパム, 1965), ノブリウム (メダゼパム, 1966), リボトゥリル (クロナゼパム, 1973), レキシタン (ブロマゼパム, 1974), ロヒプノール (フルニトラゼパム, 1975), ダルマドルム (フルラゼパム, 1978), ドルミクム (ミダゾラム, 1982)。

11. 見返りと晩年¹³⁻¹⁵⁾

スターンバックはこれらの発明によって、2005年にアメリカ発明者栄誉殿堂入りを果たしている。彼はいくつもの名誉学位や学会賞を受けたとはいえ、名誉欲も、金銭欲もなく、ただひたすらに化学を愛し、それに打ち込んできた人生であった。2本足のネズミという言葉がある。化学者は自分の作った新物質はまず自分で試してみる、ネズミではなく自分を実験台にするということである。彼も熱心な2本足ネズミであった。彼の体験では (服用量が決まる前であるから) リブリウムは少し倦怠感を起こし、ヴァリウムは鬱状態をもたらした。あるサンプルでは幻覚症状が出て2日間眠り続けたこともあったと言われている。

彼は241件の特許を取ったが、1発明ごとに1ド

ルを会社から特許権譲渡の代価として受け取り、また、利益を生み出した発明の報奨金として、会社から毎年1万ドルを10年間受け取っていたと言われる。十数年前まではグローバル企業ロッシュの全社の売上高の4分の1はレオの発明品の稼ぎ出したものであった。ロッシュ社はレオを顕彰してイェール大学と共同で毎年スターンバック記念講演会を開いている。

レオは1973年に現役を引退して余裕のある年金生活に入った。とはいえ、その後も顧問として研究所に個室をもらい、94歳に至るまでの30年間、毎日のように出社して世の中の変化、進展に遅れないように努力していた。そして2005年9月28日、愛する妻ヘルタにみとられて永眠した。97歳の大往生であった。言い残した言葉がある。自分は仕事が心底から好きだった。全身全霊を打ち込んで仕事をした。それが自分を成功に導いてくれたに違いない。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Baenninger A., Costa e Silva J. A., Hindmarch I., Moeller H.-J., Rickels K., "Good Chemistry," MacGraw-Hill, New York, 2004.
- 2) Sternbach L., <usnews.com.>; <http://www.benzo.org.uk/valium2.htm/>, 27 December, 1999.
- 3) Sternbach L., <http://www.onlinereports.ch/2004/SternbachValium Bio-grafie.htm/>.
- 4) Sternbach L., <http://www.benzo.org.uk/librium.htm/>.
- 5) Davies N., "Europe - A History," Oxford University Press, Oxford, 1996, pp. 849-850.
- 6) Ruzicka L. S., <http://www.hrvati.ch/osobe/ruzicka/ruzicka.html/>.
- 7) Prelog V., <nobelprize.org/chemistry/laureates/1975/prelog-autobio.htm/>.
- 8) Rosenkranz G., *Steroids*, **57**, 409-418 (1992).
- 9) Uchibayashi M., "A Biography of Russell E. Marker," Kagaku-dojin, Kyoto, 2001, p. 145 (in Japanese).
- 10) Djerassi C., "The Pill, Pygmy, Chimps and Degas' Horse," Basic Books, New York, 1992.
- 11) Ramchandani D., <http://www.psych.org/pnews/98-10-02/librium.html/>; <http://www.benzo.org.uk/librium.htm/>, *Psychiatric News*, 2 October, 1998.
- 12) Roche Press Release, <http://www.rocheusa.com/newsroom/current/2003/pr2003052801.html/>, Nutley, N. J., 28 May, 2003.
- 13) Hall of Fame/Inventor Profile, <http://www.invent.org/hall_of_fame/228.html/>.
- 14) Roche Press Release, <http://www.rocheusa.com/newsroom/current/2005/pr2005021001.html/>, Nutley, N. J.
- 15) OBITUARY: Pearce J., *New York Times*, 1 October, 2005; Sample I., *The Guardian*, 3 October, 2005. <scoop.agonist.org/story/2005/10/3/134219/342/>; Johnson L. A., <http://www.boston.com/business/articles/2005/09/29/inventor_of_valium_other_k...2005/12/22/>, *The Associate Press*, 29 September, 2005.; Johnson L. A., <http://www.jewish.com/content/2-0-/module/displaystory/story_id/27257/edit... 2005/12/22/>, *The Associate Press*, 7 October, 2005.; Shrug P., <http://www.satanosphere.com/story/2005/9/29/22713/0374/>, 29 September, 2005. *The Economist*, 15 October, 2005; *Chem. & Eng. News*, 24 November, 2005; *Guardian Newspapers*, 2 October, 2005.