

◆ 海外の研究室訪問 ① ◆

スクリプス研究所

シャープレス研へようこそ!

きた やま たかし
北山 隆

近畿大学農学部バイオサイエンス学科
(本年4月より、現、農芸化学科)



筆者はおもにこの部屋で実験していた。

★スクリプス研究所とは★

1989年にサンディエゴ近郊のLa Jolla(ラホヤ)に設立されたThe Scripps Research Institute(スクリプス研究所, 以下TSRI)化学科は、毎年US News & Reportが発表する全米大学院ランキングで、ハーバード大学やカリフォルニア大学バークレー校とならんでトップ争いをしている(本誌2004年11月号, 松下正行先生著)。近傍にはUCSD(カリフォルニア大学サンディエゴ校)やソーク研究所といった優れた研究機関が集まっている。またそこからだされる成果をいち早く吸収すべく、大手製薬企業からベンチャーまで幅広い多くの企業が軒を連ね、この一帯は大きなバイオクラスターを形成している。TSRIのポストドクがこの地区の企業に就職するケースも多く、活躍の場を求めてここで働いている日本人も多い。

★シャープレス研でできること★

研究テーマ Sharpless教授は、2001年度のノーベル化学賞を受賞する以前から「クリックケミストリー」を提唱し、その確立と応用研究の両輪で研究を推進している。

クリックケミストリーとは、シートベルトが「カチッ」と音のした瞬間にベルトが結合するように、簡単かつ短時間で複数の化合物を結合させることのできるシンプルな化学という意味である。たとえば、あらかじめ結合させたい場所に、アジドおよびアセチレンをそれぞれもつ反応基を合成しておけば、副反応なしにその場所選択的に結合してトリアゾールが生成する。そのため一度に多種の化合物を得ることのできるコンビナトリアル合成への応用も可能で、多様な化合物への簡便な変換反応といえる。またクリックケミストリーは副生成物をださないため、環境面も考慮した実用的な網羅的の化学合成の概念を築くものである。

シャープレス研では、研究テーマはおもに留学直後に教授と打ち合わせをしてその場で決まることが多い。もし希望するテーマがある場合は、ハッキリと意思を伝えたほうがいい。すぐに希望が叶う場合もあれば、途中から変更できる場合もある。教授にすべてを任せるのもいいかもしれない。私以外の研究員は、おもにAssist. Prof.のV. Fokin博士と研究を行うことが多かった。また、シャープレス研出身で、2002年10月にTSRIのAssociate Prof.として招聘されたH. Kolb博士との共同研究や、M.G.Finn博士(TSRIのAssociate Prof.)との共同研究も盛んであるほか、隣接研究室のウォン研や上階のニコラウ研、さらに生理機能解明部門、計算化学部門とも常に活発な共同研究が展開されている。

最近の成果 クリックケミストリーの開発によって、新規材料分野のみならず創薬分野においても多様な利用法を考案することができる[*Angew. Chem., Int. Ed.*, **40**, 2004 (2001)]。たとえば、痴呆症に深くかかわる酵素の一種であるアセチルコリンエステラーゼには複数の薬物結合部位が存在するが、それぞれの部位に結合する阻害剤を合成し、アセチルコリンエステラーゼ中でクリックケミストリーを行うことで、その両者が最も適当な距離で結合したダイマー



シャープレス研からTorrey Pinesゴルフコースを眼前に太平洋を臨む。まさに絶景!

が得られ、はじめてフェムト M レベルという超低濃度で強い阻害活性をもつ薬剤をつくりだすことに成功している(図 1) [Angew. Chem., Int. Ed., 41, 1053 (2002)]. これを *in situ* クリックケミストリーと呼んでいる。最近では、クリックケミストリーを用いて酵素やウイルスの表面にさまざまな化学修飾を行ったり [J. Am. Chem. Soc., 125, 3192 (2003)], デンドリマーの開発も報告され [Angew. Chem., Int. Ed., 43, 2 (2004)], バイオ医薬品としての人工機能性タンパク質開発への応用も期待されている。

実験環境 エバポレーター操作を含む実験はすべてドラフト内で行っている。通常の分析関係の機器はそろっているが、とくに Hewlett Packard MS1100 (LCMS) を TLC 代わりに使用し、マイクロウエーブ全自動合成機 (Smith Synthesizer) や IR 反応追跡装置 (Mettler Toledo) などが利用できる。NMR 装置は、学科共通用として、400MHz が 2 台 (Bruker と Varian), 500MHz と 600MHz 各 1 台 (ともに Bruker) があり、専門家によって管理されている。いずれにせよ日本でしっかり実験技術を身につけておけば、間違いなく世界で通用するので心配はいらない。むしろシャープレス研の研究への取り組み方を目の当たりにすることが重要であろう。

ゼミ 月に 2 度、毎回 2~3 人程度の担当で全体ミーティングが約 2 時間限定で行われているので、半年に 1 度発表する機会がある。しかし突然教授が現れ、不定期にグループごとに召集されてミーティングが始まることもあり、常に議論態勢を整えておかねばならない。私の場合、最初の半年間は頻繁にマンツーマンのミーティングを毎回 2 時間以上行った。ただし、とにかく忙しい先生なので待つだけでは話す機会が訪れないかもしれない。議論したい場合は教授の来ている僅かな時間を見逃さず押しかけてもいいし、自宅に FAX を送ってもかまわない。Sharpless 教授は、留学直後の最初のミーティングで私に「化学の議論は心底好きだからいくらでもするので、何かあればいつでもすぐに来なさい」と話したが、それにはまったく偽りが無い。化学を語る目に一点の曇りもなく、少年のように興奮して



このガラス像は、Sharpless 教授ノーベル化学賞受賞記念として、本人のアイデアで作成された。

話しつづける Sharpless 教授と共有したこの時間は、いつもあつという間に終わり、終了時にはいつも新鮮な充実感にあふれ、私の貴重な時間を費やす留学先の選択に誤りはなかったと毎回感じていた。

★シャープレス研の仲間たち★

1) Sharpless 教授について

実績 Sharpless 教授は、最も有名な人名反応の一つである「Sharpless - 香月不斉エポキシ化」の発明者である。その後の不斉ジヒドロキシ化や、ヒドロキシアミノ化の開発が「不斉酸化反応の開発」として総合的に評価されて 2001 年度のノーベル化学賞が与えられた。現在は新たな化学「クリックケミストリー」の開発に全精力を注いでいる。

エピソードや人柄 ある日突然、個別ミーティングの順番が割振られた。私の予定時間は午後 7 時となり、正午にミーティングが開始されたが、実際に順番が回ってきたのは午前 1 時前であった。待っているだけの私でも疲労がたまっていたが、12 時間以上休むことなく話しつづけたはずの Sharpless 教授のエネルギーは衰えることなく、私に対してもさらに 1 時間使って化学を語りつづけてくれたことに感激した。ひと言で Sharpless 教授を評するなら「長嶋茂雄」のように、ときに捕らえどころのない宇宙的な発言をするバイタリティーにあふれた魅力的な人物である。ノーベル賞受賞後にスクリプス研究所内での特別講演の際、教授が聴衆(おもに学生)に向かってひととき強く語りかけた言葉が「研究に最も必要なのは passion (情熱・熱意) だ」であったと聞いている。

2) そのほかの仲間たち

雰囲気 研究員の内訳は、博士号取得を目指す学生が約 3 割、残りはポスドクや私のような客員研究員で、国籍はさまざまである。私の留学時は全 18 名、13 か国の人間が混

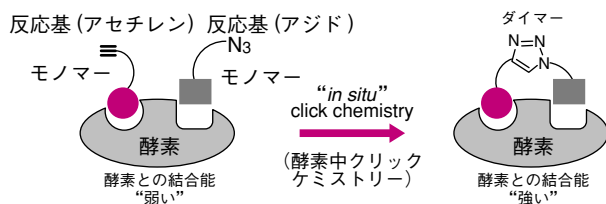


図 1 クリックケミストリーによるダイマーの生成

在していた。毎日2度、2m²ほどの狭いコーヒールームに集まって談話したり、何かにつけて頻繁にパーティーを開くなど、個人的にも研究員間の絆は深まった。とにかくできるだけ催し物には参加して相手のことを知るべし。話題も考えておこう。Sharpless教授も時折飛び入りで参加して、まわりを驚かせていた。

最近在籍している日本人 現在は山形大学から波多野豊平先生が留学中であるが、日本人数は0~2名で推移している。Sharpless教授は日本に対する親交が厚く、英語が不得意な日本人の対応には慣れており、英語に自信がなくても、こちらが理解するまで何度も話してくれるので心配無用。ただ、会話のスピードは緩めてくれない。また留学初日に秘書から「研究室内における研究員どうしの英語以外の母国語会話禁止令」がだされるため、気恥ずかしくても日本人どうしても英会話をしなければならない。

★シャープレス研に留学するには★

私の場合 まったく面識のなかったSharpless教授から突然、ゼルンボンというセスキテルペンに関する私の論文を見たのでそれを使いたいという共同研究申し入れの電子メールが舞い込んできた。衝撃的な瞬間だった。近畿大学農学部では、資金援助つきで毎年1名ずつ留学できるシステムがある。ただし、5学科(2005年より6学科)あるので、順調に留学希望者が決まれば5年に1度しかチャンスは巡ってこない。偶然にもSharpless教授とやりとりが始まったとき、その翌年の枠で私にも海外留学のチャンスが巡ってきた。運悪く(?)、Sharpless教授がその秋にノーベル化学賞を受賞したため、世界中から留学希望者が殺到して私の申し入れが受諾される確率は低いと考えていたが、後悔のないように「熱意」を込めて電子メールで留学を願いでた



研究室メンバーと

最後列右端がSharpless教授、2列目左端が筆者。

結果、快諾された。結局推薦書は必要としなかった。

ほかの留学のしかた とにかく「熱意」を込めてアプライをすることが重要である。現在留学中の波多野先生も私のアドバイスで、推薦書を添付しないで、ダイレクトのアプライのみで留学が受諾された。“クリックケミストリーがやりたい!!”と書くことは重要かもしれない。もちろん、Sharpless教授と親しい人に推薦書を書いてもらうのも一手段である。もう一つ重要なことは、滞在資金をもっていくことができるか否かである。シャープレス研では近年日本人に給料を支払った例がないため、給料を要求した場合に留学が受諾されるかどうかは不明である。ぜひ学振などのグラントを獲得することをお勧めする。

情報の収集には、スクリプス研究所 (http://www.scripps.edu/e_index.html) や日本スクリプス会 (<http://jscripps.chem.es.osaka-u.ac.jp/index.html> あるいは http://www.geocities.jp/japan_scripps/ (ミラーサイト)) のウェブサイトを確認するとよい。

★おまけ★

住居 少し高額にはなるが、やはり治安のよいUTC地区に住むのが留学当初はお勧め。研究所へは車で10分程度で到着し、バス通勤も可能である。実際の住まいは、現地で見れば判断すればよい。グランドキャニオン、セコイヤ、ヨセミテ、ジョシュアなどの国立公園へは少し時間がかかるが車で行けるので、この機会にぜひ地球の神秘を堪能されたし。また、さすがメキシコとの国境ということもあり、タコスも絶品。ちなみに値は少しはるが、梅干や納豆に至るまで、日本のものはすべてサンディエゴでそろるので和食党もご安心あれ。

日本人コミュニティ TSRIの化学科だけでも十数名の日本人がいて、交流は盛ん。また他学科も含めるとかなりの人数となり、UCSDやソーク研究所の日本人と出会うチャンスも多い。また、日本食マーケットのMITSUWAでは、掲示板にさまざまなコミュニティ情報も貼りだされ、私はそれをたよりにテニスサークルに入った。



ここまで記した要約を右にまとめた。さらに詳しく記載したものを上記の日本スクリプス会のウェブサイトに掲載している。TSRIの生物有機化学関係の他研究室への留学生による情報もこれから順次掲載していくので、今後の参考としていただきたい。さあ、世界にはばたこう!

★次回はMITのSwager研。お楽しみに。

● シャープレス研究室の全貌 ●

分野	プロセスケミストリー, メディシナルケミストリー.
スタッフ	K.Barry Sharpless (Prof.), Valery. V. Fokin (Assistant Prof.), Lauren Stav (Secretary).
教授の実績	「Sharpless- 香月不斉エポキシ化」の発明者. その後の不斉ジヒドロキシ化や, ヒドロキシアミノ化の開発が「不斉酸化反応の開発」として総合的に評価されて2001年度ノーベル化学賞を受賞された. 現在は, 「クリックケミストリー」の開発に全精力を注いでいる.
研究員など概要	総数 10 ~ 20 名で変動. 学生約 3 割. 日本人 0 ~ 2 名, アメリカ 1 ~ 2 割, ロシア, スイス, ポーランド, ドイツ, フランス, ポーランド, デンマーク, アイスランド, インド, 中国, カナダ人など国際色豊か.
教授の印象	化学に対する情熱のかたまり. バイタリティーあふれる魅力的な人. 「長嶋茂雄のような人」というのが的確な表現かもしれない.
研究内容要約	クリックケミストリーが主体. クリックケミストリーとは, シートベルトのように「カチッ」と音のした瞬間にベルトが結合するように簡単かつ短時間に複数の化合物を結合させることができるシンプルな化学という意味である. 特徴として, あらかじめ結合させたい場所に, たとえばアジドとアセチレンをそれぞれもつ反応基を合成しておけば, 副反応なしでその場所選択的に結合することができる(ここではトリアゾールが生成する). そのためコンビナトリアル(組み合わせ)合成への応用も可能であり, 多様な化合物への簡便な変換反応といえ換えることができる. またクリックケミストリーは副生成物をださないため, 環境面も考慮した実用的な網羅的 化学合成の概念を築くものである. 最近では, クリックケミストリーを用いて酵素やウイルスの表面にさまざまな化学修飾を行った成果や, デンドリマー開発も報告しており, バイオ医薬品としての人工機能性タンパク質開発への応用が期待されている.
テーマの決め方, 研究の進め方	留学の初日に教授と議論して具体的なテーマを決めた. テーマ別の小グループに入ればそのなかで, 単独の場合は個人で研究が進められた. 小グループではおもに Fokin 博士が指揮をとっていた.
ゼミの内容, 回数	留学前半は, ノーベル賞受賞後間もないということもあって, 教授とマンツーマンのディスカッションが主であったが, 留学後半は週 1 回, 3 名程度の割当てでパワーポイントのスライドを使用した 2 ~ 3 時間のグループディスカッションが行われた.
日本人	Sharpless 教授は日本に親交が厚く, 研究室にもさまざまな外国人が集まっているので, 日本人にとって研究環境はよいと思う. 最近の日本人数は 0 ~ 2 名で推移している.
こんな人にお勧め	不斉触媒研究も継続しているが現在は小規模で, 実際に優秀な有機金属化学者のポストク依頼を断っていた. したがって, この分野で留学を希望する場合は, 根気強い交渉が必要であろう. Sharpless 教授の情熱を感じたい人やクリックケミストリーに興味のある人, 新たな分野を創造する意欲に燃えている人にはお勧め.
実験環境, 器具装置情報	実験はすべてドラフト内で行い, エバポレーターもドラフト内にある. Hewlett Packard MS1100 を TLC 代わりに使用し, その他マイクロウエーブ全自動合成機 (Smith Synthesizer), IR 反応追跡装置 (Mettler Toledo), FT-IR (AVATAR370), コンビナトリアル合成装置 2 台などがある.
必読論文	<i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> , 40 , 2004 (2001), <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> , 41 , 1053 (2002), <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> , 41 , 2596 (2002).
関連研究室	Sharpless 教授の弟子である M. G. Finn (Associate Prof.) や, Hartmuth C. Kolb (Associate Prof.) らがスクリプス研究所で活躍している.
裏話	研究室内で英語以外での母国語使用禁止令が秘書よりだされる. 日本人どうして英会話をするのは多少気恥ずかしかったが, 悪くはなかった. 毎日 2 回コーヒータムを取って, サイエンス, 文化, 政治, 俗世の話題などについて語り, 研究員間の親睦を図っていた.
留学希望者へのアドバイス	とにかく「熱意」を込めたアプライをすることが重要. 英語の能力はそれほど重要ではない. 「クリックケミストリーがやりたい!!」と書くことが重要だろう.