

計画的偶発性マインドがもたらした 研究キャリア

生長幸之助*

Research Career Guided by Planned Happenstance Mindset

Kounosuke Oisaki*

1. 先の見えない時代，“一所懸命”は善なのか？

現代はあまりにも変化が激しく、一寸先は誰にも読めない VUCA (Volatility・Uncertainty・Complexity・Ambiguity) 時代と言われる。未来の結果を予想し、コントロールすることは人間にはできない。人生において確証的な話など、何ひとつ存在していない。だからといって何も手を打たなければ、どこにもたどり着くことはない—そんな人生ゲームに否応なしに巻き込まれているのが、VUCA 時代を生きる現代人だろう。

この状況とはおそらく無縁でもなく、現代アカデミアを覆う漠然とした不安感・閉塞感は、年々強まっている肌感覚がある。学生時代に接した多くの教授陣からは、『大学教員は、好きな研究が自由にできて、それで食っていける素晴らしい職業だ』と口々に教えていただいた。私自身も、そんな話に惹かれて大学教員の職を選んだ一人だが、当然ながら薔薇色の話ばかりでは無い。研究だけならまだしも、それ以外でも昔よりはずっとハイレベルな立ち居振る舞いを求められるようになってしまった。教育重視への社会的要請・ルール/コンプライアンス遵守の厳格化・基盤研究費の減少・バックオフィス弱体化による教員の雑務増加・任期付職増加による雇用不安定化・定年延長/少子高齢化による世代交代の遅滞・情報爆発に端を発する積極的広報の必要性、などなど、背景事情は枚挙に暇がない。

加えて大学環境では、ポストク→助教→講師/准教授→教授という昔ながらの職階ルールが今なお強く残っている。これを“一所懸命”に走り抜けることが王道キャリア

アとされるようだが、ならばルールから外れた方々はどのようなのだろう。脱落者のレッテルを安直に貼られたり、酷いときには最初からいなかったかのような空気を感じもする。定められた職階ルールを“一所懸命”に走りぬけるキャリア観は、限定的な価値軸に基づく能力選別を是としたものであり、複雑度の低い人口増加社会において上手く機能したことは否定しない。しかし現代の我が国では、生産年齢人口減が歯止めを見せる様子が無い。ルールに乗らない人材であっても活躍できる多様な場を用意しなければ、いかなる活動も持続可能なものとはならない。さらにいえば、限定的価値軸へ沿うことを是とするコミュニティの雰囲気は、現場人材に余所見を許さず、融合や分野横断を促す自由闊達な発想を阻む遠因を作り出してはいないだろうか。研究者としての生き様は、そもそもがもっと多様で良いように私自身は思っている。

暗中模索や多様性への理解を課されつつ日々生き抜かねばならない、そんな現代人に一筋の光明を与えてくれる話として、【計画的偶発性理論(Planned Happenstance Theory, PHT)】をご紹介したい。これはスタンフォード大学の教育心理学者・John D. Krumboltz 教授が1999年に提唱したキャリア形成理論である¹⁾。ビジネスパーソンとして成功した人物のキャリアを調査したところ、ターニングポイントの8割が“本人が予期せぬ偶然の出来事”によって左右されていた。ここで大切なことは、偶然に流されるがままではなく、自ら新たな展開や出会いにつなげたり、積極的に行動して偶然への遭遇チャンスを増やしていくこととされる。このために必要なマインドセットとして、好奇心(Curiosity)、持続性(Persistence)、楽観性(Optimism)、柔軟性(Flexibility)、冒険心(Risk Taking)の5つが提唱されている。「目的意識に固執するのではなく、眼前の出来事に潜むチャンスを掴んでいく」という PHT のキャリア観は、過去に王道とされてきた「定まったルールの上を走って、

* 産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター(305-8565 つくば市東1-1-1 中央第5-2)

* Interdisciplinary Research Center for Catalytic Chemistry (IRC3), National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) (Tsukuba Central 5-2, 1-1-1 Higashi, Tsukuba 305-8565, Japan)

出世競争を勝ち抜いていく」それとは対極にある。

VUCA 時代を生き抜くためには、PHT が説くマインドセットが大切だと私は考えている。『これをやるべき』『あれをやりたい』と強く決めすぎることはしない。『興味のままに動いていれば何とかなるさ』と楽観や好奇心をもつ。その時々で面白そうなことを実験し、予期せぬ結果に出会ったら、いったん上手く流されてみる。偶然や混沌には勇気をもって向き合い、応じて受け入れ、柔軟に振る舞っていく。そうして出会った新しい成果を、世界に向けて発信し、次世代へ還元していく—これこそが、誰にとっても好ましい未来を迎えられる姿勢ではないだろうか。

聡明なる本誌読者の方々なら、ここまで読めばお気づきだろう。PHT が教えるマインドセットは、“セレンディピティ”を呼び込む研究姿勢と酷似している。最初から最後まで計画どおり進み、予想の範囲に収まる研究は、さほど面白くもなければ、大したインパクトも期待できないことが多い—これは多くの研究者に賛同いただける見方だろう。キャリアについても同じことが言えそう。それもそのはず、研究者とは、自らの活動(研究)と生き様(キャリア)が分かちがたく強固に結びつく人種である。どちらを蔑ろにしてもアイデンティティが確立されないのだ。

執筆を機に私自身も、自らの研究・キャリアを振り返ってみたが、偶発的イベントにどう向き合ったかで、劇的な転回を見せたことが実に多くあった。そこで本稿では、私的な現場経験を素材にしつつ、「その時々で不随意に与えられた、はたまた偶然に見出された研究・キャリア面の課題に対し、どのように向き合い、考え、解決を図ってきたか」について、克明に綴ってみようと思う。一読いただければ明らかだが、当初の想定どおりに進んだ話など、どこにも存在していない。ほぼ100%、偶然が作り上げたとすら言えるだろう。遭遇した偶発的イベントを良い方向に転回させていくことは、心のもち方次第でいかようにも可能である。VUCA 時代を生き抜くことが求められる次世代・若手の皆さんにこそ、この大切さを少しでも感じて頂ければ本望である。

2. 超分子触媒に魅せられた学生

学部4年次から私は、東京大学薬学部・柴崎正勝研究室に配属となり、合成化学研究に入門することとなった。院試通過後に「銅触媒を用いるケトンへのアルドール反応」をテーマとして与えられたが、一方でとにかくだらけきった学生でもあり、早起きがニガテで体力も無かった。当時一緒に取り組んでくださった先輩の須藤豊さん(現・高崎健康福祉大 准教授)が、サクサク手際よく実験を進めていく様には、ただただ引っ張られていく

のみであった。どうにかこうにか一通りのデータを出したところ、実力もないのになぜか JACS 論文の第一著者にさせていただくという予期せぬ出来事に直面した²⁾。Authorship を決める権限など学部生にあるはずもなく、人生イージーモードと誤解しかねない出来事そのものだった。『こんな上手い話などあるわけがない…』と逆に警戒の念を抱いてしまったほどだ。

しかしそこは人生、上手く帳尻があうもので、後続テーマとして取り組んだ「ケトンアルドール反応の不斉化」にはとにかく苦勞した。市販・既知の不斉配位子を30種以上検討したが全滅。微妙そのものに留まる不斉収率を何とか振じ上げるべく、独自不斉リン配位子の開発を行うことになった。しかし作れど試せど当たりを引けず、2年半があっさり過ぎてしまった。とはいえ私自身は持ち前の鈍感力も手伝ってか、精神的な負担をさほど感じておらず、『いつか当たるだろう』程度に軽く捉えて進めていた。短期的成果につながり難くとも、ひとつひとつ手作りする過程で、個性豊かな化合物との付き合い方を学べる日々には、自分なりの楽しさを見出していたのである³⁾。しかし、あまりにも成果が出ない様子を先生方が見るに見かねたか、競合の登場⁴⁾によって差し迫る事情も手伝ったか、既知配位子のチューニングで仕事をまとめあげることになった⁵⁾。

その後はいくつかの研究テーマに関わり、丸1年を残して博士論文を書ける目途が立った。学生最後の仕事として選んだのは、不斉リン配位子開発のリベンジだった。修士課程で合成してきた数々のリン配位子はとにかく酸化に敏感であり、空気に曝すとすぐ死んでいた。とあるケースでは、10工程かけて合成した配位子が最終工程(ホスフィン-ボランの脱保護)でお亡くなりになってしまい、ショックを隠し切れなかった。その経験にほとほと懲りたため、『酸化に弱いリンは、配位子として使うものじゃない…』と考えるようになった。そこでリン中心は酸化安定なトリアリールホスフィン構造とし、キラル骨格の設計によって独自性を出そうと考えた。

ここでインスピレーションを与えてくれたのが、柴崎研で開発されていた REMB 触媒だった⁶⁾。当時の柴崎教授室には、REMB 触媒の美しい巨大分子模型が飾られており、いつまで眺めていても飽きなかった覚えがある。『こんな美しい分子を人類が作れるというのは、相当に凄いことだろう』—純粹好奇からそう感じ入り、柴崎研の門を叩いたところもあった。REMB 触媒については、中央の希土類元素(RE)と周囲のアルカリ金属オキシド(M-BINOLate)がそれぞれ酸・塩基として別個に働くという、二元触媒的な捉え方が当時流布していた。しかし私はあえて、これと全く異なる見方をしようと考えた。REMB 触媒は、ルイス塩基添加剤に

よって動的かつ *in situ* でのチューニングが可能であり、異なる不斉反応形式を連続的に進行させることすら可能であった⁷⁾。この事実を眺めた私は、REMB 触媒が示す強力な不斉識別能は、その二元触媒機能に関連する話ではなく、BINOL がアルカリ金属回りに構築する深い不斉空間を、ルイス塩基添加剤が柔軟に調節していること、言い換えれば「自己組織化超分子触媒ならではのアロステリック型制御機構」にあるのではないかと考えた(図 1b)。この仮説をさらに換骨奪胎する形で、アロステリック制御部位を備えた金属テンプレート型不斉リン配位子を設計した(図 1a)。ハード・ソフト原理にもとづく異核錯形成によって超分子的に銅への二座配位が実現される。さらにハード金属側へ優先的に配位するハードルイス塩基の適切な添加によって、遠隔位の不斉空間を精密調節したうえで反応が進行するだろう。加えてこの設計ならば、不斉配位子を1つ合成するだけで、コンビナトリアル式の条件検討が可能になり、最適化効率も上げられるだろう—不斉配位子開発には途轍もない労力が必要になることを過去の経験で痛感していた私は、生来のナマケモノ精神からそう期待したのである。

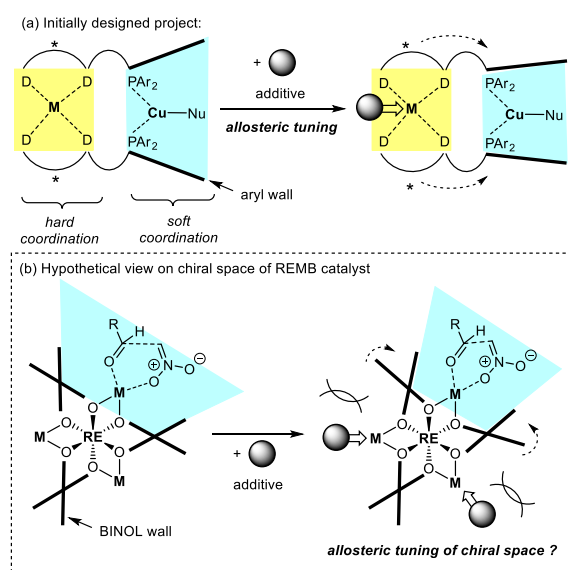


Fig. 1 Design of metal-templated chiral bisphosphine ligands.

かくして最大 80% ee 程度の不斉収率に当時留まっていたケトンへの不斉アリルホウ素化反応(図 2a)⁸⁾を題材に、この配位子設計を検討しはじめた。しかしやれども上手く行かず、不斉配位子開発の難しさにまたもや直面することとなった(図 2b)。当時の不斉触媒業界には『2桁 ee が出さえすれば、気合いと根性で 90% ee まで上げられるものだ』とする都市伝説(?)が蔓延っていたのだが、それすらままならない。そもそも収率も出ないため、ハード金属部位が邪魔をしていると結論づけるま

で、さほど時間はかからなかった。かくして検討開始から 3 ヶ月程度で、この方針は断念された。

さて次手をどうしようとなったわけだが、遠隔位にキラルモジュール(R*)を備える骨格特性は、スクリーニング面で利がありそうなので残してみよう、配位子成分は共有結合でつないで二座配位子にしようと考えた。図 2b に示す 2 成分を素直につなげるなら、ビアリールカサレンになるところだろうが、ひねくれ者の私はジアリールエーテル骨格を選択した(図 2c)。高高い置換基をもつジアリールエーテルがアトロプ異性を示すという Jonathan Clayden 教授(当時・マンチェスター大学)による興味深い報告⁹⁾にも触発されてのことだった。背面アルデヒドにキラルモジュール R* を結合できるジアリールエーテル骨格を基盤に、いくつかの配位子を合成して検討したところ、50% ee という不斉収率をようやく叩き出すことができた(図 2d)。ここで博士課程はタイムアップとなり、次期メンバーにプロジェクトを引き継ぎ、私は米国留学へと旅立った。

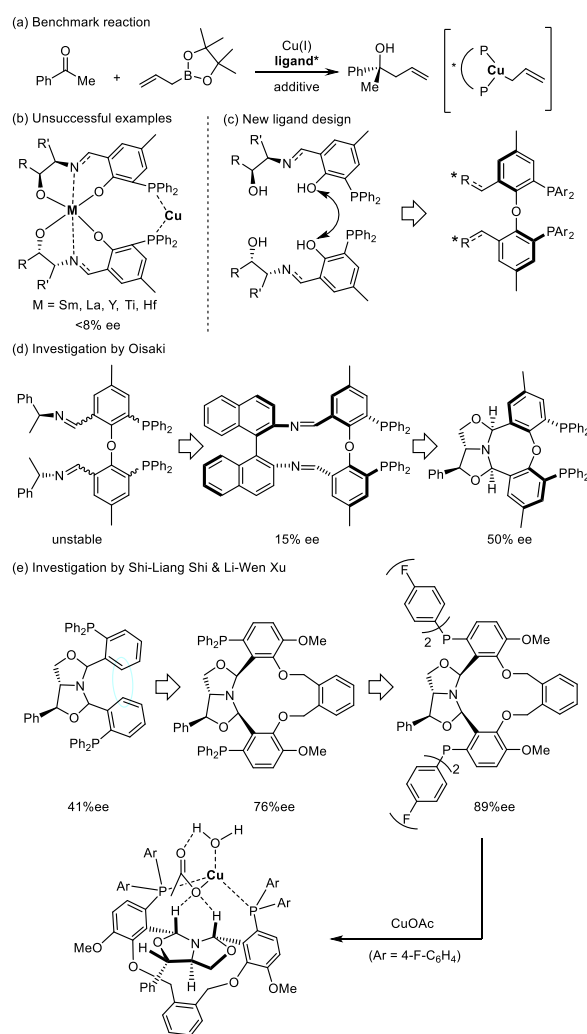


Fig. 2 Optimization of novel modular chiral bisphosphines for Cu-catalyzed allylation of ketones.

研究を引き継いだ二人、Shi-Liang Shi 君(現・上海有機化学研究所 教授)と Li-Wen Xu さん(現・杭州師範大学 教授)は、様々な配位子構造を圧倒的馬力で合成し、探索を進めていった。ここから苦笑いする話となるのだが、上記のとおり自画自賛していたジアリールエーテル構造を、彼らは検討過程であっさり除いてしまったのである(図 2e)。私の思考経路など彼らは知る由も無いので、全くもって仕方がなかった。しかしこれが功を奏したらしく、彼らの手で研究は完成をみせ、誰も目にしたことがない配位子構造が産み出された¹⁰⁾。留学先で受け取った論文草稿の化学構造を目にして、大変に驚いたことを覚えている。

自ら立ち上げた研究テーマに固執しすぎることなく適切に手離れさせ、次世代に適度な自由を与えることにより、自分では思いもつかない「偶発的な発想」が持ち込まれることを目の当たりにしたわけで、本当に良い経験をさせていただいた。

3. 超分子化学がやりたかったポストドク

博士号取得後は、海外ポストドクとして武者修行を考えた。当時の柴崎研 OB/OG の方々も、ポストドクとして数多く留学されていたが、触媒開発または全合成の研究室を選ぶケースが多かったように感じていた。そこで私は『この2分野だけは選ばないようにしよう』と心に決め、行き先を考えることにした。少しは他人と違ったことをやらねば浮かばれないし、さほど面白い話にも仕上がらないだろう、何より触媒のことしか分からない人間になってしまうと、発想・視野が長い目で見て狭くなってしまいうように直感されたのである。

そこで、もともと愛着が強かった超分子化学を学んでみようと思い、J. Fraser Stoddart 教授(当時・UCLA)にポストドク応募の手紙を郵送した(忙しい先生には、紙で送ると捨てられにくく目に留まりやすくなるというアカデミアライフハックが当時知られていた)。しかし待てど暮らせど、受入可否の返事が来ない。海外学振の申請締め切りも迫る中、自力ではどうしようもない状況に置かれてしまい、このときが精神的に一番辛かったように思う。最終的に返事を待つことを断念し、第二候補であった Omar M. Yaghi 教授(当時・UCLA)に打診し、受け入れを快諾いただいた。後に Stoddart 教授からは、受賞ラッシュの対応で返事が遅れてしまったことのお詫びメールを柴崎教授経由でいただき、無視されていたわけではなかったことに安堵した。

ご存じのとおり Yaghi 研は、金属-有機構造体(MOF)材料のバイオニア研究室である。しかし私は MOF など全く触ったことがなかったため、そもそも何をやればいいのか? を学ぶことから始めねばならなかった。渡米

直後に Yaghi 教授にテーマの相談をしにいったところ、“You can do everything you want!” としか返してくれず、途方に暮れたことが思い起こされる。ラボメンバーとのディスカッションと論文読解を並走させるうち、『周りとは差別化できる、独自の専門性を活かして取り組むべきだろう』と考えるに至り、有機合成・触媒化学の知見を取り入れた新規 MOF 創製のテーマを立案した。MOF 材料の取り扱いについては、メンバーの協力を仰ぎつつ、よちよち歩きから始めることとなった。その一方で、ゼロ結果で留学期間を終えてしまわないよう、合成技術を使ったラボ内共同研究(配位子合成の下請けとも言う…)を2~3並走させる立ち回りもしていた。英語が流暢でもなく、MOF 分野の肌感覚に欠ける身である以上、仕事で周りに関わって自分を知ってもらわないと、いずれ誰もまともに相手してくれなくなるのでは…そんなことばかり当時は考えていたように思う。

Yaghi 研で自ら立案して手がけたテーマは4つあったが、3つは早々にお蔵入りとなった。なんとか論文化できたのは、最後に残った金属担持型 MOF の創製研究¹¹⁾、つまり MOF を組み上げる有機配位子を金属錯体担持サイトとして使い、孔内で金属触媒反応を進行させることを狙ったテーマであった。触媒応用まではいかづとも、結晶性内孔で得られる反応中間体が X 線で解析できれば、不安定活性種を捕まえて触媒機構を解明できるような新たなプラットフォーム技術になるのでは、とも妄想していた。MOF 触媒のコンセプトは当時存在していたものの、担持錯体種の安定性・頑健性や金属元素のリーチングなどの面で課題があった。ここに目を付け、有機金属化学分野で強固な錯形成能を示すことが知られていた *N*-ヘテロ環状カルベン(NHC)を MOF 骨格に組み込むというアイデアを考えた(図 3a)。直線形状が好まれる MOF 配位子に NHC を組み込むことは合成的負担が大きく、当時は誰もやろうとしている様子なかった。そこで MOF 化学としては珍しい 10 工程ほどの合成経路を通し、新規イミダゾリウム配位子を作り上げた。これを亜鉛4核ユニットと組み合わせ、NHC 前駆体を組み込んだ MOF(IRMOF-76)へと仕立てた。合成後メタル化では金属を導入できなかったため、あらかじめ Pd-NHC 担持配位子として調製したものを MOF 合成条件へと附し、Pd 担持型 MOF(IRMOF-77)の合成に成功した。両者ともほとんど単結晶が得られ、原子分解能で構造が決定された(図 3b)。

こうして独自の Pd 担持 MOF が得られたところで、触媒反応への応用を考えた。しかし、MOF 化学に触れはじめてわずか2年に満たない身、想定しきれなかった現実に数多く直面し、この構想は実現に至らなかった。もっとも悩ましかったのは、亜鉛 MOF の化学的安定性

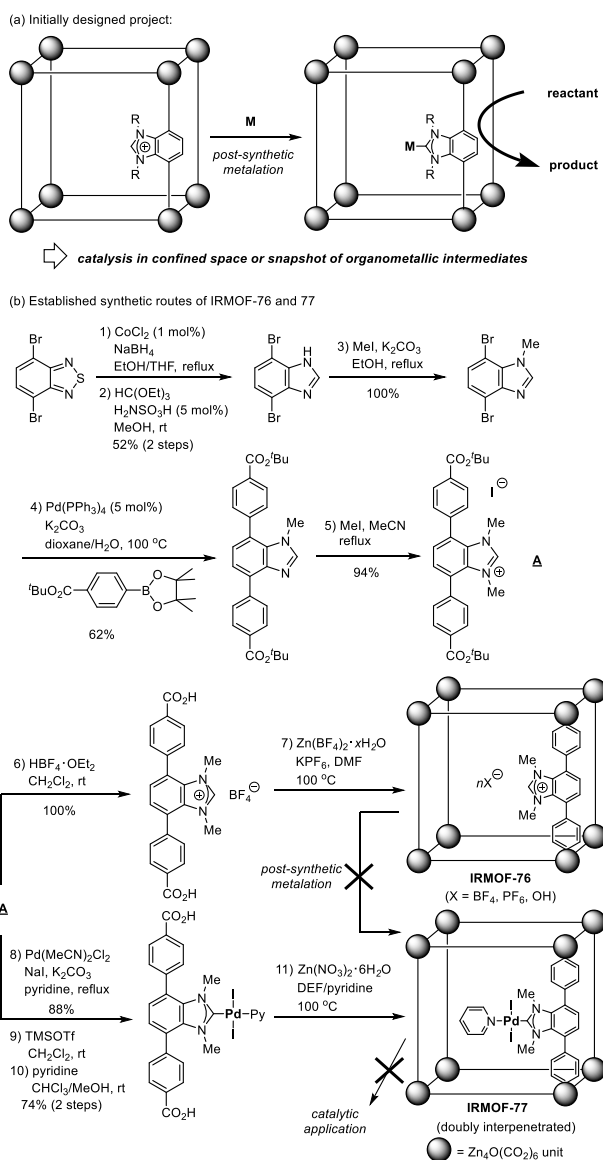


Fig. 3 A metal-organic framework with covalently bound organometallic complexes.

の低さであった。MOFを構成する亜鉛-カルボキシレート結合は適度な可逆性をもつため、MOFの結晶性が良い反面、化学条件に弱いのである。特に合成後メタル化に必要なNHC発生条件(塩基)にIRMOF-76を曝すと、結晶性がすぐ失われ、条件を強めるとMOFは分解するのみだった。IRMOF-77にしても、触媒応用に堪える化学的安定性を備えておらず、Pd上での配位子交換のみを実証して、留学期間がタイムアップとなった。

現在はMOF化学からすっかり離れてしまったが、全くの異国・異分野に飛び込んでサバイバルに努めた米国での経験と学びは、その後の研究者人生に多大な影響を与えてくれた¹²⁾。米国環境は良くも悪くも個性の強い人が多いが、他人の日常へは関心が薄く、自ら積極的に話しに行かない限りすぐさま放置プレイに遭う。逆に自ら

求めれば、親切に応じてくれることが多い。こういった文化的洗礼も早々に受け、良い意味での積極性を身につける機会となった。

そして今なお強く記憶に残っているのは、Yaghi研の同僚ポスドク・古川博康さんの『有機合成ができる人間ほど、難しい化合物を好んで作りたがるようだが、それは必ずしも良いことではない』というコメントである。異分野融合の現場では、強みとは「局所相対的に決まるもの」でしかなく、オーバースペック気味の専門性は必ずしも求められない(勿論ハイレベルであるに越したことはないが)。自らの強みを、他分野と上手く掛け合わせられる能力のほうが重宝される。これができれば、他人には容易に持ち得ない発想を、存外簡単に生みだせるからだ。この言葉は、安直な技術自慢に走りがちな研究方針への自戒をもたらし続けてくれている。VUCA時代における有機合成化学の価値とは一体何なのか、各自で常日頃から考えておく価値はあるだろう。

4. 助教1年生、ラジカル化学の海で藻掻く

「人生の夏休み」そのものだった米国留学から帰国し、2010年に柴崎研の後継として立ち上がった金井求研究室の助教に着任した。帰国直前に金井教授から提案されたテーマの大枠は下記のようなものであった。

“地球は酸化的大気下にある。酸素を駆動力に、2つのC-Hを切ってC-Cとして繋げる穏和な化学反応や触媒系をつくれるなら、最もシンプルで効率良く、かつクリーンな分子構築法になるだろう”

つまりは図4aのような反応である。参考文献として総説1報¹³⁾がメールに添付されていたのみで、具体的な話については全く言及されていなかった。あまりにとっかかりが無さ過ぎると感じたため、当時共有されていた「金井構想文」を眺めつつ、5~10年後の研究室にフィットしそうなテーマをあれこれ思い巡らせてみた。注目を集めつつあったペプチド医薬品と相性が良いのではと考え、図4bのような反応開発テーマ①②を提案した。しかし、一方では細かな所を全く詰めていなかったため、『新人のB4・M1学生にやらせるのだから、もうちょっとお手柔らかなテーマにしないかね?』と改善を促す返答をそこはかたなく期待してもいた。しかし、金井教授からの返答は『さすがに面白いことを考えるなあ!是非やってください!』というもので、甘々の見方は脆くも打ち砕かれた。

かくして『どうやって具体的な話に落とし込もう...』と頭を悩ませる日々が到来してしまった。言い出したのが自分である以上、後にも先にも引けない一方、本誌読者

の皆さんなら想像可能だろうが、テーマ①②のとおりに真正面から進めてしまうと、担当する学生たちが屍の山になることも確実である。いきなりペプチドから取り組むのは高難度すぎると思えたため、アミノ酸1単位からテーマ①②に取り組みはじめた。しばらく進めるうちに、テーマ②はやはりあまりにも難しすぎたことが判明し、ほどなく店じまいとなった(現代でも相当する触媒反応は存在しないと思うので、読者の皆さんも挑戦してみてはいかが?)。

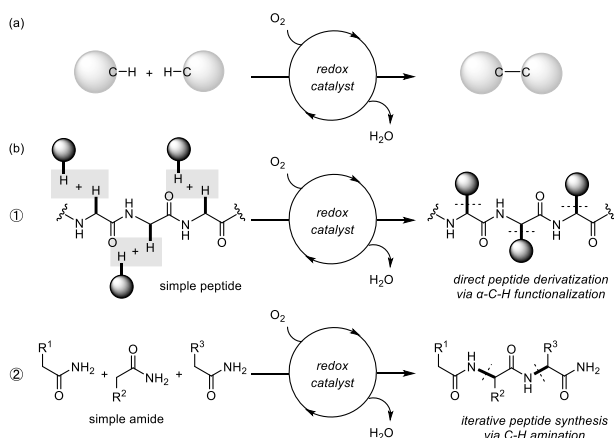


Fig. 4 Peptide synthesis and derivatization via catalytic cross-dehydrogenative coupling (CDC).

一方のテーマ①については、官能基豊富分子の sp^3 C-H 結合を選択的に切断する目的に、ラジカル化学が強力なツールになるだろう目星が付いていた。1期生の橋詰祥伍君が見出してくれた、触媒的ニトロソカップリング反応がヒントになった^{14,15)}。この触媒系は、複雑で酸化に弱そうな分子構造であっても、特定の sp^3 C-H 結合のみを選択的に切断し、脱水素クロスカップリング反応(CDC)を進行させる。加えて『ラジカル反応は水中でも使える。O-H 結合の結合解離エネルギーが大きいため、水はそもそもラジカルと反応しづらい』という、昔の学位論文発表会での某先生による発言が頭の片隅に残っていてもいた。これらを手がかりに、複雑な化学変換を行おうとすると常に直面する課題(反応性・不活性結合の活性化・化学選択性・条件の穏和さなど)を統一的にクリアできる化学種は、ラジカルしかあり得ないだろう、と直感されたのである。かくして、金井研在籍中はラジカル化学に絞って身を立てていこう、他のことは(なるべく)無視しよう、とする心が決まった。私見であるが、研究初期は「何をやるか」よりも「何をやらないか」に厳格であることのほうが大切に思う。“面白いこと”など人の数だけあるので、頼まれたから・断れないからと安請け合いしていたら、自分の人生はすぐに終わってしまう。任期付き職ならなおさらであり、まさに死活問題になる(そうは言っても、人間関係は大事だが…)。

話を戻そう。アミノ酸基質の変換を想定したとき、ラジカル酸化形式では、 α 位 C-H 結合は切断困難だろうと推測された。そこで、基質を金属触媒で活性化しながら、近傍発生させた有機ラジカルで C-H 結合を切断(水素原子移動, HAT)してイミンまたはイミニウムを形成し、それを変換の足がかりにするという、妄想混じりの協働触媒系を立案した(図 5a, 5b)。振り返ってみれば、柴崎研お得意の二機能触媒系へと先祖返りしていくかの如き発想だが、当時はラジカル化学の経験がゼロだったため、どうアプローチすればいいかわからないことだらけで、手近な発想に飛びついた感は否めない。学生たちにも何とか結果を出してもらわないと、新生研究室としても先行き不安になる。そもそもこれだけ恵まれた環境で何ひとつ形にできないならば、どこに行っても自分はダメ研究者扱われるに違いない…とするプレッシャーもあった。

ともあれこの設計を具体的な分子構造に落としこむべく、有機ラジカル候補を紙上検討した。種々眺める中で、岩淵好治教授(東北大院薬)が精力的に検討されていた AZADO・ABNO¹⁶⁾が目に留まった。AZADO 分子は合成そのものが大変で、金属配位子につなぐどころでは無さそうに感じた一方、ABNO は供給容易で、ケト基を備えた中間体ならば、エノラートアルキル化によって金属錯体を楽に連結できるだろうと考えた(図 5b)。このナイーブな発想を、修士から加入した1期生・園部敏亮君に手がけて貰った。しかし、ABNO 骨格は予想以上に加工性が悪く、配位子を上手く連結させることからして難儀だった。何とか作った分子をアミノ酸の酸化反応に附し、両者を連結させない触媒系とも比べてみたところ、無理してつなぐ必要が無いことが分かってしまった(図 5c)。

こうしてナイーブな触媒設計は脆くも崩れ去ったわけだが、よくよく先例を調べて見ると、ケト基を備えた ABNO 分子(keto-ABNO)が酸化触媒として活用された事例は、岩淵教授の研究を含めても過去に存在していないことが分かった。加工性の良さを期待して導入したはずのケト基が、極小の電子求引基として働くという事実も意図せず見えてきた。さらに keto-ABNO はシンプルな ABNO に比べても結晶性良好で扱いやすく、酸化触媒としても性能に優れていた。アミンの酸素酸化反応というのも当時はかなり珍しかったため、銅/keto-ABNO の組み合わせをベースに最適化を行い、系中生成させたイミンへの C-C 結合形成をワンポットで行えること、不斉反応へも展開可能であることを実証した(図 5d)¹⁷⁾。先人達の落ち穂拾いのような成果ではあったものの、ラジカル化学の知識ゼロから手探りしていた中で、新たな分子設計指針を自分なりに獲得できたことには、素直に

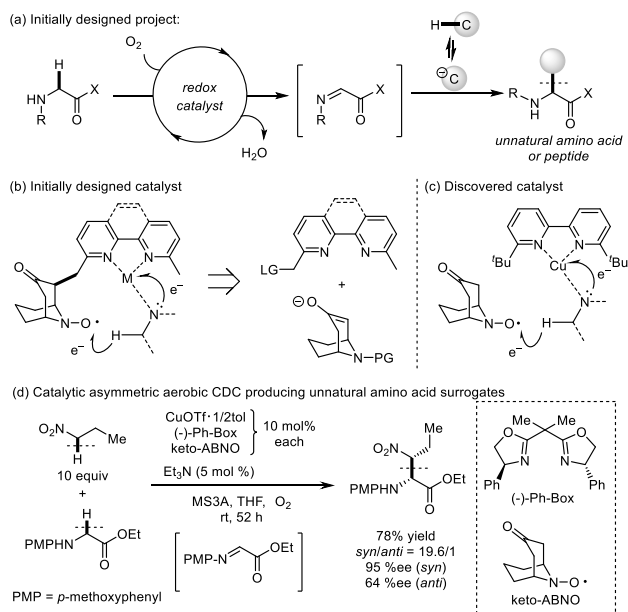


Fig. 5 Catalytic aerobic derivatization of amines enabled by $[1e + 1e]$ oxidation mechanism.

喜びを感じられた。

このアミン酸化反応のほかにも、ラジカル化学や酸素酸化に基づく sp^3 C-H 活性化・CDC 反応をいくつか開発し、論文にまとめ上げることができた¹⁸⁻²²⁾。初期に師事してくれた学生たちには、理不尽気味の負担をかけてしまったかもしれない。数々の至らぬ点は、申し訳無く思うばかりである。頼りない助教1年生とともに研究を進めてくれたことには、今でも感謝しかない。

5. 「異界の分子」に手を染める

反応開発屋たるもの、高難度な化学変換を目指す挑戦的研究には、理屈抜きのモチベーションがかきたてられる。“そこに山があるから登るのだ”に近い心理は、反応開発研究を生業とする方なら、誰しも共感頂けるだろう。何をもちて“高難度変換”とするかにはいろいろな見解があろうが、医薬分野が身近だった私にとっては、「天然物のような複雑分子構造に含まれる、一見して反応しづらそうな結合・官能基を選び、ピンポイントで変換する触媒反応」がそのひとつだった。

アミン酸化触媒の開発に目途が立った段で、ここから研究をどうやって展開させていこうかと考えた。1秒で思い浮かんだ横展開は「アルコールの酸素酸化」であった。しかしこの化学は Shannon Stahl 教授(ウィスコンシン大)や岩淵教授が既にしのぎを削りあう競争分野になっており、後発参入では返り討ちに遭ってお終いだろことは容易に想像できた。そこで改めて、当初からの構想であった「ペプチド・タンパク質の加工法」に立ち返ることとした。例えば、アルコール側鎖をもつセリン・スレオニン銅/keto-ABNO 触媒系で酸素酸化し、カ

ルボニル基を露出できれば、オキシム化に代表される汎用法を介してタンパク質に機能性分子を結合できる新たな手法になるだろう(図 6a)。アミンの酸素酸化が進行するという事は、廃棄物相当の水分子や、ルイス塩基が大量に共存する環境でも触媒が失活しないことを示している。極性官能基豊富分子の変換にとって、銅/keto-ABNO 系はうってつけの触媒特性をもつと思われるのである。

しかし、すぐさま眼前にハードルが立ちはだかった。ペプチド・タンパク質は、水中で扱うべき中～高分子であり、合成法・分析法・取扱法も低分子とは全く異なる。低分子変換の経験しかなかった当時の私にとっては、「異界の分子」そのものを感じられた。どこから手を付けたものやらと途方に暮れていたところ、JST の支援で「ERATO 金井触媒分子生命プロジェクト」がスタートし、これまで縁の無かった分野の研究者が金井研に多数加入してきた。これ幸いとばかりに、その一人でもあった相馬洋平グループリーダー(現・和歌山県立医大 教授)に、『こんな反応ですが、実現できたら価値ありますか?』と相談したところ、『できたら面白いと思います!』という前向きなコメントをいただいた。ペプチド化学のエキスパートによるお墨付きは、個人の理解を超越したプロジェクトに取り組むための勇気づけや心理的支えになったことは間違いない。

かくして相馬さんにはペプチド化学の初歩からご指南いただきつつ、当時修士学生として加入してきた関陽平君にテーマを進めてもらうことにした。先行例からアルデヒドができると予想して、銅/keto-ABNO による酸素酸化をセリン1単位にかけてもらったところ、『何か生成物はできてるようですが、アルデヒドと全く異なる分子量でマスが飛んできます』との報告を受けとった。いくつかの可能性を考えて、きっとこれだと思い当たったのが、オギザルイミド構造であった。よくよく調べると、加水分解体も併せて得られていることがわかり、セリン部位での選択的アミド切断が進行しうる可能性が示唆された。

ご存じのとおりペプチド結合の分解は、酵素ならばいとも簡単にやってのける一方、人工触媒にとっては極めて難しい反応のひとつである。特定のカルボニル基をルイス酸触媒で活性化しながら加水分解へ持ち込むアプローチが先行例の多くを占めていたが、得てして条件が厳しくなり過ぎ、化学選択性が出しづらいう話になる。ペプチド結合の選択的分解を実現するには、ルイス酸触媒機構とは根本的に異なるアプローチが必要だろうという見通しは前々からもっていた。その前提で上記の想定外事象を眺めて見ると、「側鎖の選択的酸化をもって、主鎖を分解容易な構造に変換する」という新たなアプロ

チが浮かび上がってきた。この着想に基づいて触媒系の最適化を行い、セリン選択的酸化的ペプチド鎖切断系を確立した(図 6b)²³⁾。タンパク質でもやってみようと、関君にユビキチンの切断を試してもらったところ、セリン部位で切れた断片が見事に観測された(図 6c)。想定以上に上手く行った化学系として、印象深い仕事のひとつになっている。

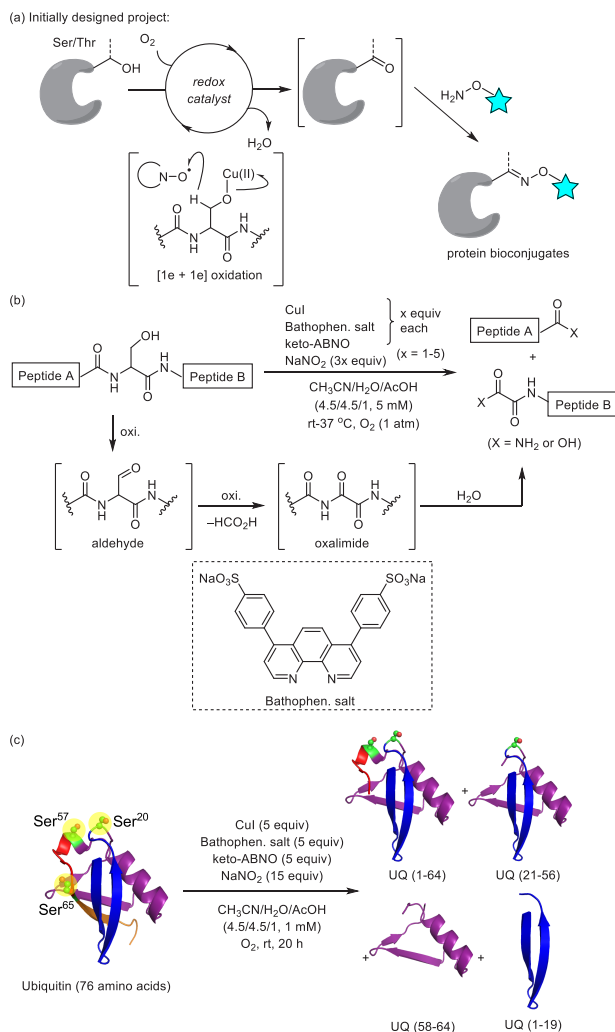


Fig. 6 Serine-selective oxidative cleavage of peptide/protein.

余談になるが、本反応の最適条件は、ペプチド原料に対して量論量以上の試薬を加えるものとなっている。つまり“触媒反応”と名乗れる系ではもはや無くなってしまった。「多成分かつ希薄濃度(mM以下)で機能するほど、強力な触媒系ではない」という化学的限界の他に、「ペプチド・タンパク質原料のほうが触媒成分よりも貴重で高価」という実用上の理由もあった。ペプチド・タンパク質という「異界の分子」を触りはじめた代償(?)として、触媒化学への拘りを捨てざるを得なかったとも取れる。新たな荷物を手に入れたら、古い荷物はおろして進まねばならない。“旅慣れた人ほど、身軽に旅をする”

という格言が思い起こされる。

6. 予想もしない反応は、狙って見つけ出せるのか？

反応屋であれば誰しも、「どうすれば新反応・新触媒を効率よく見つけ出せるか?」という学術的課題に対し、自分なりのアプローチを示したいと強く思うものだろう。考えなしだと完全に運任せになるので、多少は戦略を持ち込みたいわけだ。膨大な先例をヒントに、設計的な反応開発も進めるが、それでも多量の実験的検討は求められる。『できれば早起きしたくないよう、働きたくないよう』とする、学生時代からの“三つ子のナマケモノ精神、百まで”思想から逃れられない私は、どうやれば楽して素早く探索できるのか、上手いこと偶然を引き当てて来れるのか——ということばかりをずっと考えていた。

このある種壮大(?)な課題に対しては、天然物合成化学を下敷きとしたアプローチができないものかと、実はひっそり考えていた。学生時代、天然物の全合成研究を門前小僧的に眺めていたことが原体験となっている。柴崎研同期生の倉持哲義君は、当時から私など及びも付かない頭脳とプレゼン力を誇っており、かの名著「Classics in Total Synthesis III」に掲載されるほどの高難度合成(Garsubellin Aの全合成)を、博士課程在籍中に成し遂げていた^{24,25)}。そんな彼の卓越能力をもってしても、「化学結合1本をつくるだけで、1年の検討を要する」「1mgの中間体を使う条件検討をLC-MSなしに行う」など、尋常ではない離れ業をもって完遂していたわけで、途轍もない能力・忍耐力・信念が全合成には求められるのだな、自分のようなナマケモノには到底やれるはずがないな…と、遠目からの憧れを抱くばかりであった。

しかし全合成をやるのは無理でも、エッセンスを持ち込んだ反応開発研究ならできないだろうか?とも夢想していた。全合成研究の学術的意義のひとつに、「新たな化学反応の発見」があるからだ。複雑な合成中間体に変換検討を行う過程で、予想もしない生成物が得られることがままたり、ここから新しい化学が拓かれることも少なくない。“TLCで見えた副生成物は、できる限りすべて単離して解析しろ”という現場の教えは、経験則からも全く正しい。しかし反応探索研究のためだけに、全合成中間体を何工程もかけて大量に用意し、何百もの条件検討を行うことは大変すぎる。率直にやりたくないし、やれる気もしなかった。

あるとき、『ペプチド・タンパク質を天然物の一群と捉えてしまえばそれで良いのでは?』と気がついた。特にペプチドならば固相合成ですぐ供給でき、ほぼLC-MSだけで分析が進むので、全合成中間体を使うよりも遥かにスピーディな検討に持ち込める。多様なペプチド

ライブラリに様々な化学条件を当ててやることで、予想もしない化学反応が見つかるのも良いのでは？ という淡い目論見を心に秘めつつ、ペプチド化学変換に突入したところもあった。

そしてその時は、意外なほど早く訪れた。セリン切断反応を検討していた関陽平君が、『トリプトファンを含むペプチドに銅/keto-ABNO 反応をかけると、セリンで切れた HPLC ピークに加えて、keto-ABNO 付加体のピークが見えてきます』と報告してきた。トリプトファンを含まないペプチドでは相当する付加体は得られないため、この未知反応は高いトリプトファン選択性を示すとすぐさま理解された。このセレンディピティに基づき、当時としては唯一無二の「遷移金属フリーなトリプトファン選択的タンパク質修飾反応」としてまとめ上げることができた(図 7a)²⁶⁾。ペプチドやタンパク質といった“複雑天然物”を標的とする反応開発研究に挑戦したからこそ、見出されてきた結果と捉えている。予期せぬ発見への能動的出会いを期した反応/触媒開発は、PHT が教えるマインドセットと親和性が高く、研究の転回を好ましくもたらしやすい。分析技術とビッグデータ解析技術(AI)の進展に伴い、今後とも飛躍が期待できる研究戦略となるだろう²⁷⁾。

一方で、強く拘ったことがひとつだけある。タンパク質化学修飾体の結晶構造解析である。これは MOF 化学の研究経験が元になっている。原子分解能での X 線結晶構造解析は、あらゆる議論反論を黙らせる強さがあり、MOF 分野ではこれを目の当たりにする機会に事欠かなかった。一方でタンパク質修飾化学の評価は主として質量分析に依拠しているため、精密な構造情報には乏しい。しかしトリプトファンは特別な天然アミノ酸であり、存在数と露出度が最少であるため、その修飾体は純度(均質性)の高いものとして得やすいのである。もともと結晶化しやすいタンパク質ならば、修飾しても結晶化

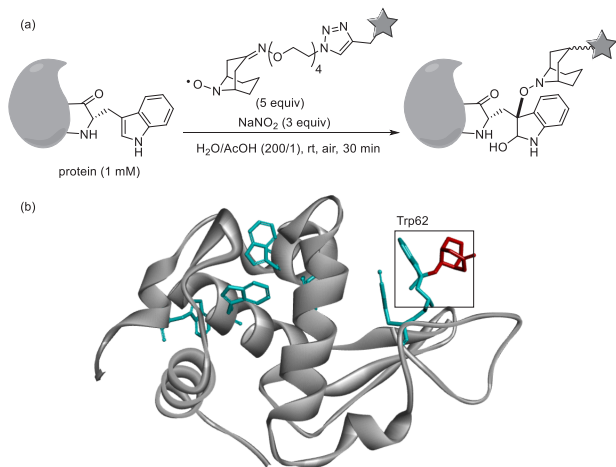


Fig. 7 Transition metal-free, tryptophan-selective protein bioconjugation.

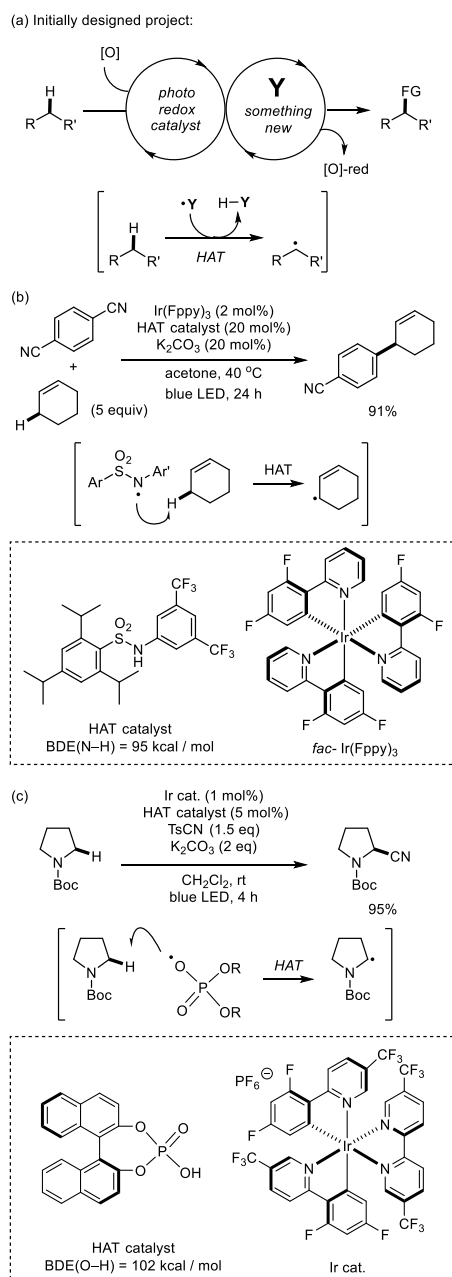
しやすいままだろうと安直に考えた。タイミング良く幸運なことに、構造生物学を専門とする佐々木大輔君(現・和歌山県立医大 講師)が ERATO ポスドクとして在籍していた。『数あるタンパク質の中でも、リゾチームは学生実習で扱われる程度の結晶化難度です』という話を彼から教わり、関君にすぐさまリゾチーム-keto-ABNO 付加体の結晶化検討をお願いし、佐々木君のサポートによって、ほどなく単結晶と X 線回折像の取得に至った(図 7b)。

低分子や MOF の結晶構造解析しか経験の無かった私は、タンパク質の結晶構造解析に対しても、天然物合成研究に似た憧れを抱いていた。適切な時期に適切な人材が側にいた幸運にも助けられ、当初考えもしなかったやり方でその一端に関われたことは、素朴に嬉しいことだった。MOF 化学の現場感が、数年を経て全く異なる分野で活かされたことにも、【計画的偶発性】の凄みを感じざるを得なかった。

7. 使えるラジカルの幅を広げたかった

ペプチド・タンパク質を反応基質として扱いはじめると、やはりラジカル発生条件(多くは酸化)を穏和にしないと、先行き辛いんじゃないかなろうか…と感じる機会に多く直面した。そこで当時からブームとなっていた、可視光レドックス触媒(PC)と電解系の導入を検討した。金井教授は『光は当てないでくれ』と、当時のメンバーによく言っていたように思う。David MacMillan 教授(プリンストン大)が普及させた一大分野のフォロワーになることには、忸怩たる思いがあっただろうことも理解できる。一方の私は、『在籍中はラジカル化学、ペプチド・タンパク質化学に絞って身を立てよう』と考えていたわけで、制御可能性が広がるツールをあえて忌避する理由は存在しなかった。加えて東大環境ともなれば、結果に貪欲な学生たちも少なからず存在する。ハイスループットでの並列検討ができる PC 系で、どんどんデータを出したいと望む彼らの研究モチベーションを削ぐような理由づけも、持ち合わせてはいなかった。

その当時は、PC 駆動によって sp^3 C-H 変換を進行させる水素原子移動(HAT)触媒、すなわち PC-HAT ハイブリッド触媒概念²⁸⁾が広まりはじめていた頃だった。新規 HAT 触媒構造(図 8a の Y)を独自に設計できれば、ペプチド・タンパク質において不活性とされるアミノ酸(バリンやメチオニンなど)をも変換標的にでき、新たな選択性制御法になるのでは？ と考えた。そんな目論見から、製薬企業からの研究員・田中博隆さんと学生・若木貴行君に低分子系の検討を進めてもらい、スルホンアミド²⁹⁾やリン酸³⁰⁾が新規 HAT 触媒として振る舞うことを報告できた(図 8b, 8c)。



また、 sp^3 C-H 官能基化における位置・立体選択性の制御は、当時から大きな課題であった。HAT 触媒の立体障害を大きくしたり、分子認識部位を組み込むことの有効性は、*N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) を用いる各種先行例および独自の予備検討^{21,22)}を通じて、いくらかの成功確率があるようにも感じていた。ただ、複雑な触媒構造を 10 工程ほどかけて合成し、試すたびに『今回も駄目だったよ…』を繰り返し続けるアプローチは、修士学生時代のリン配位子開発における苦い経験が思い起こされた。現代の学生も、もはやついてこないだろうし、こうした力業からは、そろそろ卒業すべきタイミングだろうとも考えはじめていた。

そのような中で PC-HAT 触媒系の先例を見直して

ると、最弱の C-H 結合、もしくはヒドリド性の大きな結合を切断標的とした、いわゆる“innately selective”な事例がほとんどだった。ならば『何らかの工夫』で特定の C-H 結合だけ弱めることができれば、位置選択性の触媒制御が実現されるのではないかと感じ至った。この“何らかの工夫”は「アニオン性官能基の隣に sp^3 C-H 結合を置くことにより、結合解離エネルギー (BDE) が低下する」という“結合弱化”の概念実証へと落とし込まれることになった。この仮説そのものは、先述の銅/keto-ABNO 触媒系が、銅アミド中間体を經由することで keto-ABNO 程度の弱い HAT 触媒でも C-H 切断を進行させうる機構から、インスピレーションの一部を得てもいた (図 5c)¹⁷⁾。

しかし当時の現場はというと、『アルコール 2 つを原料に、脱水素型ピナコールカップリングを実現できないか?』という金井教授発案の挑戦的プロジェクトが上記の話とはまったく無縁に進行していた (図 9a)。この話から、なぜ“結合弱化”のような研究テーマへと転回が成されたのだろうか? これは担当していた学生・坂井健太郎君が、ひとつひとつの素過程を詰めていく過程で、アルコール基質をケイ素・ホウ素エーテルに組み込み、PC-HAT 系で α 位 C-H 結合を切断できないかと考え取り組み始めたことに端を発する。ボレートとアルコールの複合体形成による α 位 C-H 結合の弱化は、DFT 計算から予測された (図 9b)。この結果に触発された条件最適化により、電子不足ボリン酸エタノールアミン複合体を PC-HAT 系に添加すると、アルコールの α 位選択的 C-H アルキル化形式で、収率・選択性の顕著な向上が見出されたのである (図 9c 中)。厳密なことを言えば、結合弱化と加速効果をそのまま紐付けることは出来ないし、当初目指していた反応とも異なっているのだが、ともあれなかなか良い系ができたんじゃないかと確たる手応えを感じていた。

さらにインパクトある話にするには…と考え、『不斉化もしくは位置選択性制御まで実現できたら投稿しよう』との話になり、検討を積み増す決断をした。今思えば、納得いくまで後出し気味に検討を積み増す意思決定は、研究室内部で常態化しており、今回はこれが完全に裏目に出てしまった。ほどなく Mark Taylor 教授 (トロント大学) が、類似の PC-HAT-ボリン酸系による糖の位置選択的 C-H アルキル化を報告したのである³¹⁾。そもそも糖とボリン酸触媒の組み合わせは Taylor 教授の得意技であり、昨今の PC-HAT 系の発展を彼なりに取り入れて優れた成果に仕上げたことは、傍目からも疑いようが無かった。流行分野で研究していると競争相手に出し抜かれることは一度や二度ではないが、そうは言っても悔しい話である。『これは参った、全く勝ち目がな

い、このままだと表に出せなくなってしまう、どうしよう…』と、坂井君ともども暗澹たる気持ちで相談していたことを覚えている。

もがいた結果、少し目線をずらしてコンセプトを示そうと、ピナコールカップリングでも活用を検討していたシリケート種へシフトすることにした。アルコール相手にシリケート種を動的に組み、なおかつ酸化耐性のありそうなケイ素化合物を様々に検討したところ、Martinスピロシランという、触媒化学領域ではほぼ活用例のなかったケイ素種がこれに適することを見出した(図9c上)。こうして速やかにデータをまとめあげ、論文を発表できた³²⁾。ちなみにホウ素系のほうは、Thieme

Chemistry Journals Awardの招待論文として、後日、日の目をみる事ができた³³⁾。同様の発想から、ゲルマニウムを関与させるアミンの α 位C-H変換(図9c下段)³⁴⁾へも展開できた。一連の仕事を土俵際でお蔵入りさせずに済み、安堵したことを覚えている。

しかし、ケイ素論文の公表後ほどなくして、SNSの炎上騒動に巻き込まれるという、想定外の出来事に直面することとなった。諸藤達也君(当時・学習院大 助教)が提案した仕事の真似ではないのか? という説を、アブストラクトの構造式だけ眺めた名も無き人々が、Twitter上で声高に主張し始めたのである。Martinスピロシランを使った光触媒系については、諸藤君みずからクラウドファンディングで提案していた³⁵⁾。この事実はもちろん把握していたが、Martinスピロシランは彼の専売特許というわけでもなく、活用の仕方も全く異なっている。特に干渉することはないだろうと考えて検討を進め、論文公開に至ったのである。結局は諸藤君がブログ³⁶⁾に顛末をしたため、火消しする形で事なきを得た。彼の迅速な対応には今でも感謝しかない。何かが一とつ間違えれば、研究室の学生たちにも謂われ無き悪評が伴い、将来に禍根を残す話となっていたかも知れないからだ。利害関係のない世間というものは、ゴシップとして消費して楽しめればいい程度の、愉快的・表層的な理解しかもたないものだと薄々感じていたが、同じ有機化学を専門とするはずの方々までが、面白おかしく無根拠のゴシップに乗っかる現実を目の当たりにし、返す返すも残念でならなかった。ともあれこれを教訓に、ネット全盛時代における情報伝達には、ゆめゆめ気をつけねばならないという学びを改めて得た。

この経験から違和感をもったことがもう一つある。それは、『我が国の有機合成化学は、機能や現象より、構造や手法にオリジナリティを求め過ぎてはいないだろうか?』ということだ。“研究者の顔が見える分子”という表現で成果を語ることが、一つの典型だろう。この表現そのものには、さして問題はないのだが、繰り返し使用することで、「見て分かりやすいものだけで研究を語る文化背景を助長する」ような“教育のお墨付き効果”をもたらしてはいないだろうか? この思想が遠因となって、炎上騒動が起きた可能性はないだろうか? 構造はあくまで、化合物の価値要素の一部でしか無い。“顔が見える分子を作らねばならない”のであれば、タンパク質や抗体を扱う研究者には、合成化学的なオリジナリティを主張する権利は無いのだろうか? —そんなことまでも、いろいろと考えてしまった。

安直な人真似はもちろん全く褒められたことではないが、“他人が触っているから”とする(これも安直な)縄張り意識に似た思想だけで、特定の分子構造や科学的知見

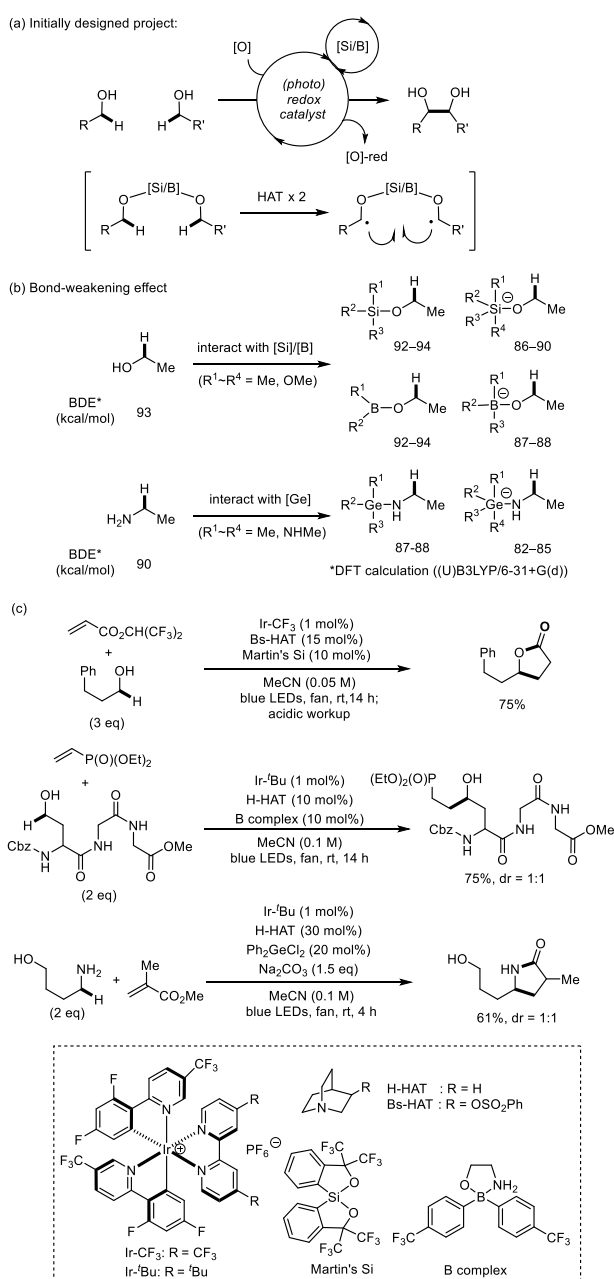


Fig. 9 Site-selective PC-HAT-promoted sp^3 C-H alkylations inspired by bond-weakening concept.

を排除し始めてしまうと、話が広がっていかないし、時にはどん詰まりになってしまう。“巨人の肩の上に立って世界を眺める”ことを基本に、先人達の培ってきた共有財産に敬意を表しつつも、有難く活用させて頂き、新たな構造・機能・現象の発見をもって、人類・社会の普遍的価値へとつなげていく—これこそが本来、化学者として在るべき姿勢ではないだろうか。

8. 予想しないことが起こりすぎても辛い

そうは言うものの、岩淵教授が研究していた分子構造を落ち穂拾いしたような“借り物感”は、私としても脱すべき心理として根強く残っていた。トリプトファン修飾法が見出された頃合いで、独自の有機ラジカル種を用いたタンパク質修飾法を本格的に考え始めていた。

英語の専門書を2冊^{37,38)}購入し、世に知られる有機ラジカルの知見から使えそうなもの、開拓度の低そうなもの、現代的目線によって新たな展開が見込めそうなものは無いかと、目を皿のようにして読み込んだ。その中で、イミノキシルラジカル³⁹⁾という化学種が目をついた。嵩高いオキシムと酸化剤(CAN)を混ぜるだけで用時調製できる持続性ラジカルであり、単離可能でカラムもかけられるという。『そんなことがあっていいのか?』と初見では半信半疑だったが、興味をもってさらに調べると、フェノールへの付加⁴⁰⁾や、アリル位 sp^3 C-H 酸化⁴¹⁾などの報告も見つかった。低分子変換向けのHAT触媒として捉える限り、独自の特徴を引き出すことは難しそうに思えたが、フェノール付加のほうは、チロシン選択的なタンパク質修飾法に展開できそうに思われた(図10a)。そこで早速 *di-tert-butyl iminoxyl* を調製し、酸化で真っ先にやられそうなトリプトファンとの交差実験を行ったところ、しっかりチロシン選択性が出ることを確認できた(図10b)。『やはり有機ラジカル反応は凄い可能性を秘めている!』と独りで感動していた。

さてここから何をやればよいのだろうか? まず試薬構造を水で使える形に加工し、ペプチド・タンパク質で基質一般性をみて、アプリケーションを1~2個入れれば、きっと面白い論文になるだろう、チロシン修飾法の先例はいくつかあったが差別化はゆくゆく考えよう、だいたい2年あれば終わるかな…? そんなぼんやりした見積りを、軽い気持ちで考えていた。実験ノートの記事によれば、図10bの反応を行ったのは2014年2月3日のことだった。しかしこの研究が日の目を見たのは2021年、足かけ7年を経てのことだった。“研究は、紙の上で考えたことの3倍時間がかかる”という詠み人知らずの格言があったと思うが、まさにそれを地で行く話となってしまったのである。

意外に思われるかもしれないが、この中で最も難儀

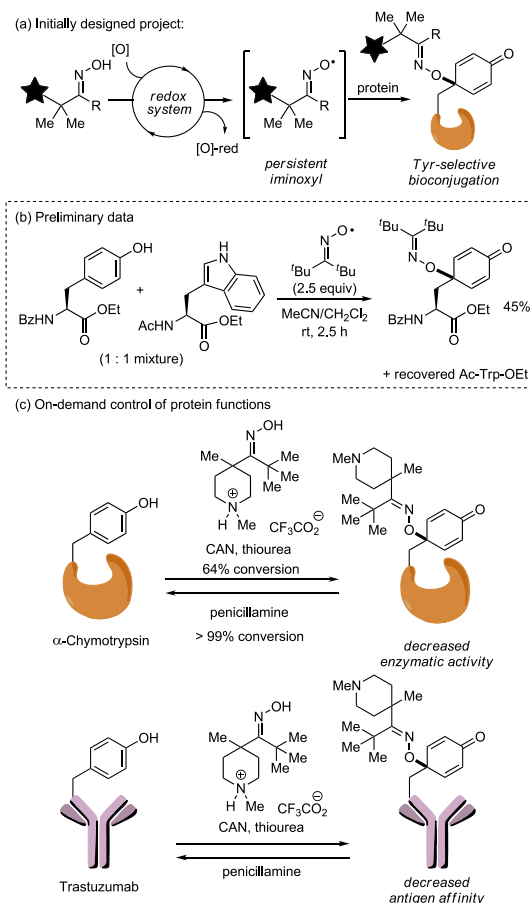


Fig. 10 Reversible protein modification at tyrosine.

だった検討作業は「水中で使える形に試薬構造を加工すること」だった。オキシムの基本構造を保存してイオン性官能基やポリエチレングリコール鎖をくっつけられれば済むのでは? と楽観的に考えていたが、試薬のサイズを大きくするにつれて、反応性が顕著に下がりがだすことが分かったのである。また、単なる水溶化検討だけでは論文化される理由に乏しいことも、インセンティブ面から辛いものがあった。

さらにもうひとつ、予想もしないことが判明した。本プロジェクト2代目の学生・石山隆史君が、『NMR管の中で、付加体が逆反応を起こして、チロシンが復活してきます』と報告してきたのである。何か別モノに壊れて行くならまだしも、“復活する”なんてことがあって良いのか? とこれまた半信半疑だったが、改めて調べて見ると、確かに復活している。どうなっているのかさっぱり分からないことも頭を悩ませたが、せっかく作った結合が逆反応でサクサク切れてしまうとすれば、タンパク質修飾法としては甚だ都合が良くない。化学結合を安定化させる検討までが追加になり、かなり途方に暮れたことを覚えている。

兎にも角にも水溶化・結合安定化の2点をクリアしない限り、論文公表はまず無理だろうとなり、プロジェクト

ト3代目の学生・丸山勝矢君が、両方の課題を同時にクリアするという離れ業に取り組むこととなった。優れたハードワーカーである丸山君は、まず収率評価系からのテコ入れを行い、ありとあらゆるオキシム構造を合成して試し、反応条件を徹底的に詰めあげた。あまりの徹底ぶりに、『そこまでやらなくてもいいんじゃないの…?』と何度か言ってしまったように思う。しかし、そんなことはどこ吹く風で検討を続けた丸山君は、オキシムの立体項が逆反応性の鍵たることを系統立てて突き止めた。さらに水中でも逆反応性を制御可能な、コンパクトな水溶性オキシム構造の導出も果たし、ペプチド・タンパク質のチロシン残基を狙って加工できる新たな修飾法として確立した。逆反応性を示すオキシム構造については、生体高分子の“プロドラッグ化”目的に使えるだろうと考え、タンパク質の機能オンデマンド制御に持ち込む検討を行ってもらった。酵素とモノクローナル抗体でこれを実証し(図10c)、すべての話を盛り込むことでひとつの論文として完成させた³⁷⁾。7年もの年月をかけてたったひとつの反応を完成させた経験は、私にとっても当然ながら初めてのことであった。天然物の全合成研究では7年程度作り込むなどザラで、しかもそれを複数こなしている研究者もいるわけで、彼らの持ち得る胆力をこの年でもようやく追体験できたような気もしている。

予想もしない話もたらした、出口が全く見えない長期プロジェクトの必然として、データ収集・整理・確認作業は膨大なものとなり、吐きそうな気持ちを抑えつつ進めていた。確認だけでもこれほど大変なのに、全てをこなした丸山君は、どういう気持ちでこの仕事を行っていたのか…彼の途轍もない気力と尽力なくして、この反応は完成を見なかっただろうことだけは、確信をもって言える。終わった時には正直、『こんな規模のプロジェクトはしんどすぎる、あまりにもデータが多すぎ、まとめるのも大変すぎた。こんなことは二度とやりたくない…』という気持ちのほうが、達成感よりも先に立ってしまった。私は根っからナマケモノなのだなあ…ということも再確認されたのであった(苦笑)。

9. “ご縁”は大事

昨今、多くの若手合成化学者が、アカデミアを去る話を耳にすることが増えたように思う。実は昔からよくあることだったのかもしれないが、SNSの普及によって可視化されやすくなった向きもあるかもしれない。業界のネガティブイメージがSNS上で日々流布されている現実には、一抹の気まずさも感じてしまう。アカデミアを去られた方々から話を伺うと、化学・研究そのものが嫌になったわけではなく、それぞれ独自の愛着をもっているようだった。私が観察する範囲では、業界の構造的

問題・古びた運営やマネジメント・環境や待遇の不遇さに向き合った結果、去る選択をしている人が多そうに思われた。これは業界ぐるみで継続的な改善が求められる話だが、私としても、これまで体感してきた変化スピードを信頼して待つと、確かに自分の人生のほうが先に終わってしまうようにも感じられる。彼らの言い分ももっともではないかと、話を聞かたび悶々とした日々を過ごしてもいた。

当の私は金井教授の庇護のもと、かなり自由度の高い研究をさせて頂け、この点においては感謝しかない。10年ほど素晴らしい環境で過ごして、次の行き場を探すことになったわけだが、いざ就活を始めてみると、適したアカデミックポストはあまりにも見付からない。居残りで延々と就活を続け、後進に渡すべきポストをこのまま埋め続けてしまうとすれば、これはこれで心底耐えがたい話であった。ダラダラやっても仕方ないと考え、『42歳までに次が見付からなかったら、潔く民間に転出しよう』とほどなく決心した。ここで間の悪いことにコロナ禍が勃発し、人事も2年ほど停滞したように感じた。『これも天命か、自分なりの生き方ができるなら、もうどこでもいいや…』と最後のほうは半ば諦念していたようにも思う。

相当数の機関から落選通知をいただいた後、現職の産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター(以下、触媒センター)のパーマネント職に採用頂けた。同世代の元・大学人材がアクティブに過ごしている機関であることは当時から認知していたが、その詳細までは把握出来ておらず、応募を契機に調べ始めたというのが恥ずかしながらの実情ではあった。ネットで調べても良く分からないので、旧知の仲である竹内勝彦君(触媒センター 主任研究員)に、内部事情をヒアリングしてみた。彼曰く、産総研とは“社会課題の解決”をミッションとする研究機関であること、その一部門である触媒センターは、佐藤一彦センター長の卓越したマネジメントのもと、次世代を表に出していく雰囲気があること、研究費・設備面でも潤沢な環境であること、国プロや企業案件を始めとするスケールの大きな仕事に関わりつつも、自身の裁量で基礎研究を進めることも強く奨励されているということが理解された。産業寄りの仕事に興味をもちはじめていたタイミングだったことも後押しし、2021年度の職員公募に応募してみたところ、無事採用いただけたという顛末である。

しかし当時の公募要領は、担当業務や任期の有無すら一見して判読しがたい文面でもあり、内部事情をヒアリングできていなかったら、絶対に応募しなかっただろうと思えるものだった。薬学界限にいながらにして、有機金属分野の若手会など、傍目からは直接関係してなさそ

うな会に出向き、同世代との“ご縁”を多く作っていたことが情報収集を助け、この応募を後押ししたことは疑いない。知られざる良環境ポストに身を置きたいならば、多少のキャリアリスクを負わねばならないご時世たることも実感されたが、反面、競争率がさほど高くないタイミングで挑戦できたことには利があった。事実、翌年度(2022)から“産総研の新規職員採用は、テニユアトラック制を廃止し、パーマネント採用にする”という機関方針が発表され、触媒センターも高倍率環境へと激変してしまったのである。あと1年応募が遅かったら、私も蹴落とされる運命だったかも知れない。

かくして大学教員から国研研究員へと、立場を大きく変えることになった。しかしやることはさほど変わらず、「触媒化学を基盤とする化学研究」と表現できる。当初はどうなることやらと不安も少なくなかったが、周りの方々の人柄の良さにも助けられつつ、今のところ楽しく過ごさせて頂いている。10年前ならば全く想像もしなかったキャリアを歩むことになったが、これもまさに“ご縁”であろう。

10. おわりに

【計画的偶発性】マインドをもって過去を漂流し、どうにかこうにかたどり着いた現在。改めて振り返っても、何がどうつながってきたか、予想などまず出来なかった。しかし予想外との遭遇は、新しもの好きの研究者にとって、本来楽しくて仕方の無いことのはずだろう。VUCA時代とはリスクしかない修羅の世界なのか？飽くなき楽しさに満ちあふれる未来なのか？—それは自分の心のもちよう次第で、どのようにでも変わるものだろうと、私は信じている。

最後に、敬愛する理系作家・森博嗣による小説の一節を引用して本稿を結びたい。人生には、正解も真実も存在しない。一人の人間に許されるのは、自ら恥じぬ生き様に納得することのみである。

正解とは、真実とは、本人が最も納得できる

仮説に他ならないのです。

(森博嗣『地球儀のスライス』)

謝辞 本稿の研究成果は、東京大学大学院薬学系研究科・有機合成化学教室およびUCLA・Yaghi研究室にて共に研究を行っていた学生および共同研究者諸氏のたゆまぬ努力と忍耐の結果であり、頭を垂れ感謝の意を表します。また、研究の大局観から細部に至るまで、高い視座から日々のご指導・ご鞭撻をいただき、自由度高く研究生活をを進めることをお許しいただいた柴崎正勝教授・

Omar M. Yaghi 教授・金井求教授に、この場を借りて深謝申し上げます。本研究の一部は、文部科学省・日本学術振興会の御支援を受けて行われたものであり、関係諸機関に感謝いたします。

(2022年12月23日受理)

文献

- 1) K. E. Mitchell, A. S. Levin, J. D. Krumboltz, *J. Couns. Dev.*, **77**, 115(1999)
- 2) K. Oisaki, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5644(2003)
- 3) K. Oisaki, D. Zhao, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 4325(2005)
- 4) J. Deschamp, O. Chuzel, J. Hannedouche, O. Riant, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1292(2006)
- 5) K. Oisaki, D. Zhao, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 7164(2006)
- 6) N. Kumagai, M. Kanai, H. Sasai, M. Shibasaki, *ACS Catal.*, **6**, 4699(2016)
- 7) J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 3636(2002)
- 8) R. Wada, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 8910(2004)
- 9) M. S. Betson, J. Clayden, C. P. Worrall, S. Peace, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 5803(2006)
- 10) S.-L. Shi, L.-W. Xu, K. Oisaki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 6638(2010)
- 11) K. Oisaki, Q. Li, H. Furukawa, A. U. Czaja, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 9262(2010)
- 12) 生長幸之助, 現代化学, **8**, 57(2010)
- 13) C. J. Scheuermann, *Chem. Asian J.*, **5**, 436(2010)
- 14) S. Hashizume, K. Oisaki, M. Kanai, *Org. Lett.*, **13**, 4288(2011)
- 15) S. Hashizume, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Asian J.*, **7**, 2600(2012)
- 16) Y. Iwabuchi, *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 1197(2013)
- 17) T. Sonobe, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Sci.*, **3**, 3249(2012)
- 18) N. Takasu, K. Oisaki, M. Kanai, *Org. Lett.*, **15**, 1918(2013)
- 19) K. Oisaki, J. Abe, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.*, **11**, 4569(2013)
- 20) M. Kojima, K. Oisaki, M. Kanai, *Tetrahedron Lett.*, **55**, 4736(2014)
- 21) J. Ozawa, M. Tashiro, J. Ni, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Sci.*, **7**, 1904(2016).
- 22) Y. Kadoh, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Pharm. Bull.*, **64**, 737(2016).
- 23) Y. Seki, K. Tanabe, D. Sasaki, Y. Sohma, K. Oisaki, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 6501(2014).
- 24) A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14200(2005)
- 25) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Classics in Total Synthesis III : Further Targets, Strategies, Methods*, Chapter 14, Wiley-VCH(2011)
- 26) Y. Seki, T. Ishiyama, D. Sasaki, J. Abe, Y. Sohma, K. Oisaki, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 10798(2016)
- 27) 生長幸之助, 浅野圭佑, 上田善弘, 医学のあゆみ, **282**, 23261(2022)
- 28) L. Capaldo, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Chem. Rev.*, **122**, 1875(2022)
- 29) H. Tanaka, K. Sakai, A. Kawamura, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Commun.*, **54**, 3215(2018)
- 30) T. Wakaki, K. Sakai, T. Enomoto, M. Kondo, S. Masaoka, K. Oisaki, M. Kanai, *Chem. Eur. J.*, **24**, 8051(2018)
- 31) V. Dimakos, H. Y. Su, G. E. Garrett, M. S. Taylor, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **141**, 5149(2019)
- 32) K. Sakai, K. Oisaki, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.*, **362**, 337 (2020)
- 33) K. Sakai, K. Oisaki, M. Kanai, *Synthesis*, **52**, 2171(2020)
- 34) K. Sakai, K. Oisaki, M. Kanai, *Org. Lett.*, **24**, 3325(2022)
- 35) <https://academist-cf.com/projects/117?lang=ja> (accessed: 2022/11/27)
- 36) <https://moro-chemistry.org/archives/3405> (accessed: 2022/11/27)
- 37) D. Crich Ed., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Radical and Radical Ion Chemistry*, Wiley-VCH (2013)
- 38) R. Hicks Ed., *Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*, Wiley-VCH(2010)
- 39) I. B. Krylov, S. A. Paveliev, A. S. Budnikov, A. O. Terent'ev, *Beilstein J. Org. Chem.*, **16**, 1234(2020)
- 40) M. Ngo, K. R. Larson, G. D. Mendenhall, *J. Org. Chem.*, **51**, 5390(1986)
- 41) B. M. Eisenhauer, M. Wang, H. Labaziewicz, M. Ngo, G. D. Mendenhall, *J. Org. Chem.*, **62**, 2050(1997)
- 42) K. Maruyama, T. Ishiyama, Y. Seki, K. Sakai, T. Togo, K. Oisaki, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 19844(2021)

PROFILE



生長幸之助 産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター・主任研究員 博士(薬学)
〔経歴〕2008年東京大学大学院薬学系研究科分薬学専攻博士課程修了・博士(薬学), 2008-10年カリフォルニア大学ロサンゼルス校化学/生物化学科博士研究員(日本学術振興会海外特別研究員), 2010年東京大学大学院薬学系研究科助教, 講師を経て2022年4月より現職。〔専門〕有機合成化学, 医薬化学, 均一系触媒化学, ペプチド/タンパク質化学。〔連絡先〕e-mail: k.oisaki@aist.go.jp, Twitter: @K_Oisaki