

2010年4月以降の有機合成化学教室の方向性について、まとめました。質問があれば、気軽に金井まで尋ねてください (kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp)。

I. 研究テーマについて

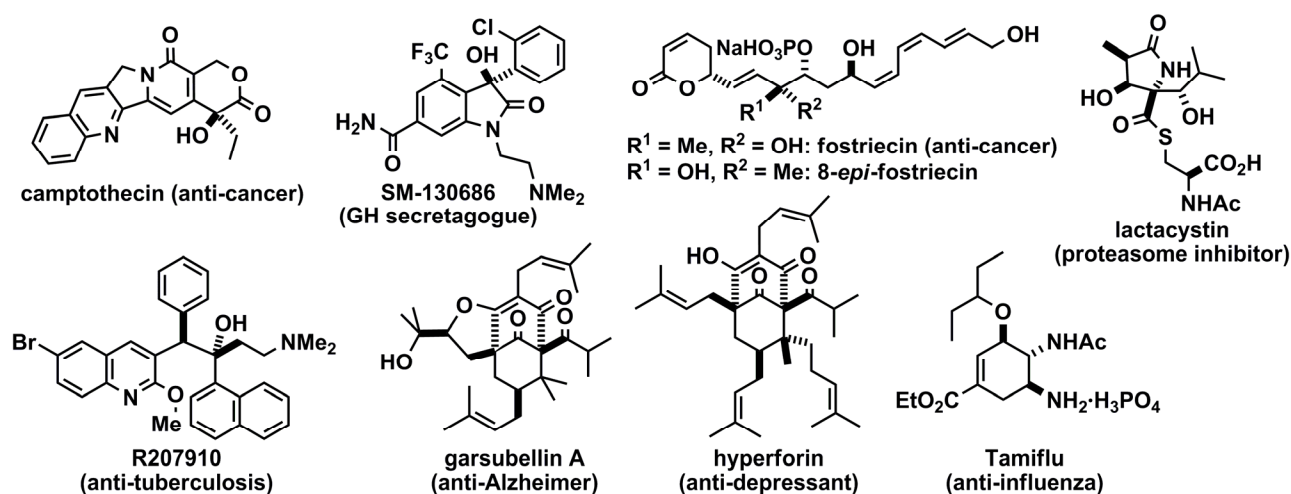
「分子をデザインし合成できる」 有機合成化学のcreativity を最大限に発揮して、

- (1) 分子をつくる
- (2) 機能をつくる
- (3) 秩序をつくる

の3領域の研究を進めていきます。3領域とも新しい触媒反応系の構築を鍵とし、相互にイマジネーションを与え合い発展しうるものです。3~5年を1つのクールとしながら、10~20年の時間軸を見据えた骨太の研究をおこないたいと考えています。

(1) 分子をつくる

今までに私たちは、下図のような生物活性分子を、独自の触媒的不斉反応を開発することにより合成してきました。これらの研究を通じて痛感したことは、「難しい分子の合成は大変苦しい」ということです。大変な労力と時間、資金をつぎ込んで、最後にできる量は微々たるものである、ということがほとんどでした。これはとりもなおさず、現在の有機合成化学が未熟であることを露呈しています。



この現状を打破するために、私たちは、分子の合成を単純化、短工程化できる触媒反応の開発に取り組みます。触媒反応開発の立場から、分子合成を RCS (Robust=力強い, Clean, and Short) 化していきたい。特に焦点とするのは、**1. 保護基を使わない触媒的炭素骨格合成**；**2. 多官能基性の大きな基質を用いて合成終盤で適用できる収束的触媒的フラグメントカップリング反応**の2つです。双方とも、私たちが培ってきたソフトメタル共役塩基触媒の概念が強力な基盤になるものと考えています。これらの独自の合成法を鍵とする、オリジナリティの高い complex molecule synthesis に取り組めます。「分子の合成がストレスやリミテーションであってはいけない」、これが最終目標です。

(2) 機能をつくる

上図の生物活性化合物を全合成をされていて考えさせられることが、もう一つありました。それは、神様（天然物）や製薬企業がターゲットを定めてくれたものを上手につくるだけで本当にいいのか？ということです。研究には分野による分担があることも理解できるのですが、優れた研究の発端は self-consistent であるべきだと私は考えています（最終的には広範な分野に影響を与えるべきなのはもちろんです）。そこで、オリジナルな触媒反応を用いることで初めて発現できる機能を開拓していきたい。この領域で焦点とするのは、**1. 非天然アミノ酸による蛋白質結合表面の3次元のミミックからの医薬リード機能創出；2. 水素社会を見据えた H₂キャリアシステム機能開拓、**の2点です。

蛋白質表面には親水性アミノ酸が密集しており、親水的かつ広範な蛋白質表面結合サイトを認識できる分子をアカデミックの立場からある程度論理的に設計するためには、ペプチドが有効な出発点であると思っています。しかしながら天然アミノ酸から構成されるペプチド製剤には、特に薬物動態における数多くの問題点が存在します。「我々は分子を1からつくれるのだから、なにも天然アミノ酸を使うことないじゃないか」、この発想の基、現状のペプチド製剤の限界を克服しうる非天然アミノ酸から構築される生物活性ペプチドの設計と合成に取り組んでいます。現在のところターゲットとしている医薬活性は、免疫抑制作用（九大との共同研究）と抗がん作用（本学、生理化学教室からアドバイスをいただいています）ですが、基本的な分子設計概念は広く一般化できるはずで、まずは、親水性非天然アミノ酸を簡単に合成できる触媒反応の開発をおこなっている段階です。

触媒を作れると自称し、2010年に独立したキャリアを開始し、20年以上の研究期間が与えられている自分が、エネルギー、環境問題から背を向けるとしたら、死ぬときに絶対後悔すると確信しています。いろいろな議論がありますが、 $2\text{H}_2 + \text{O}_2 \rightleftharpoons 2\text{H}_2\text{O}$ でエネルギー変換ができれば理想的でしょう。エネルギーキャリアとして H₂ を使うわけですが、これがなかなか問題です。新しい卑金属触媒の開発により、H₂ を安定分子に対して、可逆的かつ温和な条件で、しかもスピーディーに出し入れするシステムを構築したいと考えています。卑金属触媒での H₂ の活性化は、有機合成反応においても重要な意味を持つものと期待されます。

「人間は（有機化学者は）自由に分子を設計し、つくれるのだから、自然界以上の機能を出せるはずでしょう」、というのが目標です。

(3) 秩序をつくる

Merck や Pfizer といった big pharma を訪問したときに実感したのは、これと同じ土俵で相撲をとったら質的、量的に絶対に勝てないなという思いです。創薬リード分子を見つけてその最適化で薬効を上げていくという創薬の王道。本当にこれしかないのか？という悶々とした思いが数年間ずっとありました。そんな中で山中先生の iPS 細胞の研究を知った時には、目をさめるような思いがしました。創薬にはもう一つのパラダイムがあった！最初はむちゃくちゃでもいいから、「治療」を目標に独自の創薬パラダイムをつくりたい、という考え方から出てきたのがこの領域の問題設定です。まだ何も形になっていませんし、どうすればよいのかも全く分かりませんが、最初の目標は

生物活性分子濃度を周期的に振動させる人工分子システムの構築です。

II. 学生さんに期待する人材像について

いつの時代も言われていることなのかもしれませんが、今日の有機合成化学と創薬は変換期に差し掛かっているのは紛れもない事実のようです。ある程度の分子であれば我慢すれば合成でき、薬になりやすいものはほとんど薬になってしまった。アジア諸国の研究レベルの向上により、やればできるプロジェクトは、量的に勝る研究室が最初にやることになるでしょう。東大薬という日本でもっとも優れた学生がいる研究室では、不可能を可能にする真にぎりぎりの最先端の研究をやりましょう、というのが現段階での私の方針です。何事も人の後についていくのは簡単ですが、私たちは牽引役になりましょう。東大という恵まれた環境にいる以上、これは私たちに与えられた使命です。私が一番嫌悪する言葉は、どこで読んだか覚えてませんが、「晩年のアインシュタインは、自分が生きている間にできそうも無いテーマに取り組んだところがだめだった」というものです。自分の人生であって、お前に評価されるために生きてるんじゃないよ。チャレンジこそ我が人生、チャレンジこそ東大薬の使命だと思います。一生懸命やるだけやって、成否は天に預けます。

プロジェクトの成果は、すべて学生さんの日々の努力から生まれます。皆さんが本当の意味で、世界最先端です。是非、最先端研究のわくわく感を体験してもらいたい。私たちの研究室はその場を作りうる研究室です。私が期待する人材像は、1. コミュニケーションが取れ、議論の中から新しい方向性を創造できる；2. 素直で誠実；3. 難度の高いプロジェクトを楽しくできる、の3点です。自分たちに与えられた使命を意識しながら、いきいきとがんばりましょう。

金井 求