留学から始まった人的交流と研究

山口潤一郎

Studying Abroad Led to New Friendships and New Research Directions

Junichiro Yamaguchi

Department of Applied Chemistry, Waseda University; 3-4-1 Okubo, Shinjuku-ku, Tokyo 169-8555, Japan.

(Received August 4, 2018)

Ten years ago, in April 2007, I went abroad to study at The Scripps Research Institute (TSRI) in San Diego, USA. As an overseas researcher with the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), I worked with Professor Phil S. Baran (an associate professor at the time), who was a distinguished young researcher in synthetic organic chemistry. Working abroad had been my dream ever since I had decided to work at a university as a researcher. Through my study of organic chemistry, I hoped to spread my wings and explore the world. Fortunately, the research projects at TSRI went well, and a year and a half later, I returned to Japan, to Nagoya University as an assistant professor (under the guidance of Professor Kenichiro Itami). During my time abroad, I certainly gained a lot of experience in chemistry, but as I look back to 10 years ago, I feel that the personal interactions remain much more important to me. Numerous Japanese researchers who studied overseas around the same period, and many TSRI graduate students I encountered, are currently faculty members at top universities around the world. At this memorable and nostalgic phase of my life, I am sharing here a personal account of the research I conducted and the researchers I met during my stay in San Diego.

Key words——studying abroad; postdoctoral researcher; The Scripps Research Institute; Japan Society for the Promotion of Science

筆者が大学教員となって10年が経過した。光陰矢の如しである。それ以前は米国で博士研究員をしていた。本稿では当時の海外留学の経験（研究）と人的交流が、10年後どのように生きているのか、いかに役に立っているのかについて述べる。

自己紹介

はじめに筆者の自己紹介をしよう。筆者は1997年に東京理科大学工業化学科に入学し、2002年に卒業している。賢明な読者の皆様はすぐにわかるであろうが、大学卒業に5年の月日を費やしている。より端的に述べれば、留年だ。1年生の有機化学の単位を3度落とし留年した。留年時の1年間は化学を中心に猛勉強し、誰にも負けないぐらい知識をつけたつもりだ。その際に現在も継続して代表をしている国内最大の化学ウェブサイト Chem-Station

（略称：ケムステ）を立ち上げた。¹⁾その後、学部4年次より林 雄二郎教授（現：東北大院）に師事し、2007年に博士（工学）を得た。その間、博士課程後期2年次に、1ヵ月間という短期間であるが、米国スクリプス研究所の K. C. Nicolaou 研に留学する機会を得た。博士取得後は、日本学術振興会の海外特別研究員（海外PD）として、同研究所の Phil S. Baran 教授の下で研究を行った。約1年半後の2008年夏に名古屋大学大学院理学研究科助教（伊丹健一郎教授）となり、2012年に准教授、2016年に現所属である早稲田大学理工学術院に研究室責任者として移勤し、2018年4月から教授である。さて、上述したように、米国スクリプス研究所で2回の留学を経験している。両者あわせても2年にも満たない短期間であるが、得た経験と人間関係は現在かけがえのないものとなっている。

留学時の研究

留学したスクリプス研究所は、米国カリフォルニア州サンディエゴにあり、私立研究所としては世界でも最大級の規模を誇る。化学分野においても多数

早稲田大学理工学術院（〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1）

e-mail: junyamaguchi@waseda.jp

本総説は、日本薬学会第138年会シンポジウム S02 で発表した内容を中心に記述したものである。

Fig. 1. (A) Marinomycin A, (B) Palau'amine, and (C) Axinellamines A and B

のスーパーstar教授と多数の博士研究員・大学院生が属している。Nicolaou 教授（現：米国ライス大学）は天然物合成の第一人者である。留学時（2005 年 10 月）、筆者がポリエン化合物の合成に長けていたことから、当時合成研究が行われていたポリエンを持つ大環状化合物マリノマイシン類 [marinomycins: Fig. 1(A)] の合成チームに配属された。林教授から、かならず論文に名前を載せてもらえるぐらいの活躍をするようにと念を押されていたため、1 ヶ月（実質研究できたのは 3 週間）で 100 実験ほどをこなした。実験はほぼスポーツのようであり、1 kg の試薬を使用したり、5 L の反応容器、5 L の分液漏斗の利用から始まった。あまりの激務であったからか、米国の高カロリーな食事を人一倍食べていたにもかかわらず、はじめの 1 週間で 4 kg 痩せた。1 ヶ月の滞在期間、900 ドルでシェアした（実際は 2700 ドル）素敵な家で眠ったのは 3 日間だけでほとんど研究所内で夜を明かした。結局、17 工程ほどの合成中間体を 10 g 合成し、なんとか論文に名前を載せて頂いた。²⁾

2 度目は博士研究員として 2007 年 4 月に渡米した。ライジングstarであった Baran 教授（当時准教授）を選んだのは、彼の合成に常識でないにかを感じたことと、年齢も 1 歳しかかわらない「天才」と時を共有したかったからだ。与えられたテ-

マはパラウアミン [(palau'amine: Fig. 1(B))] の合成研究であった。当時多くの研究室が挑戦して合成できず敗れ去った、難攻不落・前人未到の超複雑天然物だ。テーマを与えられた際には、もう少し簡単な？テーマも同時並行したいという気持ちであったが、当時そんな英語を話すことはできず「Yes!」と答えるのが精一杯であった。3 ヶ月全く研究がうまくいかない日々が続く、議論もうまくできず辛かったが、自分で考案した合成ルートがうまくいき始め、急激に周囲から注目され始めた。運よく、類縁体であるアキシネルアミン A と B [axinellamines A and B: Fig. 1(C)] を研究開始から約 9 ヶ月で合成でき（実験ノートに記載したものだけで 1000 実験ほど行った）、論文を 2 報投稿したところで少し安心を得た。^{3,4)} いかにも簡単に合成できたように述べたが、ほとんど研究所内に住み着いているぐらい研究に没頭した結果である。このスタイルは体力的な陰りは大いに感じるが、いまでもあまりかわって

山口潤一郎

2007 年東京理科大学大学院博士課程修了。博士（工学）。米国スク립ス研究所博士研究員を経て、2008 年名古屋大学理学研究科助教となる。2012 年同大学院准教授となり、2016 年早稲田准教授（研究室主宰）、2018 年より教授。専門は有機合成化学。

Fig. 2. (A) C-H Arylation of Pyrrole, and (B) Coupling of Pyrrole Units

いない。おかげで同様に深夜から朝方まで研究している他の研究室の仲間とも知り合うことができた。一方で個人的な話になるが、留学時に結婚をした妻が2月後半から渡米し、同居し始めたので、7月途中の帰国までは100実験ほどしかやらず、次のポジションでの研究を考えていた。研究人生で最もリラックスした期間だった。なお、通常研究者として注目されている限り、いままさにそのときよりも楽になることは二度とないと思ったほうがよいだろう。

帰国1ヵ月ほど前から、パラウアミンの合成研究において、ブロモ体1にピロールのカップリング反応を検討していたときのことである。遷移金属触媒を用いたBuchwald-Hartwig型のカップリング反応を考えていたが、触媒や塩基を入れるとそれだけで原料が消失し、全くうまくいかなかった。それならば、なにも入れずに熱してやれということで、原料とピロールのみを熱してみたところ、目的の化合物2は得られなかったが、定量的にピロールのC2位で反応が進行した化合物3が得られた。同僚にはそんな反応がうまくいくわけないと嘲笑されたが、やってみるものである。原料のアミノイミダゾール環の芳香族性の低さが原因で、ピロールの芳香族求電子置換反応が進行したためであるが、この結果が官能基を用いず直接ヘテロ芳香環を“アリール化”するC-Hアリール化反応の複雑天然物合成への応用のアイデアへつながった。帰国2日前の出来事であった。なお、肝心のパラウアミン合成は、後にピロールに変換可能なより求核性の高いアミンを用い

て反応を行うことを共同研究者に託した。共同研究者は、Fig. 2のようなピロール等価体4を用いて窒素原子選択的に反応を進行させ5を6とし、数段階を経た後に、前人未到天然物の全合成を達成した。^{5,6)}

留学後の研究

帰国後名古屋大学で始めた研究は上述した通り、留学時の経験により着想を得たC-Hアリール化反応を駆使した複雑天然物合成だ。正確に言えば、骨格をつくり直接酸化段階をあげて(C-H酸化反応)多官能基化された天然物をつくるというプロジェクトも行っていたが、学部生と自分だけのチームでは世界の有力研究室には全く歯が立たず、1-2年で同じコンセプトの論文が出始めたので撤退した。所属していた伊丹研究室ではチオフェンのC-Hアリール化反応が開発されていたので、それをベースとして反応開発から始めた。ほとんど遷移金属触媒を使ったことがなかったので、苦労したが、学生たちの努力のおかげで、ユニークなヘテロ芳香環のC-Hカップリング反応とそれを促進する独自の触媒を開発することができた。⁷⁾ 現職の早稲田大学に移動してからはこの化学研究は行っていないが、有機金属化学を勉強しながら既存の天然物合成と組み合わせ、新しい化学を立ち上げることができて満足している。

留学から始まった「人脈」

研究もさることながら、筆者が一番得たものは留学で得た「人脈」である。上述したようにスクリプ

ス研究所はトップクラスの研究所であり、博士研究員も大学院生も超優秀な場合が多い。場合が多いと述べたのは、当たり前だがすべてではないことだ。しかし類は友を呼ぶという諺通り、懸命に化学に打ち込んでいると自然にそのような「友」があつまる。逆も然りであるため気をつけてほしい。日本人研究者にも留学先として人気があり、アカデミックポジションを希望する研究者から、主に製薬企業を中心であるが、1-2年の出向で博士研究員として働いている研究者も多数所属していた。主にアカデミアにいる研究者を中心に述べるが、Nicolaou 研究室のときには、石川勇人氏（現・熊本大教授）に大変お世話になった。化学に熱く、このようなひとに会えるのならばもういちど博士研究員としてこの研究所に戻りたいと思ったきっかけとなった人だ。帰国後、石川氏を林教授に紹介し筆者の博士取得後、入れ替わりで林研究室の助教となった。ほかにも山崎龍氏（現・昭和薬大准教授）、岩澤哲郎氏（現・龍谷大教授）、野村 渉氏（現・東京医科歯科大准教授）にも仲よくして頂いた。

2度目の留学では、より多くの人と出会った。鈴木孝洋氏（現・北大准教授）、鈴木孝禎氏（現・京都府立医大教授）、滝澤 忍氏（現・大阪大准教授）、浦 康之氏（現・奈良女子大准教授）、梅澤大樹氏（現・北大准教授）、小野田 晃氏（現・大阪大准教授）、北垣伸治氏（現・名城大教授）、重久浩樹氏（現・武蔵野大講師）などだ。

鈴木孝禎氏とは、その後 C-H アリール化を用いた HDAC 阻害剤と LSD1 阻害剤の構造薬理活性相関で共同研究を行った。⁸⁻¹¹⁾ スクリプス出身、そして同じアパートメントで同じ時を過ごした（筆者はほとんどいなかったが）同僚であるからこそ、研究は円滑に進んだ。

日本のスクリプス研究所出身者は、日本スクリプス会という出身者の同窓会を有しており、東西に分かれて年に1回シンポジウムと懇親会を行っている。¹²⁾ そこでその後の留学者との交流も可能である。名古屋時代の学生も数人訪問学生としてまた博士研究員として留学している。かくいう今回のシンポジウム主催者の小松 徹・伊藤幸裕両氏もスクリプス研究所出身の後輩だ。現所属である早稲田大においても、同僚である中田雅久教授と細川誠二郎准教授もスクリプス研究所での博士研究員経験者であ

り、このコミュニティの大きさを実感できるとともに、化学の世界の狭さを感じることができる。

もちろん、この人脈は日本人研究者に限ってのことでない。特に大学院生は大変優秀であり、多くの当時の大学院生が米国・その他で主要なポジションを得ている。当時の仲のよかった大学院生を述べると、Baran 研究室出身からは Ryan Shenvi（スクリプス研究所）・Tom Meimone（UC バークレイ校）、Noah Burns（スタンフォード大）、Tim Newhouse（イェール大）、Ian Seiple（UC サンフランシスコ校）、Hans Renata（スクリプス研究所）がいた。また Nicolaou 研究室は David Sarlah（イリノイ大学アーバナシャンペーン校）、Ang Li（上海有機化学研究所）、そして Yu 研究室からは Masayuki Wasa（ボストン・カレッジ）である。ちなみに本稿の Summary の英文校閲をお願いしたのも Baran 研時代の学生である石原義大氏だ（現・Vertex Pharmaceuticals）。彼はカナダ人であり、英語はもちろんのこと化学も抜群にできるため、英文校閲を頼むとしたら彼に依頼することに決めている。

昨年歴史があるヘテロ環化合物のゴードン会議に招待された。日本からの招待講演者は筆者のみだ。筆者のような若輩者が招待されるのもおこがましいが、日本のある先生が推薦してくれたこと、また主催者であった Daniel Romo 教授（ペーラー大）が palau'amine の合成研究に携わっており、筆者のことを知ってくれていたことが理由だ。留学先の経験がこんなところでつながりがでてくるとは思わなかった。なお、上述した David Sarlah と Tim Newhouse の二人にも本会議で久々に会い、ゴードン会議の連日の飲み会を楽しんだ。ボストンを訪問したついでに Masayuki Wasa のいるボストン・カレッジも訪問した。

もちろん、日本に訪問する際はいの一番に連絡をくれる。Ryan Shenvi と Masayuki Wasa の講演会を本学（早稲田大）で主催した。今年の夏も Noah Burns と David Sarlah が訪日し、講演を行ってくれるので楽しみである。さらに、今年の冬には David Sarlah の呼びかけで、米国の8大学の講演旅行に招待された。訪問するのはほとんどがスクリプス研究所の元同僚であり、感謝としか言いようがない。

最後に

留学は研究のヒントを与え、友とのつながりをくれたかけがえのない経験である。なお具体性を持たせるために、当事者以外にはあまり身にならない個人的なことを連々と記載したことに関してはご容赦頂きたい。

利益相反   開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Chem-Station: [〈https://www.chem-station.com〉](https://www.chem-station.com), cited 8 January, 2019.
- 2) Nicolaou K. C., Nold A. L., Milburn R. R., Schindler C. S., Cole K. P., Yamaguchi J., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1760–1768 (2007).
- 3) Yamaguchi J., Seiple I. B., Young I. S., O'Malley D. P., Maue M., Baran P. S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 3578–3580 (2008).
- 4) O'Malley D. P., Yamaguchi J., Young I. S., Seiple I. B., Baran P. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 3581–3583 (2008).
- 5) Seiple I. B., Su S., Young I. S., Lewis C. A., Yamaguchi J., Baran P. S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 1095–1098 (2010).
- 6) Seiple I. B., Su S., Young I. S., Nakamura A., Yamaguchi J., Jørgensen L., Rodriguez R. A., O'Malley D. P., Gaich T., Köck M., Baran P. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 14710–14726 (2011).
- 7) Yamaguchi J., Itami K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **90**, 367–383 (2017).
- 8) Sekizawa H., Amaike K., Itoh Y., Suzuki T., Itami K., Yamaguchi J., *ACS. Med. Chem. Lett.*, 582–586 (2014).
- 9) Miyamura S., Araki M., Suzuki T., Yamaguchi J., Itami K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **54**, 846–851 (2015).
- 10) Miyamura S., Araki M., Ota Y., Itoh Y., Yasuda S., Masuda M., Taniguchi T., Sowa Y., Sakai T., Suzuki T., Itami K., Yamaguchi J., *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 8576–8585 (2016).
- 11) Ota Y., Miyamura S., Araki M., Itoh Y., Yasuda S., Masuda M., Taniguchi T., Sowa Y., Sakai T., Itami K., Yamaguchi J., Suzuki T., *Bioorg. Med. Chem.*, **26**, 775–785 (2018).
- 12) The Japan Scripps Society: [〈https://japan-scripps.chem-station.com〉](https://japan-scripps.chem-station.com), cited 8 January, 2019.