

「私の自慢」(研究の変遷)

慶應義塾大学理工学部応用化学科・教授 鈴木孝治 (すずきこうじ)

これは、日本化学会の発行する月刊誌「化学と工業」2014年10月号に掲載された「私の自慢(鈴木孝治)」*のロングバージョンである。

化学研究への誘い

私が化学を志望したのは、慶應義塾大学工学部2年の科分けの時だった。当時は、電卓など無く計算尺が利用されている時代であったが、コンピュータ開発の走りの時期であり、私の周りの友人達の多くは電気工学科のコンピュータ研究を選んだ。そんな時期に同大学応用化学科の梅澤純夫教授はストレプトマイシンの全合成に成功し、ノーベル賞をとれるという話が広まっていた。2年生で講義を受けた際にはオーラを感じ、化学実験も好きだった私は応用化学科に進むことを決めた。今度は3年生の専門科目講義を聞いていると、環境問題に興味が向いた。というのも、当時は公害問題真っ盛りで、校舎の窓から遠くに見える川崎の工業地帯には煙が上っていたからである。3年生の冬に環境関連の研究室を志望したのだが、入室のくじに外れ、くじに外れなかった親友も道連れにして第二志望の分析化学研究室に入った。このことは、私の人生にとって後々とてもよい選択となった。分析化学研究室に入ると、柳沢三郎先生と白井恒雄先生に温かく迎えられ、大勢の先輩が優しく接してくれた。そうした環境の中でのびのびと研究できた結果、博士課程が終わるまでには10報近い論文を書くことができた。

イオノフォアとの出会い

研究では修士課程まではガス分析を中心にしていたが、博士課程では当時昭和電工の研究所次長であった研究室先輩の中村茂博士から被覆線電極という簡単に作製できるイオン電極を作ってみないかという紹介があり、ガスから溶液の化学へと研究を変えることにした。イオン電極では、エポキシ樹脂を使った膜電極膜を他の後輩学生と共に毎日作って測定していた。延べ千本以上の電極を作ったが、アニオンセンサーはある程度うまくできて、カチオンセンサーはなぜかうまくできなかった。後にカチオンセンサーができない理由は、エポキシ材料に使われているカチオン性モノマーのせいであるということが分かったが、当時は様々な分析をしてもこの単純な問題がよく分からなかった。博士課程3年時に、米国の国際会議で発表する機会があり、そこでETHのWilhelm Simon教授に偶然会うことができた。私がつたない英語の発表で困っている姿を見て、国際会議で始めて優しく質問をしてくれた教授である。そこでSimon教授の講演があり、同教授が開発したバリノマイシンを使ったカリウムイオン電極が、世界のあらゆる病院で使われているという事実を知って衝撃を受けた。バリノマイシンは放線菌が作る天然物で環状構造をしており、その空孔にカリウムイオンをピタリと捕えることができる。この物質は同族のナトリウムイオンに対して1000倍を超えるカリウムイオン選択性があり、カリウムイオンを正確に測る電極のイオン感応物質として適している。

Simon 教授がこの電極を開発した当時は、イオンはイオン性物質を感応物質とした膜電極で測ることが常識であったから、ニュートラルキャリアと呼ばれる電気的中性のバリノマイシンがイオン電極の感応物質になりうるということは誰も知らなかった。現在でも世界中ほとんどの病院でのカリウムイオンの測定は、バリノマイシン電極で行われている。この天然物イオノフォアであるバリノマイシンに魅せられた私は、竜田邦明先生の研究室から移籍してきた学生の笹倉英史さんと、献身的な学生であった遠田浩司さん（現、富山大教授）と共に、初めて分析化学研究室で合成を始めることにした。というのも、購入できる天然物を片っ端から測定したところ、イオン選択性が顕著によいというものはバリウムイオン選択性のサリノマイシン以外は無かった。このため、市販試薬に限界を感じた。そこでバリノマイシンの環状構造を模倣して、モネンシンやニゲリシンを環状構造にして、より選択性を高めようとした。合成の経験が始めての私たちにとっては、後から考えればかなり難しい合成をすることになったが、すでに巧みな構造で成り立っている天然物を改変するという合成技術は苦勞する甲斐があった。その結果、モネンシンを環化して本来のナトリウムイオノフォアからリチウムイオノフォアへ変えることができ、ニゲリシンを環化してカリウムイオノフォアからナトリウムイオノフォアを作ることができた。こうした天然物の改変によるイオン感応物質とイオン選択性電極開発は、国際会議でその後度々会った Simon 教授には高く評価された。

ETH 留学の契機

35 歳に近づいたころ、上司の白井先生から海外に行って勉強してもよいという許可が得られた。真っ先に Simon 教授のところを考えましたが、それと同時に合成イオノフォアをうまく作っている Jean-Marie Lehn 教授のところにも興味があり、この 2 つの研究室を国際会議に行く際に見せてもらった。ストラスブール大の Lehn 教授の室は縦積みになされた資料の山があり、その中から多くの博士論文を見せてくださった。一方、チューリッヒ ETH の Simon 教授室はホテルの一室と思えるほど綺麗で、研究室も試薬瓶のラベルの向きが全て揃っているほど美しい光景を目の当たりにして、私は ETH に留学することを選んだ。1990 年から 92 年にかけて ETH の Simon 教授の元で研究することができたが、その時には鈴木啓介さん（現、東工大教授）と村上正浩さん（現、京大教授）が同じ有機部門の別の研究室に留学していた。さらにドイツ語の堪能な博士課程の早川道也さんがいて、この 3 人には有機合成をよく教えてもらい、週末にはスキーなどよく一緒に遊びに行った。留学時の研究テーマは、Simon 教授から「アニオン電極でよいものが無いので、それを研究してほしい」と言われたが、学生に相談したところ、「最初は皆それを言われるらしいが、難しいテーマだからやめたほうがいい」と忠告してくれた。私自身は「それもやりますが他のこともやりたい」ということを告げ、優れたセンサーが無かったマグネシウムイオン選択性電極を開発するというテーマを提案して了解を得た。当時、慶應の研究室には博士課程の渡邊一彦君が私の代わりとして頑張ってくれていて、幾人かの学生が私の手紙と FAX のやりとりで研究を続けていた。そのころ、小廣一哉先生（現、高知工科大教授）と戸部義人先生（現、阪大教授）の合成されたデカリノ基のついたクラウンエーテルに興味を持ち、それを分けていただいて

共同研究を始めていた。慶應の方の研究も成功させようと、私は二足のわらじで両方の研究テーマをすることになった。また、合成には手が足りないから、慶應のほうでもイオノフォア合成を手伝ってもらった。慶應のテーマであったデカリノ基のついた 14-クラウン-4 誘導体の 1 つにおいて、ETH の研究室で測定した際には驚異的なリチウム選択性を示したため一瞬手が震えた。バリノマイシンと同様、この化合物のリチウムイオン選択性は同族のナトリウムやカリウムに対して 1000 倍以上あることを見出した。この物質は一部改変され実用化された。一方、マグネシウムイオン電極では、ベータジケトン構造を配位サイトとするイオノフォア以外、マグネシウム選択性が出ないという結果が明らかになり、 β -ジケトン部位を持つクラウン化合物誘導体を十種類以上合成した。その他の合成イオノフォアは失敗かという と、失敗したと思われた物質の多くは幸いにもカルシウムイオンに対する応答がよかったので、カルシウムイオンに対しても十種類以上のイオノフォアを合成する結果となった。これらの一部は実用化された。Simon 先生に指示されたアニオン電極については、留学先に立ち寄ってくれた西原寛さん（現、東大教授）に頼んでハフノセンなどの錯体を送ってもらい、アニオン電極を作ったところ、 n 電子性の大きいサリシレートなどに応答し、論文が書けた。また、Simon 研究室の学生と一緒に実験した論文は、これまでに 400 回以上引用されており、Simon 教授への御礼は果たせたと思っている。慶應大学に戻り、研究を続けて論文をまとめ、ACS の Analytical Chemistry に論文を投稿したが、半年後の 93 年冬に Simon 教授は米国出張中に倒れ亡くなられ、私の論文は「Simon 教授に捧げる」という脚注のもとに受理された。90 年に ETH へ留学する直前に白井教授が急逝されたこともあり、私にとっては 2 度目のショックであった。

合成イオノフォアの展開

留学から戻ると研究室にはほとんど研究費が無かった。私は当時まだ専任講師であり、研究室を運営するに十分な研究費をとれるかどうかでも不安で、一時は研究が赤字になったらやめる覚悟も決めていた。その年から 2 年くらいの間、備品は廃棄物を利用し、分離用シリカゲルも再生、ガラス器具もほとんど買わないようにしてなんとか凌ぐことができた。幸い留学の時には時間的な余裕があり、たくさん考えることができたから、帰国してからの研究テーマには事欠かなかった。まずはリチウムイオノフォアの合成に成功し、その後はナトリウムイオノフォア、アンモニウムイオノフォア、マグネシウムイオノフォア、カルシウムイオノフォアと次々と高い選択性のクラウンエーテルの合成に成功し、実用化した。留学先の Simon 研ではクラウンエーテルとは一線を画しており、アミド型の構造でイオノフォアを組むという伝統があった。そこでアミド型イオノフォアを研究していくと、2 価のアルカリ土類金属イオンに対しては優位な選択性のイオノフォア分子の設計ができるものの、1 価のアルカリ金属イオンに対しては難しいということも分かった。そのことを知ったうえで、私はクラウンエーテル型イオノフォアの分子設計をしたので、どちらのイオンに対しても高い選択性を出せるイオノフォアを作り得た。当時は分析化学分野で合成をしている研究室はほとんどなかったから、私の研究は評価され、研究費も徐々に採択されるようになってきた。

このころ、神奈川科学技術アカデミー（KAST）に長倉三郎先生が理事長でおられ、私の研究も評価していただいた。一時 KAST のプロジェクトに採用される話をいただいたが、柳沢教授が学外に別の研究グループを持っており、私はその面倒を見ることになったためお断りすることにした。しかし、その翌年になって、藤嶋昭先生が KAST で地域結集という大型の研究をすることになり、慶應から私と小池康博先生にお呼びがかかった。東大からは橋本和仁先生が参加されて大型プロジェクトを作り、KAST とのご縁ができた。KAST では長倉先生、藤嶋先生および額田健吉顧問、石谷炯専務理事（ともに元東レリサーチ社長）や親切な事務方のご支援の元でのびのびと研究させていただいた。また、橋本先生や小池先生の優れた研究のやり方も勉強させていただいた。KAST の研究では、私の初めてのポスドクとして鈴木祥夫博士（産総研）が献身的にセンシング分子合成をしてくれた。その成果はシックハウスガスのホルムアルデヒドセンサーとなり、理研計器、関東化学、テクノメディカなどの数社で使われている。理研計器のセンサーは、中野信夫博士の尽力のお陰で国内シェア NO.1 となっており、輸出も始まっている。また、その当時 NTT のバイオ研究グループを率いていた丹羽修博士（産総研）、岩崎弦博士（NTT）、NTT-AT の飛田達也さん、それと私グループのポスドクであった物理研究員の栗原一嘉博士（現、福井大教授）と共に SPR センサーを数種開発した。SPR センサーは私の ETH 留学時に話題になっており、当時日本では研究が行われていなかったからいち早く研究を進めたかった。また、一部の国内メーカーには SPR センサー開発の重要性を説明し、一刻も早い製品化を促した。しかしながら、ヨーロッパではビアコア社があつという間に市販機器を作ってしまう、これが世界を席巻することになった。私たちは KAST の研究で 2 次元イメージング SPR と光導波路 SPR を NTT-AT とシステムインスツルメンツと共に実用化した。また、研究面では物理の栗原博士を中心となって屈折部の実部を有効に使う光吸収 SPR の理論を導き、高感度な測定ができることを示した。この頃から SPR はバイオ分析にとって DNA や蛋白質の結合定数を測る分析ツールになってきたから、私の研究室にもバイオの研究を行う必要があると考え、KAST に続く CREST 研究では東大と米国から博士課程を終えたばかりの本田亜希博士にポスドクとしてきてもらった。本田博士はバイオ辞典と思えるほどの知識の持ち主で、私たちの研究グループはバイオ研究についての知識をたくさん習えた。また、県の研究機関からは、若い伊藤健博士が参加して、マイクロセンサーなどを共同開発した。

イオンイメージング用蛍光プローブの展開

イオノフォアはイオンを選択的に捕える物質であるから、分子設計に関してはバイオ応用としてのイメージング分子プローブは作り易かった。当時、助手であった久本秀明博士（現、阪府大教授）がβジケトン様のα-ケト酸がマグネシウムに対する選択性が高いということを見出し、その構造を中心にマグネシウム蛍光プローブを設計するという着想を得た。最も単純なものはクマリリン 343 であり、この物質自身がマグネシウムを測れることを見出した。その後、鈴木祥夫博士や博士課程の学生であった小松広和さん（NIMS）の尽力で数種の実用性あるマグネシウム蛍光プローブが完成した。バイオ応

用に関して共同研究者を探していたが、しばらくしてから大学内の同じ建物の中に細胞を測るのが得意な岡浩太郎教授がいることを知った。この時から岡教授のグループとの共同研究が始まり、マグネシウムイオノフォアをベースに作られたマグネシウム蛍光プローブは種類が増えて、現在は世界の様々なところで使ってもらっている。蛍光プローブを作るうえでは、輝度の高い蛍光の骨格となる分子構造が必要であることが要求されたが、それについても研究室で開発することにした。一般にローダミンとボロンジピロメテンが他の蛍光分子よりも明るい輝度を持つが、ローダミンは概してカチオン性であるため、中性であるボロンジピロメテンに着目した。当時博士課程の学生であった梅澤啓太郎君が中心となってボロンジピロメテンの分子構造の拡張を考え、ヘテロアリール基で拡張した分子構造から高輝度の長波長化色素を作った。今では740nmまでの明るい蛍光色素を14色作ることに成功し、名称を慶應フルオロフォア (KFL) と名付けた。この分子は最近技術移転が1件決まった。

イオンセンサーの展開

イオノフォア分子は私に様々な分子構造を考えるきっかけと研究の展開をもたらしてくれたが、その共同研究の成功例は味覚センサーである。私の研究では1つの物質に選択的に応答する分子をつくるということを主眼に研究を進めてきたが、それには限界があることが分かってきた。そこでその限界を打ち破るため、情報科学の専門家と組んでニューラルネットワーク解析から選択性のないものも選択性のあるように測れる、つまり目的物も妨害物も同時に測れてしまうというハードウェアとソフトウェアの融合型センサーシステムを開発することにした。学内情報工学の萩原将文教授と組んで、ニューラルネットワーク解析のソフトウェアを作ってもらい、私たちが開発したイオンセンサーと酵素センサーなどを8~10本組み合わせ、人間の舌を模倣した味覚センサーシステムを構築した。甘味、塩味、酸味、苦味、旨味の基本5味について、人が味わったデータベースをもとに舌に感ずる濃度情報と人間が感ずる情報を組み合わせたニューラルネットワーク解析により、味覚の数値化ができるシステムを完成し、国際特許を取得した。この完成までには石原才子修士をはじめとした学生たちの献身的努力がある。この技術は科学技術振興機構の大学発ベンチャー事業に採用され、AISSY 株式会社という味を測る大学発ベンチャー企業が誕生した。現在社長の鈴木隆一氏は私の研究室で味覚とにおいを研究した元修士課程の学生だが、「味博士」と名乗ってテレビなどによく出ている。

おわりに

最後に私の研究に尽力してくれた多くの学生、スタッフ及び研究に協力していただいた皆さんに感謝する。特に研究室では私の留学時にETHの学生であったDaniel Citterioさん（現在は教授）が共同主宰の教員として、さらに志智雄之非常勤講師、岩澤尚子非常勤講師および庄子真理さんが10年間以上に渡り研究および研究室を支えてくれている。私の研究室の廊下には学生達やスタッフが獲得した50以上の賞状のコピーが飾ってあるが、実はこれが私の一番の自慢でもある。

○引用：*2014 The Chemical Society of Japan

日本化学会の発行する月刊誌「化学と工業」2014年10月号「私の自慢（鈴木孝治）」