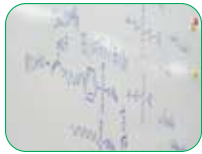


特集

最先端科学の
研究現場から



東京大学大学院薬学系研究科

Kobayashi
Shú

小林 修 教授に聞く

環境に優しい

「グリーンケミスト

とは何か

有機化合物の化学反応を行う場合、一般に化合物を溶解させるためにトルエンやクロロホルムといった有機溶媒が使われる。いわば化学の「常識」だが、有機溶媒の中には、人体にとっても環境にとっても有害なものもある。そこでいま有機溶媒に代わる「環境に優しい溶媒」として最も魅力的なものに「水」がある。水を溶媒とする有機合成化学を研究する小林修教授にご登場願った。

インタビューアー 佐藤彰芳 撮影・田村尚行

明るい性格のほうが 化学研究者は成功する

—小林修先生は有機合成化学の分野でさまざまな業績を上げていらっしゃいますが、学生時代に影響を受けた先生はどなたですか。

小林 恩師である向山^{てるあき}光昭先生の影響が非常に大きいですね。大学3年になって理学部化学科に入った時、向山教授が教鞭をとられていて、その授業は非常にインパクトがありました。研究実績も素晴らしいのですが、実験研究が如何に面白いかということを講義を通じて聞けたということが、4年生で向山先生の研究室に入るきっかけです。

たぶん今の私の研究スタイルの非常に大きな部分は、向山先生の研究スタイルを受け継いでいると思います。

それはまず、研究は人真似をしてはいけないということ。人の後を追いかけてはいけないということ。独自の事をやらなければいけないということ。そして、研究は情熱をもってやらなければいけないということを教わりました。そして、先生がよくおっしゃっていたのは「素直さと明るさ、そして情熱を持って」ということでした。化学は自然科学を相手にするわけで、研究は実験中心なんですけど、ほとんどの場合、実験は上手いいかないことが多い。世界初のすごいことをやろうとし

ているわけですから、上手いいかないことが当然なのですね。それは誰が悪い訳ではないし、上手いいかないことを素直に受け止めなくてはならない、と。そしてアドバイスを素直に聞かなくてはいけないと。そしてこれは最も大事な事ですが、「研究者は暗いより明るい方がいい」と（笑）。

—化学の研究者は、明るい暗い、性格も大きく作用するのですか。

小林 そうです。実験というのは、今も申し上げたように圧倒的に上手いいかないほうが多いのですから、根が暗かったらどんどん落ち込んで暗くなっていく。

それは少し冗談の部分もあるのです

PROFILE

こばやし・しゅう ●東京大学大学院薬学系研究科教授。研究分野は有機合成化学、有機金属化学。平成9年～平成13年：科学技術振興事業団・戦略的基礎研究推進事業「単一分子・原子レベルの反応制御」研究代表者。平成14年～平成16年：科学技術振興事業団・基礎的研究発展推進事業「ナノスケールの触媒および反応場を活用する環境調和型プロセスの開発」研究代表者。平成15年～現在：ERATOプロジェクト「小林高機能性反応場」研究代表者

〈主な受賞歴〉

平成3年：日本化学会進歩賞「カルボカチオン種を用いる高立体選択的反応の研究」

平成9年：Springer Award in Organometallic Chemistry (Springer賞)

平成12年：Novartis 化学賞、Nagoya Lectureship賞

平成13年：NPS Distinguished Lecturer賞

IBM科学賞「新しい有機化学反応媒体の構築と環境調和型化学プロセスに関する基礎研究」

平成14年：名古屋シルバーメダル

Organic Reactions Lecturer賞

平成15年：Novo-Nortis賞

平成16年：Manchester-Menk賞

平成17年：三井触媒科学賞、学術振興会賞



リー

が、化学の研究では結構大事なのです。繰り返しですが、研究は上手いかない時間のほうがずっと多いもので、非常に難しいことをやっているからなのです。簡単なことや人のレポートをやっていたら上手いと思いますが、我々はそういうことはしません。成功したら世界で本当にすごい、という事をみんなやっているのです。だからそんなに簡単にいかない。思ったとおりにいかない、という意味で「失敗」が多いわけです。でもその「失敗」は本当の意味での失敗ではない。その「失敗」の中から成功の種が出てくるわけで、ここでは案外、気持ちの持ち方も重要になるのです。いろいろな仮説を立てて

実験します。しかも、きっと上手くいくに違いないと思ってやるわけです。ところが実際には上手くいかない。そうするとどこかで仮説が間違っている。どこで間違っているのだろうとまたいろいろと考えて、再び実験をやるわけです。


しかし、「次こそ上手くいく」と思っている研究者と、「次もダメだ」と思っている研究者だと、実験における結果にも違いが出てくることのあるのです。

——どのような違いが出るのですか。

小林 たとえばAからBを作ろうとしているときに、BはできなくてもCができてしまう時がある。ここで、「次こそ上手くいく」と考えている研究者は、B

ができなくてもCができると、「あ！面白いかもしれない」と思うわけですね。本当はBができているのにCができるということは、そこに我々が考えつかなかった、今までの定説では説明がつかない新しい現象があるかもしれないわけです。ところが「次もダメだ」と考えている研究者は、Bができないと、Cができようが何だろうが「これはダメだ」とCを捨ててしまう。このCができたことは実は大発見かもしれないのに、それを見逃してしまう。

ですから私は、よく言うんです。少し脳天気なぐらい明るい人の方が研究者には向く、と。かえって頭が良すぎて、やる前に全部ダメだと思ってしまう



ネガティブで毒性を出すものは、世の中には出さないというのが化学者の使命です。

う人は向かないんです、この世界には。

特に我々は実験化学者ですから、実験を通じて予期しなかった結果が出てくると、それが最後は非常に大きな結果になることがあるわけです。それにとにかく情熱を持って絶対新しいものを見つけるんだという心意気でやらなければいけない。これは精神論ですけどとても大事なことだと思っています。

逆に言えば、我々の発見のほとんどが実験の中から出てくるのですが、実験が予想通りにいったら実はあまり面白くない。それは頭の中で考えられる範囲のことですから。すごいことができたなと思って、頭の中で考えたとおりだと、世界の中では2~3人同じ事をやってるわけです。ところが一応我々も一生懸命考えて、そうじゃないことが起きたときの方が面白いのです。

我々の研究成果というのは実験の中から出てきます。とにかく考えたら手を動かして実験をやらないと良い研究はできない。いくら頭で考えて紙の上でどんな素晴らしいことやっても誰も褒めてくれない。逆に予期しないことでも、実際に実験を行ってきちんと証明ができれば、それは世界で認められ

る。そういう世界なんですね。

有用なものを作り出すと同時に ネガティブなものを出さない化学

——さて、最近よく言われるようになってきた「グリーンケミストリー」とは、どういうものなのでしょうか。

小林 グリーンケミストリーというのが世の中で大分言われるようになってきましたが、その言葉はともかくとして、有機化学というのはいろいろな有用なものを作り出して世の中に送り出すことができます。

例えば、それは医薬品。医薬品というのは今、その大部分が人間の手によって合成されています。抗生物質が良い例ですね。これによって日本の平均寿命は女性が85歳、男性も80歳を越えました。百年前のロシアは平均寿命35歳だったのですから。もちろん医学の進歩は言うまでもありませんが、一番大きいのが薬の進歩です。この抗生物質を世の中に送り出したのが有機化学ですから、社会貢献という点ではものすごい。

その他にも、我々の身の回りでケミストリー、化学の恩恵を被ってないも

のを探するのは非常に難しいほどです。液晶のディスプレイにしても、良い有機化合物が見つかってできているわけで、どんどん薄くなってきているのも化学の力があってこそです。

ところが一方で世の中の一般の方は化学というものに、どういうイメージを持ってるかと言いますと、必ずしもポジティブではないように思います。例えば、公害や環境汚染の問題があると、化学が悪いと言います。

——確かに、戦後の公害問題や環境汚染をどうしても連想しがちですね。

小林 そうですね、そういう悪いイメージで世の中に問題を起こしたときも、一方では有用なものを作り出していたのですが、化学はマイナスのイメージの方が強くて、私は非常に損をしていると思います。化学全体では圧倒的に社会貢献部分が多いのに、イメージではマイナスだと。ただそれは、我々化学者も反省しなくてはならない部分もあると思うのです。いわゆる知識不足ですね。公害なんかは予期できなかった部分が非常に大きい。また、最近の身近な例だと、ダイオキシンの事件が報道されていますが、この化合物は



高熱でも安定で、さらに土壤に戻しても微生物によって分解されない。このことはせいぜい5~10年前のサイエンスのレベルでは予期できなかったのです。化学構造を見ても化学者は予言できなかった。他の似たような化合物と同じように、土壤に返せば微生物が分解して安全なものになると考えていたところが、そうではなかったわけです。

我々は今、いろいろな知識を得ていますので、さっきお話した寿命を延ばすための良い薬を作るのと同時に、ネガティブな毒性のあるものとか公害を与えるようなものは出さないということも、我々サイエンティストの使命じゃないかと考えているのです。それが今言われる「グリーンケミストリー」の基本的な考え方です。

「ルイス酸は水の中では使えない」という常識をくつがえす発見

小林 溶媒に水を使おうというのもそれに関係があるのです。何か有機化合物を作り出す際には基本的に有機溶媒というのを使わないといけません。溶媒を使って溶かさないで反応しないというのが有機合成の一番の基本なのです。

ただ有機溶媒の中には、気をつけて使えば問題無いのですが、人体にとって、環境にとって有害なモノも有る。燃えやすいという危険性もあるし、人体に蓄積されやすいとか、極端な場合には発ガン性があるとか、そういうものもあるわけです。ですから、できれば使いたくない。しかし、溶媒がなければいけないので、何をしようかと考えたとき、じゃあ水が使えないだろうかというのが一番最初の発想です。

——その溶媒に水を使うという発想は、今までにない画期的な方法なのですね。小林 常識的ではないですね。水を使うというのは当時としては非常識だったわけです。基本的に油は水に溶けないわけですから、それをどうやって反応させるかと。水を溶媒として有機溶媒の代わりに使おうとしたとき、大きな問題は溶解度の問題でした。多く扱うものは油ですから、水と油ははじいてしまって溶けません。

そしてもう一つ、安定性の問題が大きい。有機化学、有機合成化学という学問が非常に進んできて、良い触媒とか良い反応試剤がいろいろと開発されてきています。これらは反応性が高い

が故に、目的の反応より水と反応してしまうのです。水も、生活のレベルでは水道から出てくる水は中性で害がないと考えられていますが、化学的には場合によって非常に強い酸として働くこともあるし、非常に強いアルカリとして働くこともある。多くの活性な触媒とか試薬は、まず先に水と反応してしまいます。

だから、普通に有機溶媒を使って精密有機合成をやってる人たちは、フラスコの中の水分を完全に追い出します。それから反応に有機溶媒を使う場合も、有機溶媒を完全に乾燥させ、水がごく少量でも無いくらいまで乾燥させて実験をするのが基本なのです。

水を溶媒として使おうなんて、とんでもないことなのです。ですから今お話した溶解性と安定性の二つが非常に大きな問題で、長い間水を溶媒とする化学が発展してこなかったわけです。——ところが小林先生は水を溶媒として使う、一見非常識な方法を開発した。小林 私がこの分野に一番最初に足を踏み入れるきっかけとなったのは、溶解度の問題というよりむしろその安定性の問題なんです。

有機化学を軸足に、 ヘテロジーニアス(異質)な環境で、 新たな分野を開拓していく。

触媒というのは反応を加速しますから、医薬品合成も含めて化学工業で非常によく使われます。大きく分けると酸の触媒とアルカリの触媒があるのですが、中でもルイス酸触媒というのが工業的にもよく使われています。このルイス酸は、水と非常に早く反応してしまうのです。ですからルイス酸触媒を用いる反応というのは、厳密な無水条件下でやらなければいけないということだったのですが、今から10年以上前になります、あるきっかけで希土類金属トリフラートというものが水の中で安定に機能するルイス酸だということを見つけたわけです。

それは1991年だったと思いますが、それまでは「ルイス酸は水の中では使えない」と言うのがいわば化学の常識だったのですが、その常識を破るような化合物を見つけたのです。それでその当時からグリーンケミストリーの考え方がありましたので、水の中で使える触媒が見つかったのだから、もう有機溶媒は使わなくてもいいじゃないかというのが、当時の出発点でした。

ケミストリーの方法で 生体機能にアプローチを図る

小林 それから水で私が興味を持っていたのが生体なのです。実は我々も含めての生体の中というのは、非常に精密な有機化学や有機合成化学が行われている。我々の活動や生命を維持するのは、多くの優れた化学反応が組み合わされているからなのです。ところが我々の体の中では有機溶媒は一切無い、全くないのです。何があるかというところが水があるだけなのです。

水が平均で60~70パーセント。肺と脳は80パーセント以上あると言われて

います。生体は水の中で非常に精密な、フラスコの中ではできないような合成反応を行っているのです。その生体反応や生体機能を解明すれば、最終的には良い薬を作ることにつながるのです。そういう研究をしている人たちはたくさんいるわけですが、多くの人が体の中での触媒である酵素を研究したり、あるいは酵素を作るのが大変なので、酵素が働く部分だけ模倣してイミテーションを作ったりと、そういうアプローチでいろいろな生体機能を解明していこうとしているのです。

しかし私は、ケミストリーとして水から入れないかと考えているのです。

酵素は水がないと働かないわけですが、酵素は三次元の構造が決まらないときちんと働かないわけで、三次元の構造というのは水によって規制されているのです。ですから我々は、フラスコの中で水を使って人工的な触媒を作り出し、そちらの研究を進めることで最終的に酵素に辿りつけるんじゃないかと。もしかしたら酵素の機能を凌駕できるかもしれない。もちろん触媒としても素晴らしいのですが、生体機能を解明したり、あるいは酵素の阻害剤というのが多くの場合薬になりますから、我々は水から出発して、そういう研究へ展開できるんじゃないかと、そんなことを同時に考えています。

ヘテロジーニアスな研究体制 から新たな分野を切り開く

— 現在、この薬学部の研究棟に多くの研究室をお持ちですが、研究体制はどのようになっているのでしょうか。

小林 基本的には大学院の学生さんが20人と、スタッフ、ドクターを取った後、私どものところで1~2年修業しよ



小林修先生の研究室には、大学院生をはじめ、外国から来たポストドク、日本のポストドク、企業から学びに来た人などさまざまな人たちが入り交じって研究を進めている



うというイギリスやフランス、ドイツ、イタリア、中国などの外国人のポスト・ドクター（ポストドク）、日本人のポストドク、研究員などが20人程度で合計40人ほどです。学生さんと、スタッフ、ポストドクなどが半々ですから、日本の中ではレアなケースだと思います。普通の研究室は修士課程の学生さんが中心ですが、私のところは博士課程の学生さんも相当いますし、研究員はそれよりさらに研究を積んだ人たちですから、全体的に平均年齢は高いですね。——実践的な陣容と言えますね。

小林 質的には非常に高い。基本的に私どもの研究室は企業からテーマを受託してやるということはありませんが、企業からの研究員も来ています。彼ら企業から来た人たちも触媒や反応を勉強するために来て頂いていて、全部私どものテーマをやってもらっています。——今や産学連携が話題になっていますが、そういう企業との連携での研究は行っていないのですか。

小林 いま少しずつ始めていますが、研究室の中での枠ではなくて、共同研究みたいな形で少しずつやっけていこうかな、と。

ただし、私は大学での研究に目先の成果を求めてはダメだと思っています。大学の研究室に半年後に何ができるんだ、一年後に何ができるんだということを求めてしまっただけでは、それはもう大学ではなくなってしまいます。大学は、企業ではできない基礎的な研究をやらなければいけない。研究の成果が出るのは5年後かもしれない、10年後かもしれない。あるいは、もっと基礎的な研究でしたら30年後かもしれない。そして、ほんとに基礎的な大事なことを研究していれば、一つの研究分野、一つ

の産業を切り開くぐらいのことができると私は思っているのです。

そういうことはやはり大学がやらなければいけない。国立大学は独立法人化して産学連携をやりなさいと言いますが、私はむしろ本腰を入れて基礎研究をやらなければならないと思っています。現在の私どもの大学での研究体制は世界的に見ても非常に恵まれている。ハーバードにもスタンフォードにも負けないぐらいのスタッフがいて、すぐれた設備があると思います。だからこそ基礎をやるのです。

——バラエティに富んだ研究スタッフが集まったことも、小林先生の研究室の大きな特長にもなっているのですね。小林 今申し上げたかったのは、学生もいる、外国からのポストドクもいる、日本のポストドクもいる、会社からの研究員もいる。これは非常にヘテロジェニアス（異質）な環境ですよ。普通ならば、東大の薬学部を卒業した大学院生だけでチームができるのですが、それではホモジェニアス（同質）になってしまいます。我々は新しい分野を切り開いていきたいと考えているので、それにはなるべくヘテロジェニアスな環境が良いと思っています。

いろいろなバックグラウンドを持った人が集まって、いろいろな事を言った方が、一つのものをいろいろな角度から見るができます。一つの方向から見ると、一つの方向で伸ばすことはできますが、我々はそういうことでは満足しない。私どもは今、有機合成化学の分野で研究していますが、あまり一つの分野やその枠にこだわるのはよくないんじゃないかと思っています。ただし大事なことは、我々は有機化学、有機合成に軸足をきちんと置

いた上で違うこともやりたい。軸足をきちんとしておかないと、何をやっているのか分からなくなってしまう可能性がある。そしてその時に、ヘテロジェニアスな環境が一番良いんじゃないかと思っています。

——それぞれの背景が違っていると、コミュニケーションの難しさは有りませんか。小林 それには自由に発言できる環境を作ることが重要で、ディスカッションの場を重視します。例えば、全員が集まると発言しにくい場合もありますから、10人ぐらいのグループでディスカッションしたり、あるいは研究体制として5人～6人ほどのグループを作っていますから、そのグループリーダーとも話します。ただ、グループリーダーだけではなく、必ず個々の研究員とも直接話すようにもしています。

また、私に言い易いことと、グループリーダーに言い易いことは違う場合もあるかもしれませんから、グループリーダーを除いたミーティングも行います。それはグループごとに何人かをピックアップしたグループを横断したミーティングで、グループリーダーは呼びません。そこでは研究員個々に自由に発言してもらいます。普段はグループの中で議論しているのですが、他のグループの人たちと話した時、全く違う角度から一つのものを見るができることがあるんですね。

*

グリーンケミストリーを主体とする化学の方向性の話とともに、ヘテロジェニアスな研究室の態勢など小林修教授の研究室は、まさにユニバーサルな意味での化学実験研究の最前線だった。「今後も小林教授の動きからは目が離せない」、そう思ったインタビューだった。