

人間万事塞翁が馬

廣瀬 芳彦



大学を卒業後、国内の酵素メーカーでおおよそ36年間にわたり勤務し、退職後、コンサルタントとしての第2の人生を再出発し現在に至っている。このような経歴を顧みて、バイオにおけるキャリアパスとして自らを語るに値するのかと危惧しているが、生物工学の若手研究者の方々に何かお役に立てればと思い、自らのキャリアで得た経験を紹介させていただきたい。

学生時代から入社まで

偶然にも、小学生低学年の時に書いた作文(タイトルは僕の夢)を見つけ、「将来は研究者になって、がんの特効薬を作りたい」と書かれているのを見て、思わず笑ってしまった。50年以上も前に見た夢と現実とのギャップに対する失笑なのか、夢は叶わぬとも薬学部に進むことになった下地がこの頃にあったのか、奇妙な偶然の一致を感じた。とは言え、その頃から薬学部を目指していた訳ではなく、自宅から通学できる大学へ、という制限のなか、高校3年生の秋になり初めて目にした大学(公立大学のため試験日が他とずれていたため)を受験し、縁があって入学することになった。

大学時代 筆者の時代の薬学部は4年制で、研究室への配属は4回生の春からであった。学部時代はさほど勉学に励んでいなかったが、有機化学関連(薬化学、有機薬品化学、合成薬品化学、一般化学)の講座が多くあり、当時、主流であった低分子医薬品の製造にもっとも近い分野であろうと合成薬品製造学教室(鍛冶研究室)に入ることにした。2回生の時に読んだ『有機電子論(井本稔著)』は、構造式の上で理路整然と反応メカニズムを説明でき、有機化学の素晴らしさを解りやすく教えてくれた。

自分がデザインする化合物がどのような活性を示すのか、活性の強弱がどのように変化するのかに興味があり、もう少し勉強したいと思い大学院に進学することとした。修士1年で幸いにも新しい環化反応条件を見つかることができ、合成した多くの誘導体を複素環化学討論会

(金沢)で口頭発表する機会を得た。発表を聞いておられた、ある農薬メーカーから共同研究の申し入れがあり、筆者が合成した化合物を評価していただけることとなった。農場でのフィールド試験に供給するサンプル作りに時間を使う毎日が続いたが、素晴らしい経験をする事ができた。

バイオとの出会い 大学での研究の面白さにも興味はあったが、企業との共同研究を通じて知り得た物作りの面白さに興味を持ち、就職することにした。筆者が就職した時代(1980年)には就活という言葉もなく、教授が進める企業に就職するというのが暗黙の了解であった。筆者の場合は、引き続き自宅から通勤できる企業という制限があり、名古屋に本社を置く酵素メーカーにお世話になった。修士2年の10月頃だったか、別の研究室の教授のお世話で面接を受け、面接から研究室に戻る前にすでに教授のもとに内定が届いていたことを記憶している。

1980年3月に酵素メーカーに入社後は、ペプチドや天然物からの医薬品製造を目指す研究グループに配属され、直ちにバイオに携わった訳ではなかった。生理活性ペプチドの合成や天然物から抽出した有効成分を用い、大手製薬メーカーとの医薬品開発を進めていた。いずれも前臨床段階で中断に追い込まれ、開発ターゲットを模索する苦勞の毎日が続いた。

入社5年ほどを迎え、酵素製品を化学修飾した医薬品開発(PEG化酵素の開発)のテーマを引き受けるようになり、この頃から酵素を題材に取り扱うようになってきた。一方、アメリカMITのKlibanov教授を中心に、酵素を用いた有機溶媒中での低分子化合物の合成(酵素合成)が報告されるようになり、社内の数少ない有機合成経験者として、この分野を推し進めることが認められ、ここからバイオとの関わりが始まった。

Biotransformation との関わり

微生物や酵素を利用する有用物質の製造では、京都大

学農学部の山田秀明先生や清水昌先生らの発酵を中心とした先生方や関連企業によってすでに多くの実用化がなされていたが、この頃に有機化学をベースにするグループが本分野に入り込んできた形になる。

社内ではBiotransformationに対する情報・経験がなく、社内協力者もない中でスタートとなり、自社の酵素が用いられている文献を中心に応用例をまとめることから始めた。有機化学の文献を中心に酵素反応の基質、生成物、反応性などの情報をシートにまとめていき、週末の土日を図書館で過ごす日々が続いた。その甲斐あって、基質や生成物を見れば誰の仕事か、この基質にはどの酵素を用いればいいかなど即座に提案できる程度になっていた。当たり前ではあるが、既知の文献情報をしっかり整理していたことで、その後の自分の手助けになっていた。

反応メカニズムを論理的に説明できる点に有機化学の素晴らしさを感じていたが、酵素の触媒反応では、反応メカニズムが説明できずブラックボックスとなっていた。当時の反応条件の最適化には、基質の構造、溶媒の種類、反応温度、濃度、pH、添加剤の検討など、経験的な有機化学的アプローチに限定されていた。新規の基質にどの酵素が反応するのか、さらに選択性を向上するにはどうすれば良いのかなど、踏み込んだ問いに対しては「まずは使ってみてください」や「try and errorです」としか回答できず、フラストレーションを感じていた。

酵素合成の技術営業 酵素の有用性を顧客に紹介し始めた当初は、苦労の連続であった。誰にコンタクトすれば良いか、誰がキーパーソンかわからないのである。そこで、すでにこの分野で活躍されていた大学の先生の力を利用させていただこうと、その先生が参加される学会および懇親会などに金魚の糞のように付随するようにした。先生方にとっては迷惑千万だったと思うが、お陰で色々な先生方や企業研究者を紹介していただき、その後の技術紹介の活動を効率良く進めていくことができた。改めて先生方に感謝申し上げたい。この時に助けていただいた先生方への恩返しの意味でも、今では筆者が懇親会などで若い研究者に対し、できる限り人を紹介するように心掛けている。

文献や特許情報を見て、酵素を有機反応に使ってみたいという問合せを多く頂くようになり、ある程度の営業活動も含めて対応を任されるようになった。また、国内外の製薬企業や化学メーカーからは、ぜひ講演に来てほしいとの要望もあり、「酵素を用いる有機合成」や「光学活性体の製造における生体触媒の利用」などの演題で企

業での講演の機会が増えていった。これらの活動を通して、多くの製薬メーカーや化学メーカーの研究者との面識が広がり、後の活動に役立つ人脈を広げていくことができた。

酵素実験の開始 Biotransformation用に取り扱っていた酵素は加水分解酵素と診断薬用酵素であり、ほぼ毎日サンプルの問合せがあり、多くは立体選択性に関するものであった。顧客には文献情報でかなり対応できたが、実際に実験から得られる生の情報不足を痛感し、降圧剤として多くの開発品候補に共通な医薬中間体となる1,4-ジヒドロピリジン誘導体(1,4-DHP)を酵素反応ターゲットとして選択し、正式な社内の研究開発テーマとして認めていただいた。

入手可能な酵素を用いてスクリーニングを開始したが、目的とする酵素反応はまったく進行しなかった。ほぼ同時期に、静岡県立大学薬学部の阿知波教授が、同じ1,4-DHP誘導体に対しリパーゼを用いた光学活性体の合成を学会発表されたのを知り、直ちに先生の研究室を訪問し共同研究を申し入れた。しかし、阿知波先生からはすぐに承諾が得られず、医薬中間体の製造経験のない酵素メーカーが本気でやるつもりがあるかどうか社長の意向を持ってこいと返答だった。そこで、当時の研究部長に静岡まで同行願ひ、阿知波先生に会社の意向を説明していただき、無事に共同研究の開始に至った。名古屋から静岡への新幹線の中で、背景・内容を説明しながら理解いただくという状態であったが、忙しい中、無事対応してくださった部長にこの場を借りてお礼を申し上げたい。

工業化への展開 やつとの思いで本格的に社内実験がスタートし、基質の合成、酵素反応条件の検討、目的物の合成までの基礎実験を進めていった。中間体製造のスケールアップの段階になると、大手商社と協力し化学メーカーの製造設備を活用して進めた。しかし、最終の光学活性医薬品の市場が大きく伸びず、市場が新しいタイプの抗圧剤開発に向かい始めたことで、残念ながらこのプロジェクトは中止となってしまった。

有機化学の仕事は社内では未経験であったが、手元に多くの酵素サンプルがあったこと、周りに酵素の専門家が多くのいたこと、特に1985年頃より遺伝子工学の技術導入を始めたタンパク改変チームがいたこと、何よりの恵まれていたのは優れたメンバーと仕事を進められたことで、この時に得られた知識や経験はこれまで文献から得ていた情報とは比べ物にならないほど酵素を理解するうえで価値のある知見であった。

学位取得 プロジェクトの副産物ではあるが、阿知

波先生のご指導の下、幸いにも3年で4報の論文を投稿することができ、静岡県立大学より論文博士(薬学)を頂くことができた。中でも、320残基のアミノ酸からなるリパーゼの3か所のアミノ酸を部位特異的に置換することで、逆の立体選択性に反転させることに世界で初めて成功した時は、当時遺伝子操作の目的がpHや熱安定性の向上であった時代にセンセーショナルな結果であり、大変興奮したことを覚えている。

テラーメイド酵素 2000年に入ると、DNA Shuffling, Error Prone PCRや部位特異的変異などの変導入技術が発展し、さらに多くの酵素の結晶構造データが蓄積され、膨大なデータを用いて酵素の活性中心やその近傍の立体配置をアミノ酸レベルで解析できるようになっていった。改変酵素を効率良くスクリーニングできる分析技術(HTPS)の寄与もあり、Biotransformationという融合分野で目覚ましいイノベーションが成果を出していた。酵素の改変に関する進化工学技術に貢献されたカルフォルニア工科大学のArnold教授が2018年にノーベル化学賞を受賞されたことも記憶に新しい。現在では、多くの企業で6か月あれば最適な組換え酵素を提供できるようになっている。

期待されるイノベーション 筆者が始めた頃の酵素反応はブラックボックスでメカニズムが説明できずフラストレーションがあったが、技術の進化とともに解消されてきた。たとえばBiotransformationでは、1985年頃は天然や市販酵素を使い、目的とする化合物が得られることを実感した時代(有機化学の参入時期)であった。2000年から2015年頃には、改変した酵素を用いて最適な化合物が得られるように発展していった(タンパク質工学の全盛時期)。現在は、Chemistが新規工程や工程短縮(A→B→C→DからE→D)をデザインし、Enzymologistがそれに見合う新規酵素をデザイン設計する共同作業で成果を出していく時代と言える。これからの若手研究者にとって酵素という触媒がますます魅力ある研究題材となるに違いない。

医療用酵素の共同開発

2001年初頭、アメリカベンチャーからの申し出に応じて治療用酵素の共同開発に参画することになった。従来の日本での酵素医薬品の基準とは異なり、ICH-GMPに準拠した、まったく新しい規格の製品を作る必要があり、技術担当責任者として、製造から規格設定、設備対応、スケジュール管理まで幅広いタスクをこなすことが求められた。



2019年、Biotransにおいて(オランダ)。中央がF. Arnold教授(2018年ノーベル化学賞受賞)、右から2人目がH. Zhao教授、左から2人目が筆者。

設備設計と機器の導入 これまでの研究職としての仕事に留まらず、本プロジェクトでは設備導入を目指した幅のあるパラメーターの取り方、物性を理解したプロセスのあり方、導入機器の設定など、これまでに経験できなかった工場建設を含めた製造全体に関わる仕事に携わることができ、貴重な体験となった。その後、他社の工場見学をさせていただく際にも、ある程度ではあるが設備から会社のポリシーが読み取れるほどの経験にもなった。このプロジェクトを通じて自らを大きく成長することができた。

日本人の思考傾向 アメリカのベンチャーの人たちと接し、思考の違いを感じた。英語で流暢にコミュニケーションできるに越したことはないが、これは必須条件ではない。「私の英語は流暢ではなく、君たちのヒアリング力、理解力が頼りである。よろしく頼む。」とんでも横柄なことを言い、彼らに責任を押し付けて進めていった。私の拙い英語を一生懸命理解してくれた当時のメンバーに今更ながら感謝したい。時間とともにコミュニケーション能力不足は解消していく。しかし、今でも初めての電話会議は苦手である。

彼らの会話にはwonderful, excellent, perfectなどのpositiveな言葉がよく出てくる。逆に日本人にはimpossible, difficultなどnegativeな単語が多いと言われた。Negativeな単語でpositiveな考え方はできないと考えれば、これらの単語を意識して使わないように心掛けるだけでも前向きな行動につながるであろう。Positive thinkingの重要性を学んだ。

日本人は一つの正解を求める傾向が強い、あるいは正解が一つであると安心する。これはマークシート方式が多い学校教育の弊害かも知れないが、ものの考え方で大きな損失となる。ある予備校のCMに、 $2 + 3 = \square$ の質問に、 $\square + \square = 5$ の質問が続く。1問目は即答できるが、2問目の答えは無限にあるのである。



自らの実験風景 (中国にて)

第2の人生スタート

大学卒業後、36年間一つの会社でお世話になり、一区切りを迎えたことに多くの喜びと感謝の念を禁じ得ない。幸い家族への責任から解放された立場でもあり、思い切って第2の人生を謳歌しようと試行錯誤しながら進み出したところである。ここからのキャリアパスは、流動的なものであるが紹介させていただく。

コンサルタント ある程度の自由な時間を持ちつつ、了簡の狭い経歴および人脈ではあるが、これらを活用できないかと模索していた頃、ある会社から声を掛けていただき、コンサルタントとしてのお手伝いを開始した。

酵素を用いたサプリメントや化粧品素材の開発など、これまでの経験を生かせる題材を提案し進めさせていた。幸いにも、卒業大学の研究室で研究員登録をさせていただくことができ、時に週5日も自ら実験することもある。研究室の教授からTLC分析で「サンプルはきちんとチャージできているのですか？」と揶揄されるものの、この年になっても自分で実験するのは楽しいものである。

時に、期待される結果がでないこともあるが、多面的に貢献できるように一生懸命かつ楽しみながら行っている。最近では、海外ベンチャーから話を頂く機会も増え、海外での実験の機会も増えた。

知識・情報のアップデートのためにも、国内外の自ら選んだ学会に自費で参加するようにしている。学会で発表される新しい知見に触れること、知り合いの先生方や企業研究者と話す機会(飲み食いの場ばかりではあるが)を持つことは、コンサルタントを始めてからでもモチベーションの一つになっている。



2018年ゴードン会議 (Biocatalysis) (アメリカ)。左端がPelletier教授、右から2人目が浅野教授、右端が筆者。

Minorityからの踏ん張り

大学の修士課程で有機化学を学び、自宅通勤できる会社という制限から分野の異なる酵素メーカーに就職した。当時、会社は新しい技術導入に力を入れており、10名程の研究員が国内外の大学に出向していた。大学への出向に新たな夢を持ち、何度も希望を出したが叶わず悩んでいた時期もあった。Majorityであれば大学の方から人を出してほしいと出向の機会があるようにも感じた。

結果として、多少の経験があった有機化学の分野から酵素合成の分野を開拓していくことができ、この融合分野で30年余り過ごしてきた。先見の明を持って歩んできたというよりは、その時その場で自分に何ができるのかを自問自答しながら何とかやってきたと思う。Minorityであったがために社内での競争相手も少なく、酵素との境界領域で自身の立ち位置を明確に示すことができたことは逆に幸せであった。

これで良かったのか、もっと良い選択があったのか、この年になっても答えは分からないが、少なくとも「悪くはなかった」ことは確かである。これから何を選ぶかではなく、その場で何をしていくかが人生の成否を決めることだと思う。いろいろ悩むより目の前にあるチャンスに夢を持って挑戦してほしい。

おわりに

私の好きな物語を紹介し、終わりにしたい。

1グループ10匹のアリを観察すると2匹はよく働き、6匹は普通に働き、2匹は怠け者に分かれるという、有名なアリ社会の話である。さらに、よく働くアリだけを2匹ずつ集めて新たに1グループを作っても同じ2:6:2の比率に分かれるというから面白い。人間の組織にも当

てはまるのだろう。人生を見ても、調子のいい時(20%),
次第点(60%), 運の悪い時(20%)の比率になってい

るように思う。悪い時もあればいい時もあり、人生決して悲観する時ばかりではないということだ。

<略歴> 1980年 岐阜薬科大学薬学研究科修士課程修了後、天野製薬(現天野エンザイム)入社、1995年 静岡県立大学 論文博士(薬学)、2006年 メディカル用酵素開発部長、2009年 酵素工学研究会 副会長、2015年 EnzymeWorks 副社長、2016年 エンザイム テクノ 代表(現職)、2017年 生体触媒化学研究会 副会長、2018年 iBody(株)取締役社長(同年退任)

<趣味> ドライブ、海外旅行、スポーツ観戦