

4-5 相関領域研究系 + 錯体化学実験施設

国内評価委員会開催日：平成11年12月15日

委員 中村 晃（大阪大，名誉教授）
伊藤 翼（東北大理，教授）
渡辺 芳人（分子研，教授）
田中 晃二（分子研，教授）

国外評価委員面接日：平成11年8月26日～28日

委員 Professor John Dawson (Department of Chemistry & Biochemistry, University of South Carolina)

4-5-1 点検評価国内委員会の報告

(1) 現状の問題

相関・錯体化学の領域では新物質の創成が研究をリードしている。新しい発想による新物質の開発は新たな理論、物性あるいは物質変換を誘発する。相関・錯体の研究グループの規模の大きさから、新物質の創成のためには分子物質開発センターとの共同研究のみならず理論、測定との共同研究も極めて重要である。この分野において分子科学研究所が中心的な役割を果たすためには研究所全体が新物質創成の重要性を認識することが必要不可欠である。一方、全国レベルでの中型測定装置（NMR，EPR，Mass，CD，X線等）の改善により、相関・錯体が利用している装置は国内の主要大学と比べてかなり貧弱になってきており、新物質を合成した研究者が、その物性測定を全国の大学の中から共同研究者を捜して依頼する時代になりつつある。この状況は全国共同利用機関としての分子科学研究所の根幹に関わる問題である。

(2) 指向性と展望

分子科学研究所での相関・錯体では、その研究グループの大きさから流行の研究の追従は行うべきではなく、多くの分野に基本的な概念を与える分野、たとえば“資源・環境・情報”を分子レベルで化学的に具象化するテーマにチャレンジすることが望まれる。特に以下の分野はその重要性にも関わらず、化学的にはまだまだ未成熟であることから、分子研の限られた人数でも、独自の物質を開発し、その発想により突破口を開き、国際的に指導的な役割を果たせることが期待される。

- 1) 生体系が行なっている不活性小分子（ N_2 ， CO_2 ， CH_4 ， O_2 ，飽和炭化水素化合物等）の代謝系への取り込み、ならびにイオンの濃度勾配（ H^+ ， Na^+ ， Ca^{2+} 等）を利用したエネルギー変換を化学的に具象化し、人工的な系でのシステム化。
- 2) ノナスケールに及ぶ金属錯体の集積化による錯体化学と無機化学の融合と新たな光学，磁性，伝導性材料の創成。
- 3) 不活性溶媒中で高活性な試薬を用いた合成反応から水系での温和な反応条件での合成反応への展開による環境およびエネルギー問題での分野の創成。
- 4) 高選択性・特異性を有する新規錯体触媒の開発。

(3) 研究体制及び設備

分子研の中でも特に、錯体化学実験施設での全国の大学との活発な人事交流は同施設の人事選考の妥当性を示している。一方、活発すぎる人事異動は施設としての研究の一貫性の欠如をもたらすことも指摘されている。この問題は現状の相関・錯体の研究規模が小さく、特定の分野で国際的に指導的な役割を担うためには、より大きな研究グルー

ブを形成させることが必要であることに起因している。新物質の創成を行うためには、人的なサポート体制の確立が是非とも必要である。ある程度の規模の研究チームを形成するためには、独自の研究を全面的に出し、高い資質を備える学生の興味を引き起こし大学から分子研へ目を向けさせることが重要であるが、分子科学研究所で行われている研究が、総研大の学生に大きく依存をする事態となれば、その存在自体が疑問視されかねない。現在、各省庁の研究所では独自の博士研究員枠を持ち、博士課程を修了した若手研究者が大学に比べて研究設備の整った各省庁の研究所で目的設定型の研究を行い、研究の大きな推進力となっている。一方、基礎科学センターとしての分子科学研究所における博士研究員の数は、COEに指定された現在でも、極めて少ない数に限られている。若手博士研究員が国立の研究機関で活躍する機会が増大することは、日本の学問の向上から喜ばしいかぎりであるが、21世紀を見据えた基礎科学の発展からは文部省の研究所こそ、十分な人的サポートが与えられるべきであり、次代の日本を背負う研究者は文部省が中心になり育てるべきであると思われる。

4-5-2 国内委員の意見書

委員 A

錯体化学実験施設について

1. 分子科学研究所錯体化学実験施設は1984年(昭和59年)に発足、以来約15年の歳月が経過した。多くの錯体化学研究者や院生がこの施設で研究を行い、さまざまな研究を展開してきた。その発足以来の活動を外部から眺めてきた一錯体化学者として、錯体化学実験施設のこれまでの足跡を眺め、所感を述べてみたい。紙数や時間の制限もあり、断片的且つ独断的なものになることをご容赦戴きたい。
2. この施設の発足の動機は、「錯体化学研究所」設立に向けたものであった。歴代の施設長他多くの諸先輩のこれまでの多大な努力にもかかわらず、残念ながら設立には至っていない。錯体研設立の構想は昭和39年には公式に文書化されている。その設立の理念の主たる部分は錯体化学実験施設の創設に際しても継承されてきた。すなわち、「施設」には、日本の錯体化学のセンターであると同時に、世界をリードする研究機関であること、大学の研究室では出来ないような高度な研究テーマに基づく研究を展開すること、共同研究を推進すること、人事交流の拠点となること、などが求められてきた。施設の設立以来15年を経過し、この間、沢山の錯体化学者や院生が錯体化学実験施設に所属し、新しい経験をし大きく成長・飛躍したことは意義深いことと評価できる。この間、施設長はじめ関係する諸先生方が施設の運営に払われた多くの努力に敬意を表し感謝したい。しかし、上記のような当初掲げた高い理念と比べてとき、この15年間の施設の活動にどのような評価が可能であろうか？ 多くの大型機器、豊富な研究費などをバックにさまざまな意味で日本の分子科学ををリードしてきた分子科学研究所の中心的な研究分野の活動状況と比べて 錯体化学実験施設では世界をリードするような研究が不断に展開されていたであろうか？ そのような分子科学研究所の一施設として誕生したメリットが生かされてきたであろうか？ 施設の活動が当初掲げた高い理念と比べて必ずしも十分ではなかったと感じるのは筆者だけではなからう。
3. 錯体研設立運動の母体は会員数が550名におよぶ「錯体化学研究会」であり、これとの関連で創設された「錯体化学実験施設」は、したがって、錯体化学研究会と無縁ではない。実際に、例えば、所外のメンバーの科研費による研究会を分子研で開催することなどは、施設発足当時は頻繁に行われ、錯体化学研究会は「施設」の活動を活発に support してきた。また、分子研研究会を錯体化学関連のテーマで企画する際、その案内が錯体化学研究会の会員誌「*Information Bulletin*」に記載されるなど、多くの研究会会員の参加を求めるような努力が払われてきた。このような「錯体化学実験施設」と「錯体化学研究会」との協力関係は、施設の発足の頃は極めて重要なことと捉えられ

そのような運営がなされてきたように思う。しかし、そのような配慮や意識は時を経るに連れて次第に薄れ、錯体化学実験施設の全国の錯体化学者への求心力は低下しつつあると筆者は感じている。

4. この15年間、大学では、学部改革や大学院重点化など高等教育や研究の場としての改革が進み、これに伴う大学院先端設備費、研究基盤重点設備費、高度化推進特別経費等の予算措置がなされた。また、科研費の充実や新しい大型研究のための新しいさまざまな研究種目が誕生し、大学に所属する教官の研究環境は設備面では施設発足の頃と比べ大幅に改善されてきている。今では、多くの錯体化学者が routine 的に必要とする単結晶 X 線回折計、NMR、磁化率測定装置などは、多くの大学に設置済みである。このような状況の中で、共同利用施設としての錯体化学実験施設の在り方について十分な discussion がなされてきたであろうか？
5. 歴代の施設長は、例えば流動部門の人事などについて多くの時間や労力を費やしてきた。その真摯な努力に深い敬意を表したい。錯体化学実験施設の専任教官の人事異動は極めて活発に行われている。これは人事選考が適切に行われ、活発な人事交流が可能な優秀な人材が選ばれている結果と評価したい。しかし、上記のような錯体化学実験施設の運営にとってきわめて重要なさまざまな問題や施設の教官の研究活動の在り方について、外部の錯体化学者を含めた場で十分な議論がなされてきたであろうか？ 錯体化学実験施設には運営委員会なる組織があり、そのメンバーには何人かの外部の錯体化学者も参加している。上記のようなさまざまな問題を議論するとすれば、公式には、おそらくこの委員会がその適当な場なのであろう。この委員会でどのような議論がなされてきたかについては筆者は十分には承知していない。的外れかも知れないが、この委員会がもっと高度に適切に機能し、施設長を強力に support する役割を果たすべきであったと思われる。物質科学における金属錯体の重要性は近年ますます認識され、新しい物質の開拓研究の必要性が増大している。錯体化学の今後の研究の推進すべき方向、これと関連する専任教官の人事問題、研究会開催や課題研究の提案などについてもできればこの委員会で率直な議論が展開され、錯体化学実験施設の在り方、あるいはまた、錯体化学研究会との関係などについて提言をするような活発な役割を果たして欲しいと考える。そのためにはこの委員会の役割や開催頻度について、制度的な改革が必要であろう。

錯体化学実験施設は近い将来分子研の一研究系へ組織替えを行うことが決定されその手続きを開始する予定と聞いている。組織の形態が変わってもその運営には、外部の錯体化学研究者が関わるとのことである。組織の形態変更を含め歓迎すべきことと考える。「錯体化学研究系」が分子科学研究所の中心的な役割を果たす組織として、ますます発展することを期待してやまない。

委員 B

分子研としての研究目標

設立された時点と分子研究の状況が著しくかわってきた。分子研が主に研究を展開している物理化学ではその対象がより複雑な物質(例えば、固体状態での複雑な電子移動や磁気相互作用、生体中の金属蛋白質での電子移動など)について行われるようになったと言えよう。同時に我が国の物理研究では「複雑系」のように化学や高分子化学の課題が「新しい物理」として研究されるようになってきた。また、生物では化学構造に立脚した「構造生物学」がトレンドとなり従来「生体高分子化学」の分野と思われていた領域が「新生物学」として広く研究されている。化学の新しい分野として有機金属化学が有機および無機化学の領域をつないで大きく発展したが、物理や生物の領域を取り込むものではなく、結果として化学の新しい領域は縮少しているとさえ感じられる。

現時点で、物理と化学の境界にある物質科学領域を見ると、世界中での高温超電導物質の研究から基礎的な電子-格子相互作用が解明されたが、これらに光が関わった固体での電磁相互作用の研究が将来の光コンピュータの開発を

めざして進められている。ここでは新しい電磁機能性物質の化学合成が重要な課題である。新しい「ものづくり」は合成のアイデアと技術の基礎の上に築かれるものであり、たとえば農業での「つち作り」から行う必要がある。少数の天才だけではできない面が多い。一般に、このような研究は成果が直ちにでないで基礎の確立した研究所や大学の研究グループのみが参加可能である。その点、分子科学研究所のような所は優れた基盤を持っているので、機能性の「ものづくり」には国内での拠点と思われる。このような物質として各種の遷移金属を中心にもつ「d-p 軌道共役系」が興味ある物性を示すと大いに期待されている。遷移金属化学の研究を行ってきた錯体化学実験施設はこの新しい「ものづくり」の場所としてこれまでの実績を生かしてゆくのが最適と考える。

有機化学と生物学との繋がりは最近更に緊密となり、20年前には成熟したと思われた「生理活性天然物の化学」は再び見方を換えながら注目されている。たとえば、我が国では薬学部においてこのような薬用天然物の化学合成が盛んに行われている。また、金属イオンを含んだ有機天然物は新しい分野として発展してきたが、金属側から見ると「複雑な錯体」なので生物無機化学という分野を生んでいる。ここでも複雑構造の大分子が次々と合成されている。

現代の化学研究では、測定機や計算機の大幅な進歩の結果、他の多くの分野と同様、計算機端末の前にすわりこんだ研究者ばかりとなり、化学の独特の研究法つまり、化学反応を用いて精密合成を行う化学者が減少している。これは化学が我が国において将来物理と生物に飲み込まれ弱小分野に落ちる兆しとも見られる。分子研として化学の先頭に立ち、将来の発展を約束された化学独自の研究が望まれる。

錯体化学実験施設について

この数年間、専任の教授と助教授を新任したところが相次いで大学へ昇任され、現在活動しているのは田中グループのみである。職員も学生も少ないので大きな新領域を作って他のグループを寄せつけない状態にするのは困難であろう。田中教授は従って金属としてルテニウム、配位子として共役系を持つピリジン系にしぼって研究を展開され、新しい酸素原子移動反応を発見しエネルギー問題に重要な炭酸ガスに応用し、エネルギー変換系の創設を提案されている。これは独創性が高く今後の発展が期待される研究である。

相関領域研究系について

この系は分子研創立時に、有機および無機領域に国立の新研究所を設けるイニシアチブを取る場所として設定された。その後、有機では九大に「有機化学基礎研究センター」、無機では上述の実験施設が設けられ、設立時の計画は一応成功している。この25年の間に有機金属のような大きな新しい領域が確定したので現在では有機無機と区別するのは時代遅れとなった。有機と無機が完全に混じり合った新しい概念の研究系または研究所が必要と思われる。

渡辺グループの研究は生物有機および生物無機化学の領域の他、有機金属も含んで非常に活発に行われている。高度に触媒活性の金属酵素の中心を組み換えDNA法で合成した金属蛋白の迅速X線解析によって詳しく調べて、「蛋白質の持つ化学機能を人工的に増強」しようという重要な目標に向かって研究が展開されている。また、有機金属の分野でも水溶性の新しいイリジウム錯体を合成し有機合成触媒作用を検討している。このように有機 - 無機と生化学が渾然一体となった研究体制をとっていることは、今後の化学研究の典型と見られ大いに評価される。

4-5-3 国外委員の評価

原文

Review and Evaluation of the Research Programs of Professors Yuzo Nishida, Koji Tanaka, and Yoshihito Watanabe, Institute for Molecular Science, Myodaiji, Okazaki 444, Japan

Reviewed by: Professor John Dawson, Department of Chemistry & Biochemistry, University of South Carolina, Columbia, SC

29208 USA

Date of Review: August 26-28, 1999

Professor Yuzo Nishida

Professor Nishida is a Professor in the Coordination Chemistry Laboratories at IMS in the area of Synthetic Coordination Chemistry. He is studying the redox chemistry of inorganic metal complexes and, in particular, has focused his attention on the mechanism of dioxygen activation by copper, heme iron, and non-heme iron metalloenzymes. These enzymes are able to directly functionalize saturated hydrocarbons, converting alkanes to alcohols, as well as unsaturated hydrocarbons, converting alkenes to epoxides. In some instances, these metalloenzymes are able to carry out a much more extensive range of oxygen insertion reactions with varied substrates. The detailed mechanism of how the dioxygen is activated for insertion into unactivated substrates has long been the focus of research efforts in numerous laboratories around the world. The metalloenzymes that carry out these reactions generally form a dioxygen adduct with the reduced form of the metal. With dinuclear non-heme iron systems such as methane mono-oxygenase, addition of dioxygen to the di-ferrous form of the enzyme would effectively generate a ferric-peroxide adduct. With heme iron systems such as cytochrome P450, the initial dioxygen adduct of the ferrous state is further reduced to again effectively generate a ferric-peroxide adduct. Similar considerations can be applied to copper hydroxylases such as dopamine beta-monooxygenase. Dr. Nishida has focused attention on the electrophilic nature of the metal peroxide intermediate and has proposed the provocative idea that the interaction of this intermediate with bound substrate is necessary to proceed to generate the high valent metal-oxo adduct that has generally been assumed to be the critical intermediate in oxygen atom transfer reactions. This idea challenges the more generally held view that the substrate does not play a role in cleavage of the metal-bound peroxide. In a recent review article in *Trends in Inorganic Chemistry* (5, pp. 89-103 (1998)), Dr. Nishida has summarized all of the evidence that supports his new viewpoint. As always, to understand the mechanism of any reaction, one must assemble the facts and see whether they support the particular mechanism. Dr. Nishida's stimulating ideas will now need to be tested by others to see if they provide a more consistent interpretation of the facts than the more commonly accepted proposals for the mechanism of dioxygen activation.

Professor Koji Tanaka

Professor Koji Tanaka is the Director of the Coordination Chemistry Laboratories at IMS in the area of Functional Coordination Chemistry. His research is focused on the organometallic chemistry of carbon dioxide. In particular, his laboratory is investigating the activation of carbon dioxide by metal complex catalysts. A related research effort involves the study of energy conversion from proton gradients to electricity by metal complexes. Dr. Tanaka is a leading researcher in these areas and has published extensively in the top journals. He is a frequent participant at international meetings on these topics. The development of catalysts for the conversion of carbon dioxide to reduced one carbon derivatives such as formic acid, formaldehyde, methanol and methane is an extremely challenging goal. A related and equally demanding aim is to couple two molecules of carbon dioxide to form oxalic acid and other two-carbon derivatives. Dr. Tanaka has been able to accomplish substantial portions of these objectives and he has clearly developed and improved our understanding of the principles that control the chemistry of carbon dioxide. This should enable his laboratory to generate even better catalysts for these reactions in the future. One of the particularly challenging aspects of this research is the design of metal complexes that not only bind carbon dioxide, but which also suppress the evolution of the carbon monoxide to enable multi-electron reduction of carbon dioxide to proceed to the more highly reduced one carbon products listed

above. In the process of studying the metal complex catalyzed reduction of carbon dioxide to reduced one-carbon products, Dr. Tanaka has discovered some extremely interesting examples where the metal-bound carbon dioxide can be coupled to form oxalic acid. The development of catalysts for the use of carbon dioxide as a convenient one-carbon precursor to multi-carbon containing products represents a significant advance in organometallic chemistry.

Professor Yoshihito Watanabe

Professor Watanabe is a Professor in the Department of Applied Molecular Science at IMS. His research is focused on the development of a better understanding of the mechanism of dioxygen activation by heme enzymes such as cytochrome P450. Related studies involve the activation of hydrogen peroxide by peroxidase enzymes. While the majority of his research over the years has involved studies of heme iron systems, he has recently turned his attention to the study of non-heme iron dioxygen activation catalysts. He is a leading researcher in these research areas and has published extensively in the top journals. He has frequently been invited to speak at major international conferences in the area of bioinorganic chemistry including the Ninth International Conference on Bio-Inorganic Chemistry (July 1999, Minneapolis, MN USA) and at the upcoming Eleventh International Conference on Cytochrome P450 (August 1999, Sendai, Japan). One of the remarkable features of heme enzymes is that they catalyze a widely diverse set of reactions including oxidation and oxygenation reactions as well as the dismutation of hydrogen peroxide despite the presence of a common heme iron prosthetic group at the center of each enzyme. It has been demonstrated that the heme environment plays a critical role in controlling the chemical reactions that each heme enzyme catalyzes. This has opened up the opportunity to change the heme environment using site-directed mutagenesis in order to change the chemistry carried out by one heme enzyme into that accomplished by another. Dr. Watanabe's research group has been at the forefront of this effort and they have succeeded in converting myoglobin, a heme protein that normally only binds dioxygen reversibly without carrying out any chemistry with the bound dioxygen, into a peroxidase enzyme that oxidizes substrates. This is but one example of the long list of important accomplishments from the Watanabe lab over the past several years that have led to significant improvements in our understanding of the mechanism of dioxygen and peroxide activation by heme enzymes and related systems.

訳文

西田雄三，田中晃二，渡辺芳人教授の研究に関する点検・評価

(ジョン・ドーンソン，南カロライナ大学化学・生化学科)

西田雄三教授は，分子科学研究所・配位化学実験施設錯体合成研究部門の教授として，錯体合成化学の分野で研究を行っている。金属錯体の酸化還元反応，特に，銅，ヘム鉄および非ヘム鉄を含む酵素による酸素分子の活性化機構が研究の中心となっている。こうした金属酵素は飽和炭化水素のアルコールへの変換やオレフィンのエポキシ化等を行い，場合によっては，多様な基質への酸素の挿入を行っている。分子状酸素の活性化機構は世界中で研究されている課題である。酵素中心の還元型金属イオンは酸素分子と付加体を形成し，2核非ヘム鉄中心を有するメタンオキシゲナーゼ等の場合には，鉄 過酸化水素錯体を生成する。ヘム酵素であるシトクローム P450 は，2価状態にあるヘム鉄に酸素が付加し，引き続く一電子還元により鉄 過酸化水素付加錯体が生成する。西田教授は，金属 過酸化水素付加の親電子的反応性に着目し，蛋白の活性中心に存在する基質と過酸付加付の相互作用により，真の酸化活性種と考えられているO=Fe中間体が生成するという考えを提出している。この考え方は一般に考えられている基質非依存型過酸のO-O結合解裂機構に対する新たな提案であり，この提案を支持する証拠を含めてまとめた論文が *Trends in*

Inorganic Chemistry 5, 89-103 (1998) に掲載された。反応機構についての理解は、実験事実の積み重ねとそれを支持する機構の探索が必要である。西田教授の新規な提案は今後、多くの検証が必要となると考える。

田中晃二教授は錯体化学実験施設長として、錯体物性化学の分野で研究を行っている。研究の中心課題は、二酸化炭素の有機金属化学であり、二酸化炭素を金属錯体により活性化する反応を研究している。関連する課題として、プロトンの濃縮勾配により、金属錯体の反応エネルギーを電流へと変換する反応を研究している。この分野では田中教授は世界的な研究者であり、最高水準の論文誌に研究成果を発表している。またこの分野に関する国際学会にひんぱんに出席している。二酸化炭素をギ酸、メタノール及びメタン等へ還元的に変換する触媒の研究は非常にチャレンジングな課題である。また2分子の二酸化炭素の2量化によるオキザロ酢酸等の生成反応の研究も望まれる。こうした課題に対する田中教授の貢献は大きく、二酸化炭素の反応性制御の原理的な理解を深いものにしており、将来的には有効な触媒系の展開へとつながることが期待される。本研究の課題で重要な点は二酸化炭素を効率的に結合するのみならず、一酸化炭素の発生を抑え、多電子還元を行う金属触媒の設計である。一連の研究で、田中教授は金属 二酸化炭素付加体がオキザロ酢酸を生成する非常に興味深い発見を行っている。二酸化炭素を多炭素化合物合成のC1源として利用する触媒の構築は、有機金属化学の発展にとって極めて重要である。

渡辺芳人教授は関連領域研究系の主幹教授であり、P450等のヘム酵素による酵素活性化の分子レベルでの解明を中心に研究を行っている。同様な反応としてペルオキシターゼ類による過酸化水素の活性化についても検討を行っている。近年の渡辺教授の研究の中心はヘム蛋白質であったが、最近是非ヘム系への展開も計っている。渡辺教授は当該分野の国際的リーダーの一人であり、高水準の学会誌に論文を発表しており、生物無機化学の主要な国際会議（第9回国際生物無機化学会議、ミネアポリス、1999年7月の第11回シトクローム P450に関する国際会議、仙台、1999年8月）の招待講演者となっている。ヘム酵素の多様性、すなわち酸化および酸素添加、過酸化水素の分解がヘムという共通の補欠分子族により達成される点が興味を持たれ、活性中心周辺のアミノ酸の環境が機能制御に関与していることが示されている。このことから、部位特異的アミノ酸置換により、酵素機能の変換の可能性が出てきた。渡辺教授のグループはこうした研究の先頭に立っており、酸素の可逆的脱着をおこなう蛋白質であるミオグロビンを基質酸化を行うペルオキシターゼへと変換することに成功している。これは渡辺教授のこれまでのヘム酵素や関連系による分子状酸素や過酸化水素の活性化機構に関する重要な研究成果の一端にすぎない。