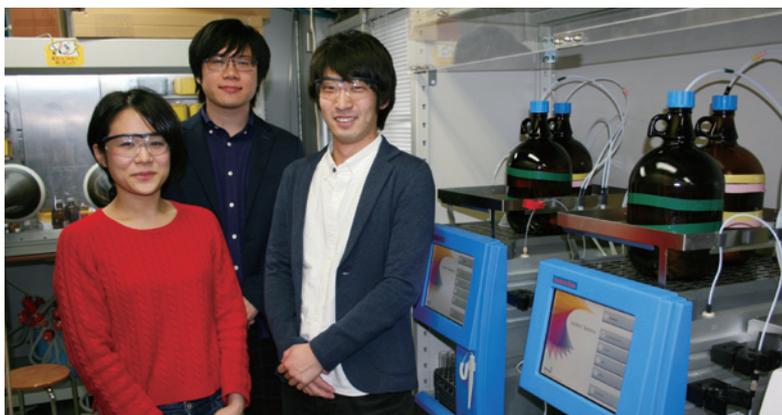


『より多くの実験ができる環境』へ 大学研究室に自動精製装置を活用

大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻
生越研究室



大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻の生越専介教授の研究室では、反応生成物の精製にフラッシュ自動精製システム Isolera、バイオタージフラッシュ精製カラムシリーズをご活用いただいています。今回は星本陽一助教、博士前期課程2年生の笹岡由圭里さん、木下拓也さんにお話をうかがいました。

— まず、生越研究室での研究内容について教えてください。

星本先生：生越研究室は遷移金属錯体の反応性を利用した有機合成反応の開発を中心に複数の研究テーマを扱っています。特に遷移金属錯体上で起こる、結合の切断や形成の新たな形式を探求し、それを機軸とした反応開発をしています。例えば、炭素-フッ素結合のような医薬品や材料合成などの鍵となる結合の切断や形成なんかを扱っています。

遷移金属錯体を触媒として用いた合成反応開発は日本のお家芸とも言われる程活発に研究が行われていますが、生越研究室の特徴は“錯体ありきの合成反応開発”だと思います。反応中間体の解析からより活性のある金属錯体をデザインしたり、今までにない結合様式を持った金属錯体をデザインし、その特徴を活かせる反応をデザインしたり・・・たまに学会等では『マニア』と呼ばれることもあります(笑)。ざっくりまとめると、錯体化学の知識を駆使してもっと細かな視点から新規金属錯体をデザインし、その錯体の特徴を考え、新たな反応開発に活かす、というスタイルですね。

実際にとても活性が高い反応中間体をバンバン捕捉していますよ。

アカデミックな研究として、これまで取り扱われてこなかった新しい分子の取扱い方法を確立させようという研究をメインにしています。そこで確立できた新たな技術を企業でも活用できないか協議しながら共同研究も行なっています。

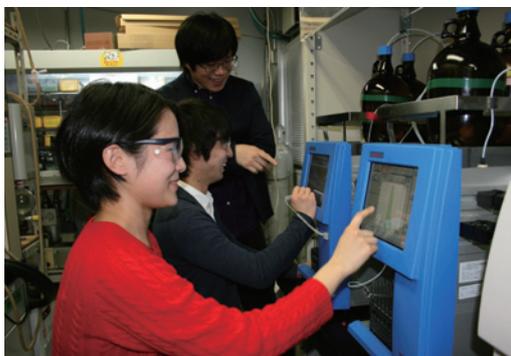
— そうしたご研究にIsoleraを活用いただいているわけですが、導入の経緯を教えてください。



大阪大学大学院 工学研究科
応用化学専攻 星本 陽一助教

星本先生：自動で精製ができる装置があることは以前から学会の展示などで見て知っていました。研究内容でお話したとおり、反応中間体を捕捉したり、詳細な機構研究をしたり、と私たちの研究はとても時間がかかるため、その他の部分では効率を重視していかなければなりません。私も実験をまだ現役でやっている(笑)、より多くの論文を読み、ノートにアイデアを書き、反応を仕込むことに時間を割きたいですね。もちろん論文執筆や授業の用意だってしています。これは、言わせて下さい(笑)。なので、原料や生成物の精製に必要以上に時間をとられなくてもいいかなと思うようになっていました。生越教授から装置選定の機会をいただいたのでIsoleraを導入してみることにしました。私が生越研究室のスタッフ1年目の時ですから、2013年ですね。

精製のエキスパートではなく化学のエキスパートを目指してほしい



実際にご使用いただいている Isolera とインタビューにご協力いただいたみなさん (左から) 笹岡由圭里さん、木下拓也さん



フラッシュ自動精製装置 Isolera

装置選定の際には他社の装置も検討した気もしますが…Isoleraの印象が大きかったのであまり覚えていません。それほど機能性などが合致していたのですぐに決めたいと思います。

— 精製装置の使用に抵抗を持つ方がまだまだたくさんいらっしゃいます。特に大学は教育の観点から懸念される方も多いのですが…。

星本先生：確かに装置を使うことに最初はすごく抵抗がありました。現在も先生方の中では、これを使ったら学生のカラムの腕が落ちる! と考える方もいらっしゃると思います。化学の基礎になるシリカゲルクロマトグラフィーを覚えさせないでどうする、という声もあるでしょう。全部事実で、極めて正しい意見だと思います。クロマトグラフィーの基礎を知らないまま学生を世の中に送り出すわけにはいきません。

1台目の際はこういったものを試したかったので導入にあまり抵抗はありませんでしたが、2台目を増設する際には、この点に関して私も少し悩みました。ですがバイオタージュのスタッフの方が、「精製は研究じゃなくていいんです。学生さんが効率的に実験を展開させていけるような環境にしてあげてください」と言われました。うまいこと言われたけど、いい営業文句いうなあ、と関心しましたよ(笑)。技術として要領をわかってある程度できるようになれば、そこでエキスパートになる必要はないなと思います、僕らも柔軟に取り入れていこうとなったわけです。

『技術の基礎』があってこそその利用を目指していますので、4年生は手でオープンカラムをかけ、修士以上には精製はこの装置を用いて実験することを推奨しています。あくまで、ルーティンワークに必要な以上に時間をとられないため、です。

— オープンカラムから移行されて、実感されるのはどのような点でしょうか?

星本先生：導入前に比べてトータルの実験進行速度が速くなったと思います。1つの結果が出る時間が全然違いますね。用意から片付けまで数時間かかっていた一連の精製作業が30分程度もかからず終わります。これを実験室が稼働している時間分積算していけば、大きな違いになりますよね。その短縮できた分、他のことに時間が使えます。反応を考え直したり、新たな錯体をデザインし直したり。年間の反応数が飛躍的に増えることは、その成果の一部だと思っています。

今の特任助教の先生はインドでは全合成をやっていた合成のエキスパートです。合成の花形分野をやってきた方なのでやはり最初は自動精製装置なんてなくてもいい、と思っていたでしょうね。今や率先してIsoleraを使っている一人ですが、その先生も。間違いなく自動生成装置の効率の良さを認めていますよ。

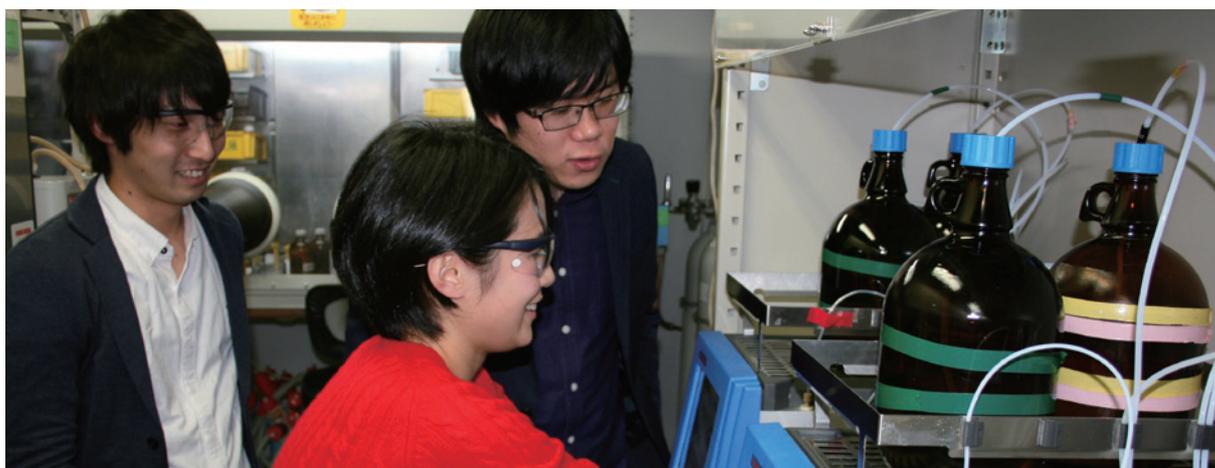
もちろん、オープンカラムも使います。どうしても手で精製しなければいけない場合も必ず出てきます。そういう意味ではオープンカラムは絶対になくならないと思います。どちらかにするのではなく、両方の良い部分を取り入れていけば良いのではないのでしょうか。その時々でどちらを選択する方が良いか考えていく力が研究にも繋がっていくと思いますね。

— 大切なのは研究自身ですよね。

星本先生：NMRや他の測定装置も進化しています。精製も同じでこういった装置が出てきたことで、今までのオープンカラムでは分けるのが難しかった化合物も安心して分けられます。それを拒んで精製に必要な以上に苦しむ必要はないと私は思っています。その時間の分だけ知識の習得とアイデアの実践を楽しんで欲しい、研究を楽しんで欲しいと思っています。

— 学生さんはその分求められる実験数が増えて大変ではないですか?(笑)

星本先生：実験は楽しい、はずなので!



フル稼働でも問題なし！タフな装置

— Isoleraの装置の印象なども教えていただけますか？

星本先生：装置がタフなのはいいですね。溶媒かけようが多少無理させようが、1,2回詰まったことはありますが、重篤な故障につながったことはありません。

先ほどお話ししたとおり、研究室では金属錯体を合成するための配位子合成、金属錯体を用いた合成反応開発の両方を行っており、そのどちらにも生成物の精製が必要です。そのため使用頻度がとても多く、それに関わらず皆が同じような丁寧さで使ってくれるわけではありません。慣れてくればくるほど、『おっこれくらいなら大丈夫なんだ』と雑に扱ってしまいますから(笑)

— 弊社の装置は化学者が中心となって開発していますから、あらゆる面で実際の使用状況を想定して開発を行うようにしています。

星本先生：それは感じますね。使いやすいと感じますよ、本当に。

また最近、超高速フラッシュ自動精製装置 (ACI) にアップデートしていただきましたが、それを活用しています。速くなったと学生も喜んでいます。

木下さん：すごく速くなりました！スピードは大事ですからね。

笹岡さん：3倍速になりましたが、分離能も高いままですね。

ZIP Sphereが基本使用

— カラムにはパックドカラムのSNAP UltraやZIPを使っていますが、いかがですか？

笹岡さん：最初はZIPを使用していましたが、今はZIP Sphereを標準として使用しています。以前は分けづらい化合物など特殊な場合にのみ使用しようと思っていましたが、こちらの方が同じカラムサイズでもたくさんのサンプルを分けることができるのでZIP Sphereを中心に使うようになってしまいました。

木下さん：一度使ってしまうと、こっちの方を使いたくなってしまいますね。

— ZIP Sphereの良さを実感していただけて大変嬉しいです！

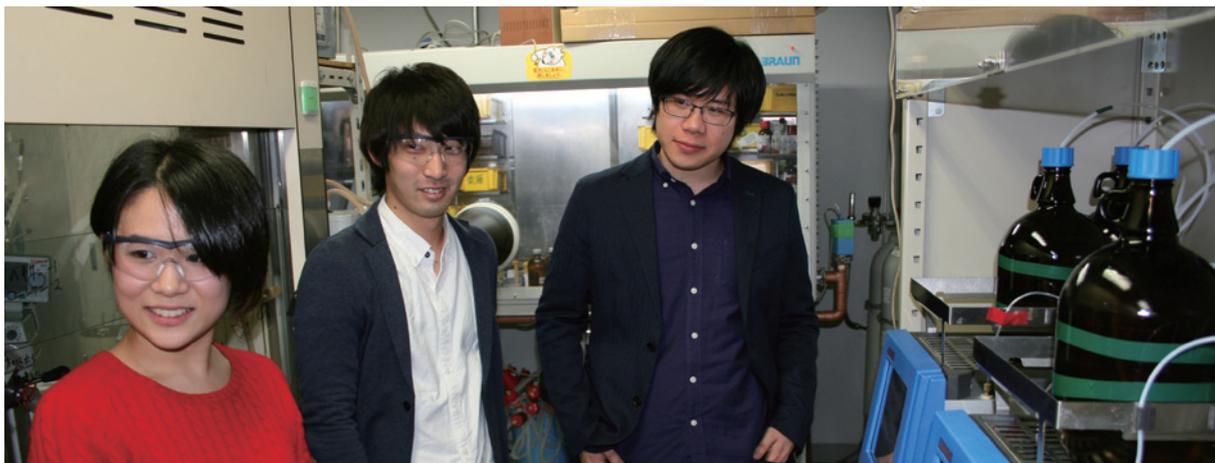
星本先生：私はSNAP Ultraが好きですね(笑)。サンプルをロードするのが簡単ですし、分離能が良いです。例えば同じカラムサイズでもSNAPならサンプル量3gくらいですが、SNAP Ultraなら5gは大丈夫だと経験的にわかっています。同じサイズのカラムで多く分けられる方がやはり良いですね。原料合成など大きいスケールを精製する時は、SNAP Ultraでないと対応できませんね。ここぞという時にきちんと分けてくれるので、SNAP Ultraは多くはありませんが絶やさないようにしています。



SNAP Ultra



ZIP Sphere



— ZIP SphereもSNAP Ultraもロード量がポイントですね。

星本先生：そうですね。

他に、再現性の高さも非常に助かっています。化学的な性質がすごく似ていて、わけづらい化合物を分離能の良いSNAP Ultraで精製している学生がいるのですが、一度確実に分けられるメソッドを見つけると、それを登録しておけばいい。同じ化合物を分ける際にはそのメソッドを用いれば同じように分けることができます。オープンカラムでは毎回苦労していたので大変助かっています。再現性の良さもまた効率的な研究に繋がってくると思います。苦労して一度みつけたメソッドが次から利用することができるのは本当に良いですね。

— 良さを実感しながら使い分けていただいている点がすごく有り難いですね。弊社の対応はいかがですか？

星本先生：僕が遠慮無く、無理を言うことが多いかもしれませんが(笑)、すぐに対応してくださるので助かっています。カラムも大量に買うので不具合品がある場合もありますが、その際も誠意を持って対応していただいています。

— 実際に使われている学生さんは、何かご要望はありますか？

笹岡さん：試験管ラックを設置するのを忘れてしまって、そのまま精製をスタートさせて何回も流してしまったことがあります。他のエラーメッセージと同様に、ラック置いてないですよと警告アラームが出てくれるといいと思います。

木下さん：また、全てのカラムとカラムホルダーが共通になると便利だと思います。サイズやカラムごとに別々のホルダーを使っているのですが、大勢で2台の装置を使っているので1つのホルダーでどれでも使えるといいですね。

星本先生：カラムを固定する部分が可変になるとかだと良いかもしれませんね。

— 様々な用途で使って頂いている皆さんならではのご要望ですね。大変参考になります。さらに研究加速のお手伝いができる装置を今後も開発できるように努力していきたいと思っております。本日はお忙しい中、ありがとうございました。

導入製品

フラッシュ自動精製装置 Isolera

http://www.biotage.co.jp/isolera_top

精製に対するケミストの要望を最大限取り入れた、コンパクトな最新のフラッシュ精製システムです。可変2波長UV検出で化合物認知を確実にを行い、流速1~200mL/minのパワフルな送液を実現することで、効率的な精製、高純度での化合物回収を行ないます。

フラッシュ精製エコミー球状シリカゲルカラム ZIP Sphere

http://www.biotage.co.jp/zip_sphere

球状シリカゲルを充填した、パフォーマンスとコストダウンを兼ね備えたフラッシュクロマトグラフィーカラムです。経済的な価格でありながら高分離性を発揮し、Isoleraをはじめとするほとんどの精製装置でお使いいただけます。

導入機関

国立大学法人 大阪大学

<http://www.osaka-u.ac.jp/ja>

医師で蘭学者の緒方洪庵が1838年に設立した適塾が発祥です。大阪医学校などを経て1931年、日本で6番目の帝国大学として、医学部と理学部の2学部による大阪帝国大学が創設されました。1949年、文学部・法経学部・理学部・医学部・工学部の5学部と一般教養部からなる新制大阪大学となりました。現在、11学部、10研究科、学部生約1万5000人、大学院生約7900人、教職員約6000人を抱えます。大阪大学大学院応用化学専攻生越研究室は大学院工学研究科に属する研究室です。(HP:<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/?ogoshi-lab/>)