

スクリプス研究所 Janda 研への留学経験を振り返る

重永 章

Looking Back on Study Abroad at The Scripps Research Institute

Akira Shigenaga

*Institute of Biomedical Sciences and Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Tokushima University; 1-78-1 Shomachi, Tokushima 770-8505, Japan.*

(Received August 4, 2018)

Just after receiving my Ph.D. degree in 2004 from Tokushima University, under the supervision of Professor Masayuki Shibuya, I had the opportunity to work as a Research Associate in the laboratory of Professor Kim D. Janda at The Scripps Research Institute in the U.S., for about a year. Since it has already been more than 10 years since my time at Scripps, the specific research performed at that time may no longer be of interest to readers, but the benefit of working in a different research environment is timeless. Therefore, this paper describes not only details of the research conducted, but also the significance of working in a foreign country as a postdoc, and the subsequent influence those experiences at The Scripps Research Institute have had on my career.

Key words—career path; postdoc; study abroad

1. はじめに

筆者は 2004 年に徳島大学大学院薬学研究科博士後期課程を修了した直後より約 1 年間、米国スクリプス研究所教授 Kim D. Janda 先生の下へ留学する機会を得た。それから既に 10 年以上経過していることから、最先端の研究を担っている読者の皆様にとって、当時の筆者の研究内容は既に新鮮味を感じることができないかもしれない。そこで本論文では、研究内容についてのみではなく、学位取得直後の海外留学経験が筆者のその後のキャリア形成や研究テーマ設定などに与えた影響も含め、筆者が大学院生だったころから現在までを振り返りつつ時系列に沿って紹介したい。

なお、本論文では筆者の思い出話が多くの割合を占めることから、話題が発散し、結論が不明瞭となってしまう恐れがある。そこで、最初に結論を明示しておく。筆者の至った結論は、“学位取得直後に海外留学する価値は大いにある”である。

本論文のサイエンス以外の内容は、筆者の主観と記憶に基づいている。このため読者の皆様には、当該部分は海外留学についての一般論ではなく一例又は一意見であること、及び細部には記憶違いがあるかもしれないことをご承知おき頂きたい。

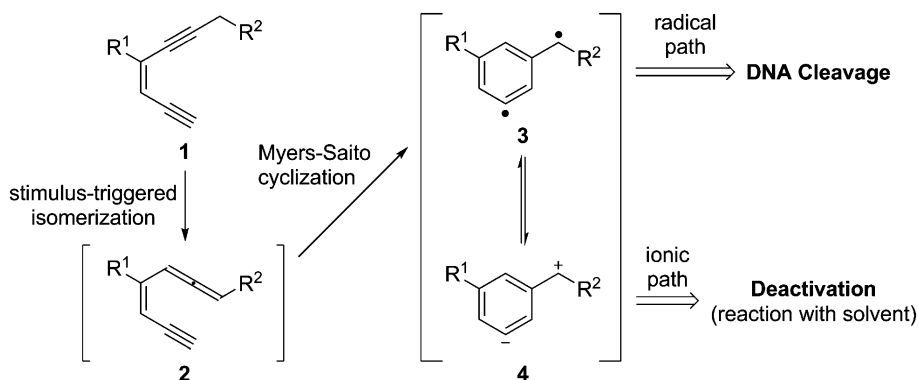
2. 筆者のこれまでを振り返る

2-1. 海外留学まで 徳島大学薬学部へ入学後、様々な学問分野に触れた結果、筆者は漠然とではあるが生物活性を持つ有機化合物を合成したいと思うようになった。そこで研究室配属の際は、天然の抗腫瘍抗生物質をモデル化した DNA 切断活性化化合物の研究を行っていた渋谷雅之先生（当時教授、現 徳島大学名誉教授）の研究室の門を叩いた。当時、同研究室の助手であった鈴木一郎先生（現 北海道医療大学薬学部教授）にご指導頂きつつ筆者が行った研究の概要について、Scheme 1 を用いて簡単に説明する。天然由来の抗腫瘍抗生物質であるネオカルチノスタチンクロモフォアは、enediynes 骨格が enyne-cumulene 骨格へと異性化したのち Myers-Saito 環化反応を起こし、生じたピラジカル種が DNA を切断することで活性を発現する。このモデル化合物として渋谷先生研究室では、enediynes 化合物 **1** を開発していた。本化合物は、特定の刺激

徳島大学大学院医歯薬学研究部（薬学域）(〒770-8505 徳島市庄町 1-78-1)

e-mail: shigenaga.akira@tokushima-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 138 年会シンポジウム S02 で発表した内容を中心に記述したものである。



Scheme 1. Background of My Graduate and Post-graduate Work at Tokushima University (from 1998 to 2004; Supervisors: Prof. M. Shibuya and Prof. I. Suzuki)

に応答して enyne-allene 中間体 **2** へと異性化したのち、Myers-Saito 環化反応を起こす。この結果生じるピラジカル **3** が、ラジカル的に DNA を切断するという化合物である。当時同研究室では、ピラジカル **3** が双性イオン **4** を経て溶媒と反応することを示唆する知見が得られていた。この双性イオン **4** を経由する反応は、ピラジカル **3** が DNA を切断する前に水と反応し失活する可能性を意味していた。そこで筆者の最初の研究テーマは、双性イオン経由の失活経路を抑制するための分子設計指針を得ることと決まった。¹⁾ 詳細については参考論文に譲るが、筆者らは置換基効果により失活経路が抑制可能であることを見出した。その後、本知見を基にした新たな enediyne モデル化合物へ DNA 親和性部位を導入することにより、DNA 切断活性をさらに向上させることにも成功した。²⁾

以上が、筆者が学部生及び大学院生の間に行っていた研究の概略であるが、本研究に従事しながら思っていたことがある。それは、有機合成化学を基盤としながらも、もっと生物系の領域に踏み込んでみたいということである。筆者が当時行っていた実験のおおまかな流れは、enediyne モデル化合物を設計・合成し、その環化反応を精査したのち、DNA の切断活性を測定するというものであった。このため残念ながら、在学中に細胞や動物での活性試験を行う機会には恵まれなかった。以上の背景から、もし可能なら博士号取得後は有機合成化学に主軸を置きつつも、さらに生物系の領域に踏み込んだ研究がしたいと思うようになっていた。このような折、非常に幸運なことに筆者の希望に合致する留学の話が舞い込んできた。

2-2. 留学にいたる経緯 筆者の在学していた徳島大学の近隣にある徳島文理大学薬学部でかつて教鞭をとっておられ、当時、米国スクリプス研究所 Kim D. Janda 先生研究室（以下、Janda 研）でアシスタントプロフェッサーをされていた松下正行先生より恩師の鈴木一郎先生へ、Janda 先生が日本人の博士研究員を探しているが適当な人はいないかとの問い合わせがあった。当時の筆者が持っていた Janda 研での研究のイメージは不勉強ながら、“抗体触媒を使った有機化学反応の開発”のみであった。³⁾ しかし、鈴木先生より上記話を伺ったのち文献を読み漁ったところ、抗体触媒の医療への展開に力を入れていることを知った。⁴⁾ 例えば小分子による中毒の治療・予防法として、それら小分子を捕捉又は分解する抗体の利用が挙げられる。このような抗体の調製では多くの場合、まず標的とする小分子誘導体を設計・合成し、本誘導体をキャリアタンパク質上へ導入したのち、これを免疫することで標的小分子を捕捉又は分解する抗体を産生させる。⁵⁾ このため、上記のような研究に従事することができれば、有機合成化学者としての知識と技術を存分に活かしつつ、生物系領域にも大きく踏み込んだ研究ができると考えた。そこで、直ちに Janda 先生の下への留学を決意したと言いたいところであるが、実際はそうではなかった。次項に記すのは、当時、筆者が留学を躊躇した理由である。これら懸念が結果として杞憂であったことを留学を考える皆様ぜひ伝えたいため、恥を承知のうえであえて書かせて頂くこととした。

2-3. 留学へのためらい 留学をためらった大きな理由は 2 つある。1 つは英語が苦手なことであ

り、もう1つは、やはり何と言ってもスクリプス研究所のある米国カリフォルニア州サンディエゴが遠いことである。

1つ目については多くの留学経験者が言う通り、何とかなるものである。私見ではあるが、筆者を含む日本人が英語を話すことを苦手と考える大きな理由は、あまりにも文法にこだわりすぎることで、及び何度も聞き返されると心が折れて黙ってしまうことに起因しているように思う。しかしよく考えてみれば、文法を間違えることや聞き返されることは、日本語でコミュニケーションをとる際にもしばしば起きている。それにもかかわらず日本国内では大きな支障もなく暮らせていることを、英語を苦手と思っている読者の皆様はぜひ忘れないで頂きたい。結局、ブロークンな英語でも構わないので聞き返されることを恐れず、また文法にこだわり過ぎずに思いを伝えようとしているうちに、なんとなくではあるがコミュニケーションをとることができるようになる。このため、英語が苦手なことを過剰に心配する必要はないというのが、筆者が経験的に得た結論である。

次に懸念したのが、あまりにも米国が遠いことである。当時、筆者の祖父の病気が判明し、万が一のときには直ちに実家へ帰る必要があった。しかし、これについても航空機の発達した現代では杞憂であった。すなわち、成田からサンディエゴへのフライトは約10時間であり、半日かからない。これに対し、例えば筆者が現在住む徳島から札幌へは7時間以上かかる。つまり、サンディエゴへ留学したからといって、国内で就職した場合に比べて格段に実家へ戻るのに時間を要するわけではない。もし同様の心配をしている方がおられたら、ぜひ実際に必要となる時間を調べてみて頂きたい。また、かつては通話料金を気にしながら日本へ国際電話を掛けていたのに対し、今ではSkypeなどを使えば通話料を気にせず、相手の顔を見ながら会話することも可能となった。これらのことを考慮に入れば、現代において、距離が遠いことは大きな問題ではないように思う。ちなみに、祖父はその後も長生きすることができたので、結果的にはこの段落の内容すべてが杞憂だったとも言える。

上記以外にもおそらく、海外留学に関しては気がかりや不安が多々あると思う。そのような場合、留

学経験者の体験談を聞くことは大いに参考や安心の材料になると考える。次項から数項に渡り、筆者が滞米中に得たものや感じたことを含めて留学中の経験について振り返ってみたい。本内容を通し、海外留学により得られるベネフィットとリスクを比較するための材料を読者の皆様へ提供できればと思う。

2-4. スクリプス研究所への留学：生活編 海外での生活を始めるうえで真っ先に決める必要があるのは、住居だと思う。これについては筆者は幸運にも、松下先生のお取り計らいにより、筆者と入れ替わりで日本へ帰国される方から部屋や家具を引き継ぐことになった。渡米初日には松下先生が空港まで迎えに来てくださり、まずはアパートへ向かった。そこで管理人に言われたのは、「部屋を引き継ぐ話は聞いていない」というものであった。のちに誤解は解けるのだが、その日は松下先生が急遽ホテルを予約してくださり、また夕食はご自宅へ招いて下さるなど、今考えれば非常にご迷惑をおかけしたと恐縮するとともに、そのおかげで現在の筆者があると心から感謝をしている。また滞米中は、筆者と同時期にJanda研へ留学されていた敦見将人博士を始めとする多くの方々に助けて頂き、約1年間の留学生活を送ることができた。

以上の経験を通し痛感したのは、海外留学をせずに日本国内に留まっていたなら、これほど他人にお世話になることはなかったであろうということである。筆者は、“ある者が別の者をお世話することにより人間関係が構築されるなら、その逆に他者にお世話になることによっても同様の人間関係が構築される”との持論を持っている。筆者はあまり社交的な性格ではなく、また日本国内では多くの問題は独力で解決できるため、国内で他人を頼ることはあまりない。しかし海外では、はじめはスーパーで買い物をするすらままならない。このため、他人への迷惑を顧みる余裕もなく、周りの多くの方々に助けて頂いた。この結果、国内にいたのでは考えられないほど多くの方々と知り合うことができ、幅広い人間関係を築くことができた。これは、海外へ留学したからこそ得られたものだと思信している。ちなみに、筆者を始めとする留学中に周りの方々にお世話になった人の多くは、その恩返しとして後進をお世話する機会を待っていると思う。このため、海外留学に関して助けが必要なときは遠慮なく周りに助

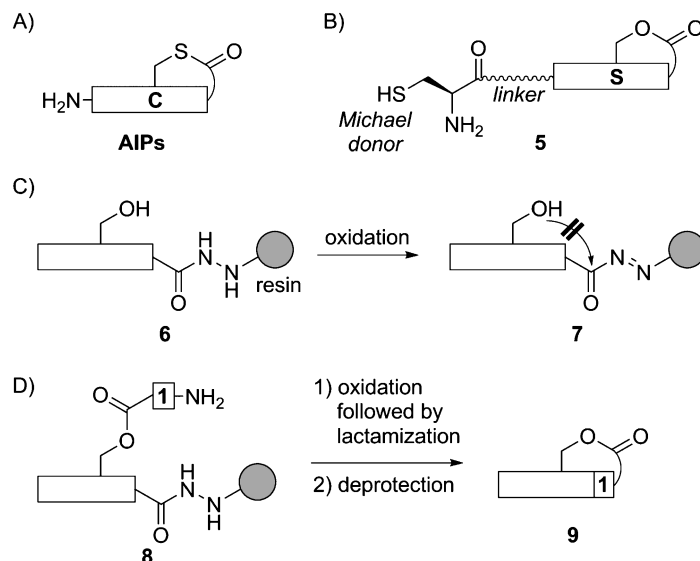


Fig. 1. Auto-inducing Peptide (AIP)-related Research Project That I Was Involved in at Prof. Janda's Lab from 2004 to 2005

A) General structure of AIPs. B) AIP derivative for conjugation to carrier proteins *via* Michael addition. C) The first attempt to prepare AIP derivatives using the on-resin activation/cyclative cleavage approach *via* lactone formation. D) The second approach employing on-resin activation and subsequent lactam formation. White squares represent unprotected or partially protected peptides. C, S, and 1 in the squares mean cysteine, serine, and the first amino acid of AIPs, respectively.

けを求めるのがよいし、そう考えることで留学への心理的抵抗が少しでも軽くなるならば、それに越したことはない。

また留学中の生活に関連して、もう1つ述べておきたいことがある。それは、優秀な同期を目の当たりにすることの大切さである。学位取得直後に留学すると、同年代の博士研究員や大学院学生と一緒に遊ぶ機会が多々あると思う。筆者がスクリプス研究所へ留学した当時も、同年代の日本からの留学生が何人かいた。彼らは非常に優秀で、また自身の科学に対する価値観や自らの研究に対するプライドを持っており、このような人たちと将来、同じポストをめぐる競争することを考えると胃が痛くなる思いであった。おそらく現在、お互いに気付かないうちに同じポストを取り合っているのだと思う。しかし不思議なのは、留学中にできた同年代の友人が栄転や受賞をすると、先を越された焦燥感よりもうれしさの方が先立つのである。彼らの人間性によることも大きいのだと思うが、それに加えて留学中の苦労していた姿をお互いに知っていることも影響していると考えられる。このような間柄の友人は筆者の人生を通し、留学中が最もたくさんできたと思う。海外留学中の苦労を避けたいと感じる読者は多くおられるであろうし、筆者も留学前はそうように考えていた。しかし、その苦労を共有することで何物にも

代えがたい友人が得られる可能性があることを、ぜひ読者の皆様にも知っておいて頂きたい。

2-5. スクリプス研究所への留学：研究編 最初の Janda 先生との面談の際、まずは大学院生の Jason の研究を手伝うよう指示を受けた。彼が当時行っていた研究テーマは、新たな細菌の感染抑制法となり得る、クオラムセンシング（ある種の細菌間コミュニケーション）で使用される auto-inducing peptides (AIPs) を捕捉する抗体の調製であった [Fig. 1 (A)].⁶⁾ このような抗体を得るには、まずは AIP をキャリアタンパク質上へ導入する必要がある。そこで Michael 付加による導入を念頭に置き、AIP の N 末端へリンカーを介してシステインを導入することとした [Fig. 1 (B)]. また抗体調製の過程において、キャリアタンパク質上の AIP 誘導体は安定であることが望ましい。そこで、チオラクトン部分をより安定なオキシラクトンへと置換した誘導体 **5** を合成標的とした。

通常、このような環状ペプチドの合成では、まず反応点（セリン側鎖の水酸基及びペプチド C 末端のカルボン酸）以外を保護したペプチドを調製し、反応点間で環化させたのちに保護基を除去する合成戦略が用いられる。しかし、“ペプチド化学を専門とする自分と有機合成化学を専門とする筆者がせっかく一緒に研究をするのだから、有機化学者っぽい

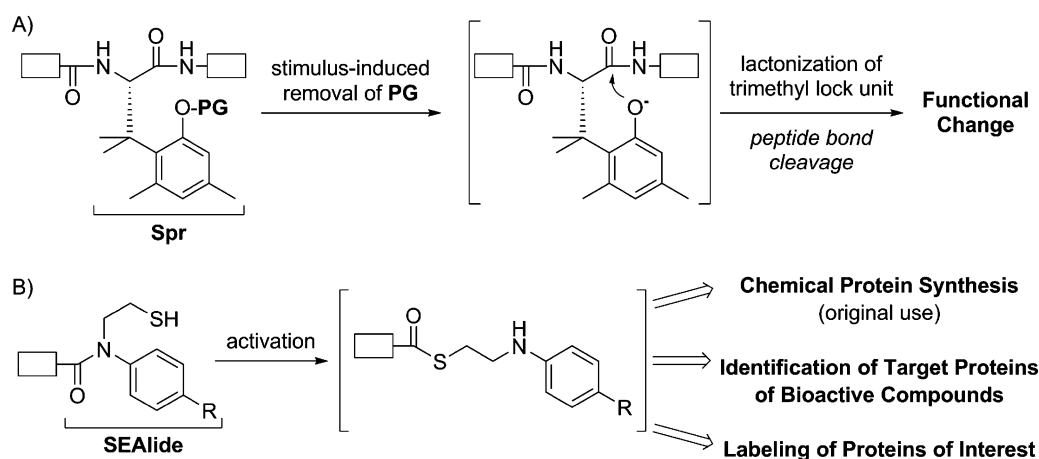
トリッキーな合成をしよう”との Jason の思い付きに乗り、まず最初に Fig. 1 (C) に示す合成アプローチを考えた。すなわち、ヒドラジン樹脂上にてペプチドを伸長し (6)、ヒドラジン部分のジアゼンへの酸化により C 末端カルボニルを活性化する (7)。そこへ側鎖水酸基を求核付加させることで環構造を構築しつつ樹脂からペプチドを切り出し、最後に側鎖脱保護を行う戦略である。しかし、実際に実験を行ったところ全く目的物は得られず、基質が分解するのみであった。この結果を受け Jason は、本アプローチをあきらめようと言い出した。しかし筆者にとって、この問題の解決は非常に簡単に思えた。すなわち、C 末端アミノ酸 1 残基をセリン側鎖水酸基上へあらかじめ導入したペプチドをヒドラジン樹脂上で合成し、これを酸化する [Fig. 1 (D)]。すると、アミノ基は水酸基より求核性が高いため環化反応が起こるといふ、有機化学者にとってはあまりにも当然な次の一手である。幸いにも本合成法は成功し、小さいながらも研究成果を論文にまとめることができた。⁷⁾ 本研究を通し筆者は、ペプチド化学と有機合成化学の常識の間には想像していたよりも大きな溝があることを実感するとともに、だからこそ有機合成化学をバックグラウンドとする筆者がペプチド化学領域に踏み込むことで面白い研究ができるのではないかとこの印象を持った。

この出来事をきっかけとして、日本に帰国後はペプチド関連の研究をしようとテーマを練っていたところ、再び非常に大きな幸運に恵まれた。学生への指導教官であった渋谷先生の後任教授として、ペプチド・タンパク質化学及び有機銅試薬の反応化学で著名な大高 章先生が着任されたのである。^{8,9)} まさに筆者が踏み込みたいと考えていたペプチド化学・有機化学の境界領域の研究者であったことから連絡をとったところ、運よく大高先生の研究室の教務員として採用して頂けることとなり、帰国が決まった。結局、米国での滞在期間は約 1 年と短く、また当初の目的であった生物系領域へ踏み込むことも果たせなかったことは残念であり心残りもあったが、留学中に得たペプチド化学領域の知識や経験を帰国後も存分に活かせると思うと、それ以上に嬉しかったと記憶している。

2-6. スクリプス研究所への留学：大学院教育編
話は少し前後してしまうが、お許し頂きたい。米

国への留学中は、文化や考え方の違いに驚くことが多かった。その中でも最も違いを感じたのが、大学院での教育である。前項で述べた通り、筆者は留学中、大学院生の Jason とともに研究を行っていた。日本の大学院生は筆者がそうだったように、早朝から深夜まで実験をし続ける、ハードワークこそ美德という価値観を持っている方が多いと思う。しかし Jason の実験量は、筆者のそれより明らかに少なく感じた。それでは怠けているのかということでもなく、休日にも研究室へ来て、熱心に専門書を読んだりパソコンに向かってデスクワークをしたりしていた。非常に不思議に思っ て Jason に実験をしないのか尋ねたところ、“大学院で学ぶべきことは実験の仕方ではなく、研究テーマの設定の仕方や論文・申請書などの書き方だ”との旨のことを言っていた。そのためには、まずは書籍や講義を通して幅広い知識を身につける必要があるという。すなわち、日本での大学院教育が実験を通して様々なことを学び、その延長線上で研究テーマの設定法や論文・申請書などの書き方を学んでいく“たたき上げ方式”であるのに対し、米国での大学院教育ははじめから principal investigator (PI) になるための教育を行う“士官学校方式”だというのである。これが米国では一般的な考え方なのか、スクリプス研究所特有なのか、又は Jason の個人的な考えなのかは今となっては不明である。しかし、日本の大学院よりもコースワークを重視したスクリプス研究所や他の米国有名大学院のカリキュラムをみると、あながち Jason の言っていたことは間違いではないように感じる。¹⁰⁾ 筆者の考えとしては、日本の教育方法にも米国の教育方法にもそれぞれ長短があり、一概に優劣がつけられるものではないと思う。大切なのは、教育やその方法にも様々な価値観や多様性があることを単に知るのではなく、実感することだと考える。そのためにも、価値観が固まりきっていない学位取得直後に文化の異なる海外へ留学することは、非常に有意義でありかつ貴重な経験になるというのが筆者の意見である。

2-7. 帰国後のこと 帰国後は大高先生と議論のうえ、外部からの刺激によるペプチドの活性・機能制御法の開発を行うこととした。鍵となる非天然アミノ酸として、トリメチルロック骨格¹¹⁾を基盤とする刺激応答型アミノ酸 stimulus-responsive pep-



Scheme 2. Overview of Our Research Projects at Tokushima University (from 2005 to Present in Prof. Otaka's Lab)

A) Stimulus-responsive peptide-bond-cleaving residue (Spr) for functional control of peptides. B) Application of an *N*-sulfanylethylamide (SEAlide) to chemical protein synthesis and other chemical biology use. White squares represent peptides. PG: protecting group.

peptide-bond-cleaving residue (Spr) を設計・合成した [Scheme 2 (A)].^{12,13)} Spr を含むペプチドは、フェノール性水酸基の脱保護をトリガーとしてトリメチルロック部分がラクトン化し、ペプチド結合が切断される。この結果、ペプチドの活性が変化する設計である。従来の刺激応答型アミノ酸が特定の刺激（例えば紫外線）のみに応答するよう設計されていたのに対し、Spr は保護基を置換するのみで様々な刺激に応答可能という特長を有する。研究の背景や詳細については参考文献に譲るが、本研究を通して不斉合成¹⁴⁾や反応速度論¹⁵⁾、バイオアッセイ及び細胞内での局在の観測^{12,16)}、核酸の融解温度測定¹⁷⁾、酵素の活性測定など¹⁸⁾、有機合成化学やペプチド化学以外にも様々な分野の技術や知識に触れることができた。¹⁹⁾ 理由については 4. の項で述べるが、このように思いついた研究は分野を跨いででも試すようになったのも、海外に留学した結果だと考えている。

現在では、上記研究の過程や大高先生の下で学んだペプチド・タンパク質化学分野の知見・知識を活かした研究を行っている。例えば、筆者の所属する研究室で開発されたペプチドチオエステル調製のための補助基 *N*-sulfanylethylamide (SEAlide)⁹⁾ を本来の用途であるタンパク質化学合成ではなく、ケミカルバイオロジー研究のためのツールへ展開し、生物活性化合物が標的とするタンパク質を精製・同定するためのリンカー分子²⁰⁾やタンパク質ラベル化試薬^{21,22)}の開発を行っている [Scheme 2 (B)]。この

ほかにも小分子医薬品誘導体の合成や、²³⁾ 研究に必要と考えれば簡単な研究用プログラムを自作することもある。²⁴⁾ このように表層のみを紹介すると、節操なく様々な分野に手を出しているように見えるかもしれない。しかし、これまでに述べた研究はすべて、留学中の“ペプチド化学・有機合成化学の境界領域の研究をしたい”との思いから派生しており、根幹の部分を同一にしている。つまり、筆者がもし海外留学へ行っていなければ、現在行っている研究テーマはすべて思いつくことができなかつたと言っても過言ではない。

3. 海外留学から得たもの

筆者が海外留学を経て得たもののうち、ここまで述べてきたものの中で最も大きなものを挙げるとすれば、月並みではあるが“人的ネットワーク”ではないかと思う。留学中にできた人的つながりについては既に述べたが、帰国後は同じ研究所へ留学していたというだけで、年齢や立場も異なる多くの方々と面識ができた。特に筆者の場合、スクリプス研究所への留学経験者の会があり、毎年開催されている同会のシンポジウムへ参加させて頂くことで、様々な方と知り合うことができたのは幸運であった。

これに関連するエピソードを1つ紹介したい。筆者は以前、科学技術振興機構さきがけ研究へ応募し、運よく書類選考を通過し面接に呼んで頂いた。当時、さきがけの面接では泣いてしまうくらい厳しい質問をされるなどの、恐ろしい噂を耳にしていた。このため面接経験者の話を聞いたかったが、あ

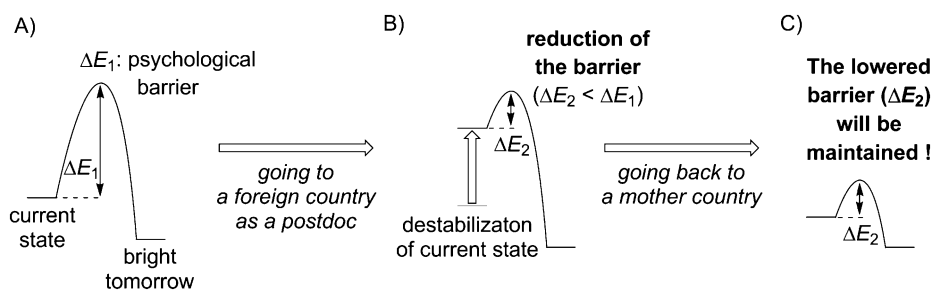


Fig. 2. Schematic Representation of Reduction of Psychological Barrier by Working in a Foreign Country

A) Before going to a foreign country as a postdoc. B) During the postdoc. C) After finishing the postdoc and going back to Japan.

いにく筆者の所属する学部には該当する方がおられなかった。そこで、さきがけへの採択経験がある鈴木孝禎先生（京都府立医科大学医学部教授）へ、先述のシンポジウムで少しお話したことがあるというだけの縁にもかかわらず連絡を差し上げ、面接について多くのことをご教授頂いた。その際には惜しげもなく、かつて鈴木先生が面接でご使用になったスライドも見せて頂き、そのお蔭で筆者も無事さきがけに採択して頂くことができたと今でも大変感謝している。

この例はあまりにも即物的過ぎるかもしれないが、海外留学により得られる人的ネットワークは想像以上に大きな財産になるということ、留学を迷っている読者の皆様にはぜひ覚えておいて頂きたいと思う。

4. おわりに

以上、筆者の留学前から留学中、帰国後の研究を軸にしながら、当時の心境なども交えこれまでを振り返った。留学に関して思い出すときは常に、海外への留学とは原系の不安定化ではないかと思う。すなわち現状を変え、よりよい未来をつかむためには往々にして、心理的な障壁を越える必要がある [Fig. 2(A)]. しかし多くの場合、この障壁が高く現状に甘んじてしまう。これに対し、海外へ留学するとははじめは日常生活すらままならず、多くのストレスを感じるようになる。これは、原系の不安定化にたとえることができる [Fig. 2(B)]. この結果、現状を変更することへの心理的障壁が小さくなる。さらにこの状況に慣れてしまえば、帰国後も障壁は低いままである [Fig. 2(C)]. 筆者の実例を挙げれば、これまでに述べてきたように、面白いと思ったアイデアは分野を跨いででも試すようになり、分からないことがあればあまり面識のない相手にも躊躇

なく質問するようになった。この、“新しいことに挑戦する際の心理的抵抗が小さくなる”ことこそ、筆者が海外への留学経験から得た最も根源的な成果であったのかもしれない。

海外への留学を迷っている読者がおられれば、ぜひ思い切って留学してみたいと思う。なぜなら、想像している以上に得られるものは大きく、それらの中には国内にいたのでは得難いものがあり、さらに海外留学を通じて得た経験や知識、人的ネットワークなどはかならず、読者の皆様の将来の糧になると確信するからである。

謝辞 筆者がスクリプス研究所へ留学し、多くの経験を積むことができたのは、幸運にも周りの方々に恵まれた結果です。本来なら、留学に際してお世話になった皆様全員のお名前を挙げさせて頂くべきところですが、残念ながら誌面が限られています。このため、留学のきっかけを与えて頂き、さらに留学中に最もご厄介になりました松下正行先生及び奥様の華様、筆者の留学を受け入れてくださり多くのことをご教授くださいました Kim D. Janda 先生、留学中を通しての協同研究者であり、筆者の拙い英語に根負けすることなく多くのことを教えてくれた Jason A. Moss 博士にこの場を借りて感謝申し上げることをもって、お世話になった皆様への謝辞に代えさせて頂ければ幸いです。最後になりましたが、日本薬学会第 138 年会シンポジウム「若手の海外挑戦とそこから学ぶ次世代創薬研究」での発表及び本論文執筆により、多くの方々と筆者の海外留学経験を共有する機会を与えてくださいました伊藤幸裕先生（京都府立医科大学大学院医学研究科講師）及び小松 徹先生（東京大学大学院薬学系研究科助教）に深謝いたします。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Suzuki I., Shigenaga A., Nemoto H., Shibuya M., *Heterocycles*, **54**, 571–576 (2001).
- 2) Suzuki I., Shigenaga A., Nemoto H., Shibuya M., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1955–1959 (2004).
- 3) Matsushita M., Yoshida K., Yamamoto N., Wirsching P., Lerner R. A., Janda K. D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5984–5987 (2003).
- 4) Matsushita M., Hoffmann T. Z., Ashley J. A., Zhou B., Wirsching P., Janda K. D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 87–90 (2001).
- 5) Bremer P. T., Janda K. D., *Pharmacol. Rev.*, **69**, 298–315 (2017).
- 6) Park J., Jagasia R., Kaufmann G. F., Mathison J. C., Ruiz D. I., Moss J. A., Meijler M. M., Ulevitch R. J., Janda K. D., *Chem. Biol.*, **14**, 1119–1127 (2007).
- 7) Shigenaga A., Moss J. A., Ashley F. T., Kaufmann G. F., Janda K. D., *Synlett*, **4**, 0551–0554 (2006).
- 8) Otaka A., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 54–67 (2000).
- 9) Otaka A., Sato K., Shigenaga A., *Top. Curr. Chem.*, **363**, 33–56 (2015).
- 10) The Scripps Research Institute. “Scripps Research Education & Training.”: <https://education.scripps.edu/>, cited 3 July, 2018.
- 11) Milstien S., Cohen L. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **67**, 1143–1147 (1970).
- 12) Shigenaga A., Tsuji D., Nishioka N., Tsuda S., Itoh K., Otaka A., *ChemBioChem*, **8**, 1929–1931 (2007).
- 13) Shigenaga A., Yamamoto J., Kohiki T., Inokuma T., Otaka A., *J. Pept. Sci.*, **23**, 505–513 (2017).
- 14) Shigenaga A., Yamamoto J., Nishioka N., Otaka A., *Tetrahedron*, **66**, 7367–7372 (2010).
- 15) Shigenaga A., Yamamoto J., Hirakawa H., Yamaguchi K., Otaka A., *Tetrahedron*, **65**, 2212–2216 (2009).
- 16) Shigenaga A., Ogura K., Hirakawa H., Yamamoto J., Ebisuno K., Miyamoto L., Ishizawa K., Tsuchiya K., Otaka A., *Chem-BioChem*, **13**, 968–971 (2012).
- 17) Shigenaga A., Yamamoto J., Hirakawa H., Ogura K., Maeda N., Morishita K., Otaka A., *Tetrahedron Lett.*, **51**, 2525–2528 (2010).
- 18) Shigenaga A., Morishita K., Yamaguchi K., Ding H., Ebisuno K., Sato K., Yamamoto J., Akaji K., Otaka A., *Tetrahedron*, **67**, 8879–8886 (2011).
- 19) Yamamoto J., Denda M., Maeda N., Kita M., Komiya C., Tanaka T., Nomura W., Tamamura H., Sato Y., Yamauchi A., Shigenaga A., Otaka A., *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 3821–3826 (2014).
- 20) Morisaki T., Denda M., Yamamoto J., Tsuji D., Inokuma T., Itoh K., Shigenaga A., Otaka A., *Chem. Commun.*, **52**, 6911–6913 (2016).
- 21) Denda M., Morisaki T., Kohiki T., Yamamoto J., Sato K., Sagawa I., Inokuma T., Sato Y., Yamauchi A., Shigenaga A., Otaka A., *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 6244–6251 (2016).
- 22) Kohiki T., Kato Y., Nishikawa Y., Yorita K., Sagawa I., Denda M., Inokuma T., Shigenaga A., Fukui K., Otaka A., *Org. Biomol. Chem.*, **15**, 5289–5297 (2017).
- 23) Kohiki T., Nishikawa Y., Inokuma T., Shigenaga A., Otaka A., *Chem. Pharm. Bull.*, **65**, 1161–1166 (2017).
- 24) Shigenaga A., Naruse N., Otaka A., *Tetrahedron*, **74**, 2291–2297 (2018).