

戦略的創造研究推進事業 ACCEL

研究開発課題

「自己組織化技術に立脚した革新的分子構造解析」

研究開発終了報告書

(延長分追記版)

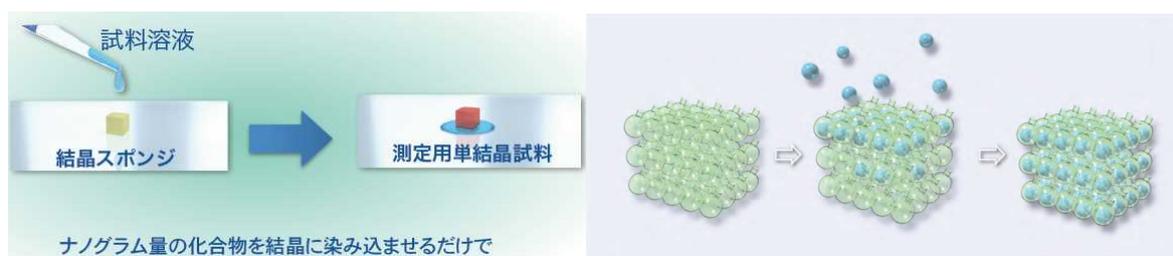
研究代表者 氏名 藤田 誠

プログラムマネージャー 氏名 江崎 敦雄

1. 研究開発成果

1-1. 実施概要

有機化合物分子構造解析は、有機合成研究や天然物化学研究及びその産業利用においては、非常に重要な解析であり、長年の化学研究の粋が集約され、また先端技術の積極的適用がなされ、少量で短時間に正確な構造、特に立体構造を決定していく技術開発が進められてきた。特に立体構造解析には X 線結晶構造解析が有効であるものの、サンプル量の課題や単結晶生成が必要なことと言った課題があった。この研究に於いては、これまでの構造解析に革命をもたらす画期的な技術開発として、X 線結晶構造解析の 100 年の課題を解決する技術が進捗した。



(1) 基盤技術開発：～10 種類の新規結晶スポンジ (CS) を合成。主に $\text{tpt} \cdot \text{ZnX}_2$ 型汎用 CS^{注)} および、 $\text{tpt} \cdot \text{ZnX}_2 \cdot \text{C}$ 型 (C=カートリッジ) を開発した。

(2) 活躍想定シーンにおける検証：微量代謝物を想定し、多数のフムレン酸化体やステロイド還元代謝体を μg スケールで構造解析。前例の無い痕跡量からの立体構造解析を可能にしてきた。例えば $10 \mu\text{m}$ サイズの CS を用いることで最小 10ng のサンプルからの構造解析にも成功した。微量サンプルからの構造解析手法として、CS 法とガスクロマトグラフィー (GC) 分取と組み合わせた GC-CS 法を開発した。

(3) 有機合成化学分野での実践：位置選択性の決定、立体選択性の決定、絶対配置決定の可能性を広げ、具体的には天然化合物の構造決定で大きな成果を得ることができた。

(4) 天然物化学分野での実践：約 70 種の天然物を構造決定。天然物単離・構造決定ワークフローの効率化への貢献として、CS 法はこれまでに構造解析に必要とされてきたサンプル量を 2～3 桁下げることができる。さらに構造解析を行う前に「親和性スクリーニング」のステップを入れることで混合物からの構造決定の効率が劇的に上がった。

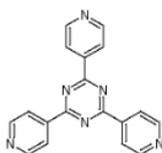
(5) 産業界活用の実践：製薬、食品、香料、飲料、分析、装置メーカーと共同研究をおこなった。社内での研究開発プロセス革新につながる活用がスタートした。

(6) 生物学分野での活用：ゲノム情報探索と組み合わせ、最新バイオ研究を劇的に加速する。ゲノム情報からの「非天然型」天然物探索への挑戦を続けている。合成生物学の分野に CS 法を持ち込むことで、構造決定に要する時間が大幅に短縮され、膨大な数の非天然型天然物ライブラリを得ることができる新しい領域を拓いた。

(7) 医学分野での活用：人体から見つかる化合物の構造解析について、検討開始した。

(8) タンパク構造解析：ケージに閉じ込めたタンパクから、NMR、X 線情報を引き出せることを示した。

注) tpt

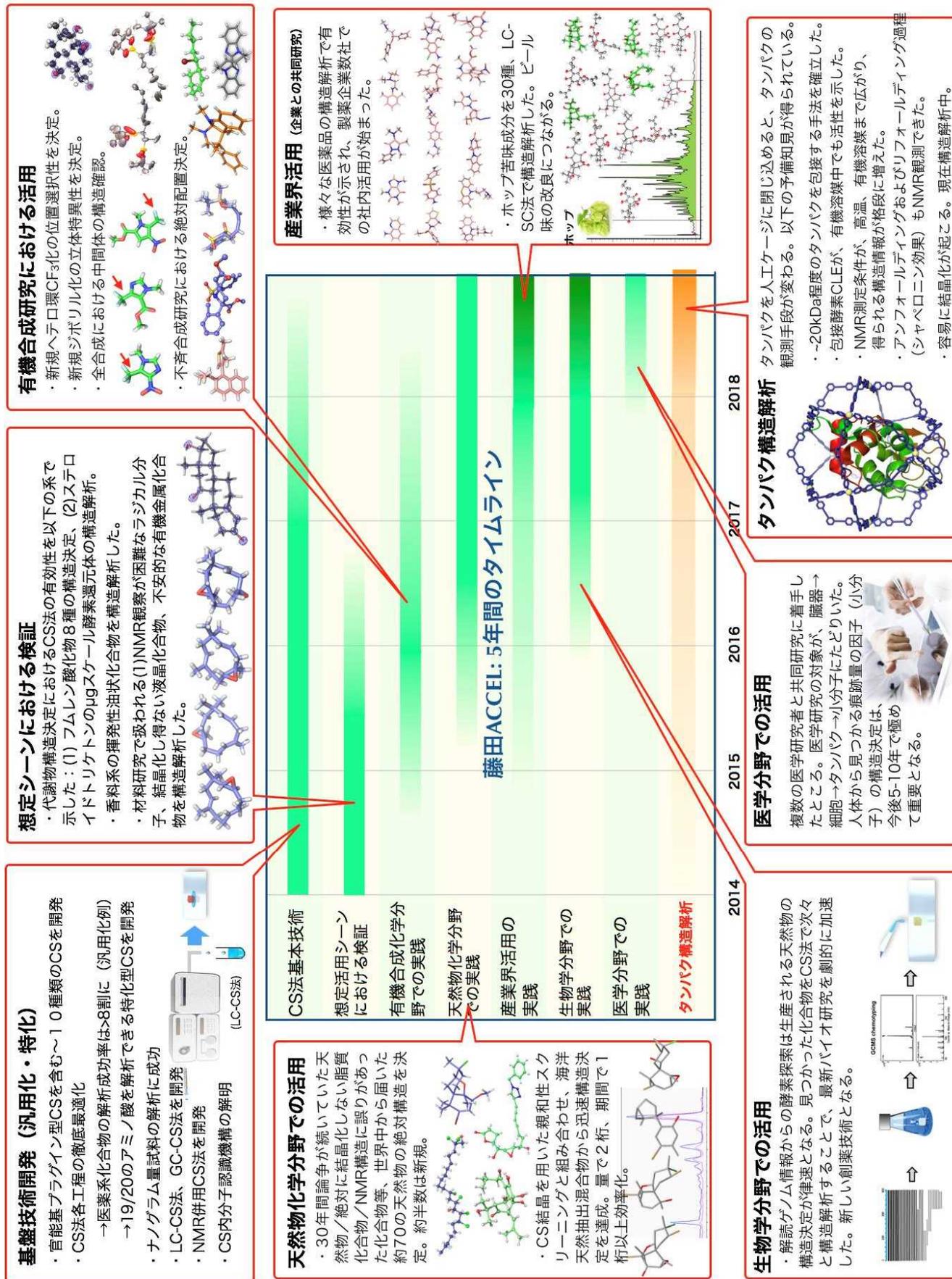


(2020年10月追記)

本課題は上記「(8) タンパク質の構造解析」に関して1年間期間を延長し、2019年度はタンパク質分子の空間捕捉効果について創薬事業への発展を視野に入れた展開を行い、以下に示す新たな技術、手法の開発を行った。

- ① 人工的なケージにタンパク質を空間捕捉する技術を開発した。
- ② タンパク質の安定性を制御した。
- ③ タンパク質の酵素活性を制御した。
- ④ タンパク質の新しい構造解析手法につながる分光光学測定を行なった。

以下に補足としてタイムラインも示した下図にまとめた。

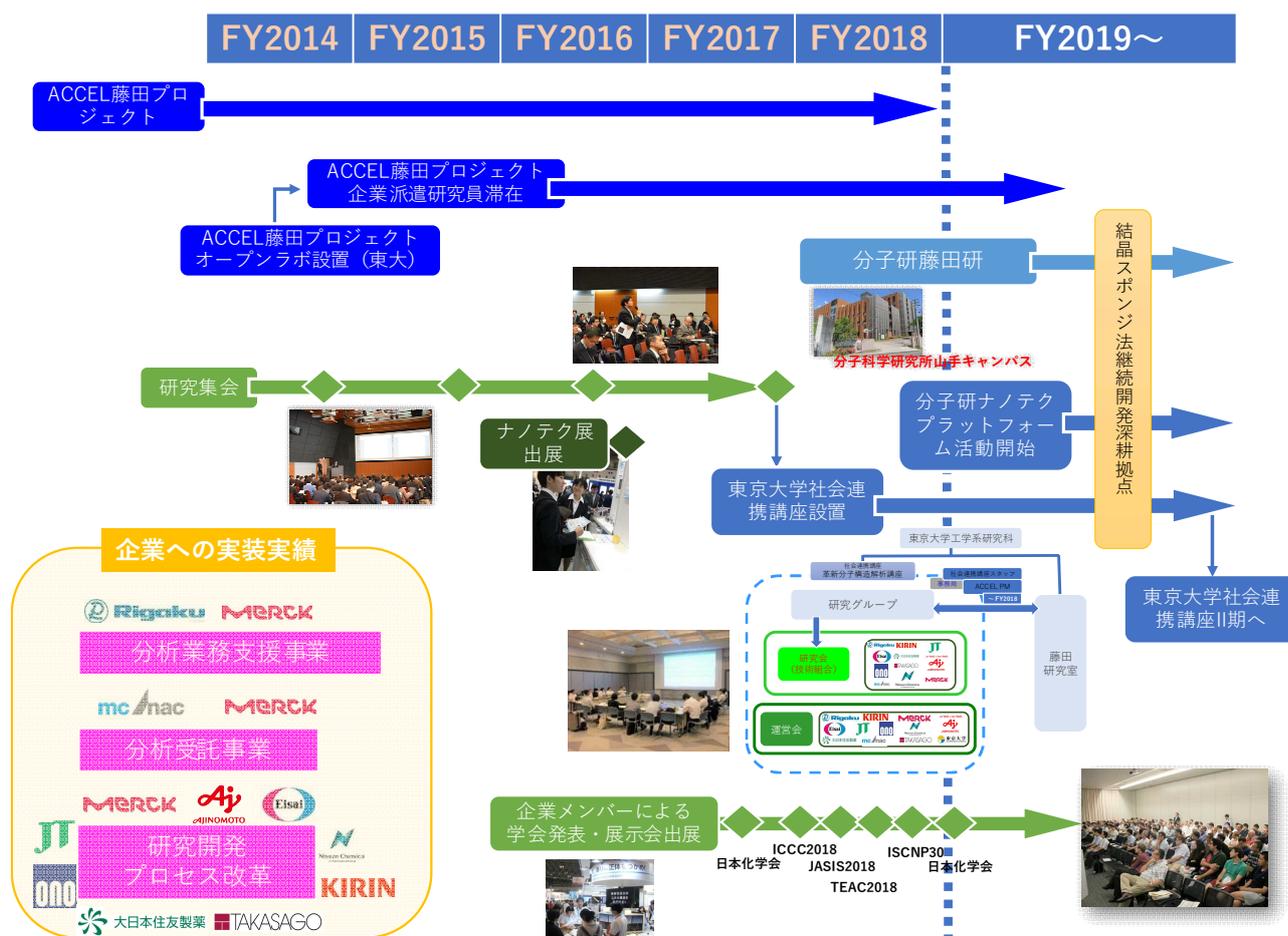


2. 社会実装／実用化に向けた取組

2-1. 実施概要

結晶スポンジ法技術実装は、技術を必要とする産業界への技術普及によって、各企業内研究開発プロセスの改革を進めることができる。これに加えて、この技術を利用した分析業務の受託分析事業化や、企業内外分析業務への支援を目的とした事業化を目指すことが可能となる。

この観点からも、企業との共同研究を積極的に行える環境整備は非常に重要と捉えてプロジェクトを進行させた。よってプロジェクト前半より、東京大学工学部 9 号館にオープンラボの設置準備を進め、プロジェクト中期よりトータルで、期間内に 12 社から派遣研究員を受け入れることができた。また、企業への技術普及活動として毎年 12 月に研究集会を開催し、トータル 75 社の企業の参加があり、有機化合物構造解析の新手法の紹介を継続的に進めた。後半より社会連携講座設立参加 11 社を中心に企業内への実装の実績が積上げられ、更に技術組合活動による技術の磨き上げも進行、H30 年度には企業研究開発活動の一端が国際学会や国際展示会で、それぞれの成果の発表がなされた。また分子研ナノテクノロジープラットフォームへの技術移管が H30 年度に開始され、アカデミアや一般企業との共同研究受皿整備も進行した。企業への実装実績も技術ライセンス契約締結企業での研究開発プロセス改革への活用から導入が始まっている。また、企業間協業がスタートし、分析支援事業として試薬キットと分析機器との連携がスタートした。



ACCEL プログラムが終了する時点で、社会実装・実用化現状は、以下のエコシステム図に示される様相となっている。即ち東京大学大学院工学系研究科藤田研究室から発生した CS 法技術は、社会連携講座参加社を中心に各社内での研究開発プロセス改革手段として導入されているのを始め、分析支援事

業化及び受託分析事業化に向けた準備が企業で開始され、分子研ナノテクノロジープラットフォームでの技術普及も準備が進んだ。

