

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」

追跡評価報告書

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本研究開発課題では、結晶スポンジ法を分子構造解析の基盤技術として確立すること、および、産業分野における分子構造解析に対する多様なニーズに応えられる分析手法とすることを目指した。有力企業を選抜して立ち上げた社会連携講座とともに推進した技術的成立性の証明・提示(POC)の結果、ナノグラムレベルという痕跡量のサンプルの構造解析を可能としたことで実用化の道を拓いた。

社会連携講座の活動は継続されている。研究期間中の第Ⅰ期に参加した10社と新規参入の9社を合わせた19社の企業が、研究終了後に第Ⅱ期社会連携講座を設立した。参加企業のうち、化学分析会社は研究期間中から開始している結晶スポンジ法の受託分析事業を拡大しており、食品・飲料企業では社内の生産プロセスにおける品質管理に活用している。健康食品・医薬品会社は、有効成分の単離、構造解析に応用することで新商品開発に結びつけている。また、医薬品開発上重要な極微量の分解物や代謝物の構造決定、複雑な天然物の解析を目的に導入を進めるなど、結晶スポンジ法の社会実装や実用化が着実に推進されている。なお、第Ⅱ期社会連携講座は2023年11月から第Ⅲ期に引き継がれ、10社の企業が現在も活動中である。

研究期間中に出願した特許のうち6件が国内で成立しており、この中の4件は米国で、2件は欧州でも登録された。また、研究終了後に新たに2件の特許を出願しており、社会実装の基盤となる知的財産が蓄積されている。

以上により、本研究開発課題で得られた研究成果は発展、展開されており、企業との連携によって実用化も推進され、知的財産の権利化も確保されていると判断する。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

結晶スポンジ法の応用によって痕跡量のサンプルを用いた化合物の構造決定が可能になったことで、多くの学術分野で研究成果が挙がっている。有機合成化学の分野での活用から始まり、天然物化学、合成生物学の分野へ波及効果が広がり、タンパク質包接・機能解析研究の発展にも寄与している。研究開発の進展で検出下限値も大幅に下がり、フェムトグラムレベルのサンプルでも解析が可能になっている。

この流れは創薬研究にも及び、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の革新的医療技術研究開発推進事業(AIMGAIN)の採択に繋がった。この事業では、独自技術である結晶スポンジ法を中核に据え、産学が連携して創薬基盤技術を構築し、低分子創薬のパラダイムシフトを引き起こすことを目指している。得られた研究成果を活用した医薬品開発が期待される。

以上により、科学技術および社会・経済の両方の観点から、結晶スポンジ法がもたらし

た波及効果は大きいと判断する。

以上

ACCEL 研究開発課題 追跡評価用資料

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」
(2014.10～2020.3)

研究代表者: 藤田 誠

PM: 隅田 敏雄 (2014. 4～2016. 4)

PM: 江崎 敦雄 (2016. 5～2020. 3)

目次

要旨	1
研究開発課題の展開状況および波及効果(まとめ図)	2
第 1 章 研究開発課題の概要	3
1.1 研究開発概要	3
1.2 研究開発期間	4
1.3 研究体制	4
1.4 研究開発課題の研究成果および社会実装/実用化に向けた取組	5
1.4.1 主要な研究成果	5
1.4.2 社会実装/実用化に向けた取組	8
第 2 章 研究開発課題終了から現在に至る状況	10
2.1 研究開発課題終了後の技術的成立性証明(Proof of Concept)の実施状況	10
2.1.1 社会実装/実用化に向けた取組	10
2.1.2 企業内実装による結晶スポンジ法の実用化	12
2.2 産業財産権等の権利化状況	16
第 3 章 研究開発課題成果の波及と展望	18
3.1 科学技術への波及と展望	18
3.1.1 研究開発課題終了後の研究開発成果	18
3.1.2 新規な理論や概念の提唱	24
3.1.3 新たな研究領域や研究の潮流の形成	24
3.1.4 国際共同研究	27
3.1.5 受賞歴	27
3.1.6 科学技術への波及のまとめと展望	28
3.2 社会経済への波及と展望	28
3.2.1 産業界への波及効果	28
3.2.2 スタートアップ企業立ち上げに向けた取組み	30
3.2.3 社会への貢献	31
3.2.4 社会経済への波及のまとめと展望	31

要旨

本資料は、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)における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」(2014 年 10 月～2020 年 3 月)において、研究開発終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究開発成果の発展状況や活用状況を明らかにし、事業およびその事業運営の改善等に資するために、追跡調査を実施した結果をまとめたものである。

研究代表者の藤田誠(以後、藤田)は、金属錯体の自己組織化により形成された格子状 3 次元構造体(結晶スポンジ)による X 線結晶構造解析法(結晶スポンジ法)を開発し、本研究開発課題で結晶スポンジ法を実用的な分析手法へと発展させるとともに、その技術的成立性の証明・提示(POC)を目指した研究開発を実施した。

第 1 章では本研究開発課題の概要と期間中の研究成果を記載した。開始前に開発していた $\text{tpt} \cdot \text{ZnX}_2$ 汎用型に加えて、約 10 種類の新規な結晶スポンジを開発するとともに、GC や LC、および NMR と組み合わせた分析法を構築した。その結果、結晶スポンジ法が有機合成化学分野のみならず、天然物化学分野や生物学分野でも有用であることを実証し、POC を達成した。また、タンパク質包接を可能とする $\text{M}_{30}\text{L}_{60}$ 錯体、 $\text{M}_{48}\text{L}_{96}$ 錯体の構築に成功した。

結晶スポンジ法の基本特許を補完する特許が出願され、JST と東京大学が連携して当該技術利用者に向けたライセンス交渉を進める体制が構築された。また、社会実装に向けて、11 社が連携機関として参画する東京大学社会連携講座「革新分子構造解析講座」が 2017 年に開設された。

第 2 章では本研究開発課題の終了後から追跡調査時点までの POC 活動について記載した。2020 年に社会連携講座は 19 社が参画する「統合分子構造解析講座」となり、2022 年には分析装置会社 3 社とともに、オープンイノベーション拠点「FS CREATION」が開設された。関連特許 8 件が日米欧で登録され、個々の連携会社とのライセンス契約が締結された。これを受けて、連携企業各社内での結晶スポンジ法の実装化(受託分析事業や、企業内製造管理・品質管理業務、あるいは健康食品・医薬品開発事業など)が進展した。

第 3 章では本研究開発課題終了後の研究開発成果と、本研究開発課題の成果が科学技術および社会経済に及ぼす影響について記述した。藤田は新たにペプチド結晶スポンジや M_6L_4 かご型錯体結晶スポンジなどの拡張結晶スポンジの開発を進め、実証例を追加して POC を確固とした。また、包接タンパク質の解析に成功した。

X 線結晶構造解析は化合物の構造解析として最も信頼できる手法であるが、結晶化の工程が必要であった。結晶スポンジ法は結晶化を必要としない新規な X 線結晶構造解析法であり、気体状や液状分子の構造も解析できる革新的な科学技術である。極微量試料の分析が可能であり、合成生物学分野やメタボロミクス、さらには創薬分野への展開が期待されている。

結晶スポンジ法は低分子化合物の構造決定を必要とするすべての産業分野、特に分析装置産業、食品・飲料産業、および医療分野でのさらなる展開が期待される。

研究開発課題の展開状況および波及効果(まとめ図)

研究開発課題 のねらい	インプット	アクティビティ/アウトプット	アウトカム (short/mid-term)		アウトカム (long-term) /インパクト																																									
			～追跡調査時点	今後予想される展開	事業化によって創生される 社会																																									
目的・目標	研究体制	事業化の基盤となる知的財産	黒字：期間中の成果 赤字：終了後の成果	社会実装が見込まれる分野・市場・ 技術等																																										
研究開発課題のねらい： 有機合成研究や天然物 化学研究およびその産業 利用において、非常に重 要な有機化合物構造解 析に革新をもたらす画期 的な結晶スポンジ法技術 のPOCを目指した。 研究開発項目 ①結晶スポンジ法汎用化 ②結晶スポンジ法の新たな 技術開発 ③タンパク質包接 想定市場： 社会実装に向け、連携 した企業の業種を下記に 示す。 ①分析装置・機器 ②分析受託 ③製薬 ④農業 ⑤健康食品・飲料 ⑥香料	研究代表者 藤田 誠 PM 隅田 敏雄 (2014/4/1～ 2016/4/30) 江崎 敦雄 (2016/5/1～ 2020/3/31) グループ ・東大藤田G (2014/4/1～ 2019/3/31) ただし、研究開発項目 ③は2020/3/31まで ・徳島文理大G (2014/4/1～ 2019/3/31) ・Spring8 G (2014/4/1～ 2019/3/31) ・分子研横山G (2018/1/1～ 2019/3/31) ・分子研藤田G (2018/4/1～ 2019/3/31) ・京大藤田大士G (2018/4/1～ 2019/3/31)	成立特許・ライセンス <table><tr><th>成立年</th><th>特許番号</th></tr><tr><td>2014*</td><td>5648963号</td></tr><tr><td>2016*</td><td>5969616号</td></tr><tr><td>2017</td><td>6164626号</td></tr><tr><td>2019</td><td>6534668号</td></tr><tr><td>2019</td><td>6607594号</td></tr><tr><td>2019</td><td>6628301号</td></tr><tr><td>2021</td><td>6925050号</td></tr><tr><td>2022</td><td>7141632号</td></tr><tr><td>*印</td><td>本研究開発課題開始前に出願</td></tr></table> 研究成果のアウトプット <table><tr><td></td><td></td><td>期間中</td><td>終了後</td></tr><tr><td rowspan="2">出 願</td><td>国内</td><td>9</td><td>2</td></tr><tr><td>海外</td><td>7</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="2">登 録</td><td>国内</td><td>6</td><td>0</td></tr><tr><td>海外</td><td>4</td><td>0</td></tr></table> 発表論文 <table><tr><th>①成果論文数</th><th>②発展・展開論文数</th></tr><tr><td>71 (14)</td><td>43 (11)</td></tr></table> ()の値はTop10%以内論文数	成立年	特許番号	2014*	5648963号	2016*	5969616号	2017	6164626号	2019	6534668号	2019	6607594号	2019	6628301号	2021	6925050号	2022	7141632号	*印	本研究開発課題開始前に出願			期間中	終了後	出 願	国内	9	2	海外	7	0	登 録	国内	6	0	海外	4	0	①成果論文数	②発展・展開論文数	71 (14)	43 (11)	①POC実施状況 社会実装に向けた産学連携活動 ・東京大学社会連携講座「革新分子構造解析講座」 2017/11～2020/10 連携機関11社 ・東京大学社会連携講座「統合分子構造解析講座」 2020/11～2023/10 連携機関19社 ・第Ⅲ期社会連携講座「統合分子構造解析講座」 2023/11～2026/10 連携機関10社 ・オープンイノベーション拠点「FS CREATION」開設 2022/4 分析装置メーカー3社 連携企業社内での結晶スポンジ法実用化 ・製造工程管理、品質管理業務 ・受託分析事業 ・健康飲料商品化 ②研究開発成果 結晶スポンジ法汎用化 ・結晶スポンジ法の詳細プロトコルを開示 ・N含有化合物に適したtpt・ZnCl ₂ 型を開発 ・キラル結晶スポンジなどのtpt・ZnI ₂ ・C型を開発 ・親水性化合物分析用のシュカースポンジを開発 ・LC-結晶スポンジ法を開発 ・揮発性化合物用のGC-結晶スポンジ法を開発 結晶スポンジ法の新たな技術開発 ・NMRを組み合わせた解析法で合成生物学分野に展開 ・親和性スクリーニングを開発し、海洋天然抽出物の迅速構造解析に成功 ・親水化合物用の拡張結晶スポンジを開発 ・共結晶も可能なM6L4かご型錯体の拡張結晶スポンジを開発 POCに向けた研究開発:有機合成研究における活用 ・面不斉、軸不斉化合物構造解析に成功 ・C-C二重結合ジボリル化の立体特異性を決定 ・爆発性オゾン化合物の構造を決定 ・キラル第4級炭素化合物の絶対配置を決定 ・可逆的マイケル付加反応中間体の構造を確認 ・低ee化合物における絶対立体配置を決定 ・残留性有機汚染物質の構造を解析 POCに向けた研究開発:天然物化学・生物学分野での活用 ・α-humuleneの全酸化物を解析 ・elatenyne絶対構造を決定 ・cycloelatanene A,B絶対構造を決定 ・collimonins A-Dの単離と構造決定 ・構成生物学への展開:キメラ酵素産物構造解析 ・放線菌由来のtenebrathin構造決定 ・colletofurans A-Eの構造決定 ・モデルペノイド単離と構造決定短縮化 ・子葉植物のジスゲニン生合成経路解明 ・P450による分子内C-S結合形成を発見 ・合成生物学に基づく新規マクロライドの発見 ・化学酵素法により生産された非天然モデルペノイド構造解析 タンパク質包接 ・M30L60巨大中空錯体を作製 ・M48L96ゴールドバグ多面体中空錯体を作製 ・中空ケージ内へのタンパク質包接に成功 ・包接タンパク質のリフォールディングを解析	・医療分野の革新 物質の構造分析技術の進 展で最も応用が期待される 分野は医療である。オープン イノベーション拠点「FS CREATION」でさらに精緻 な分析手法を開発できた場 合、近隣の医療研究施設と 連携することで、医療におけ るイノベーションの連鎖が生 まれる可能性が高い
成立年	特許番号																																													
2014*	5648963号																																													
2016*	5969616号																																													
2017	6164626号																																													
2019	6534668号																																													
2019	6607594号																																													
2019	6628301号																																													
2021	6925050号																																													
2022	7141632号																																													
*印	本研究開発課題開始前に出願																																													
		期間中	終了後																																											
出 願	国内	9	2																																											
	海外	7	0																																											
登 録	国内	6	0																																											
	海外	4	0																																											
①成果論文数	②発展・展開論文数																																													
71 (14)	43 (11)																																													

第 1 章 研究開発課題の概要

本調査の対象である 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」(以後、本研究開発課題と記載)の概要を下記に示す。

1.1 本研究開発課題概要

有機化合物の分子構造解析は、有機合成研究や天然物化学研究およ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、サンプル量の確保や単結晶生成が必要なことなどの大きな課題があった。

本研究開発課題の研究代表者である藤田は、金属錯体の自己組織化¹によって大きさや内部環境を制御したナノサイズ空間を含む構造体を作り出し、この構造体内に有機化合物を規則的に配列させることに成功していた(CREST 研究領域の研究成果²)。さらに、この 3 次元構造体が格子状に並ぶ粒(結晶スポンジ、CS)に微量の有機化合物を含む溶液を吸収させると、格子状空間に有機化合物が 1 分子ずつ規則正しく配列するため、有機化合物を単結晶化せずに X 線構造解析が可能となることを示した³。

本研究開発課題では、この革新的な「結晶スポンジ」を使った X 線構造解析法(以下、「結晶スポンジ法」あるいは「CS 法」という)を実用的な分析手法へと発展させるための研究開発を実施し、産業用途活用の概念検証(Proof of Concept:POC)の実現を目的とした(図 1-1)。

具体的には、研究開発項目 1:結晶スポンジ法汎用化(エコシステムをコアとし、企業と連携をとりながら結晶スポンジ法汎用化を主体とする開発研究)、研究開発項目 2:結晶スポンジ法の新たな技術開発(新しい絶対配置決定法や NMR を組み合わせた新しい構造解析フローチャートの提唱)、および研究開発項目 3:タンパク質包接(巨大中空骨格の構築とタンパク質包接、および新しいタンパク質構造解析技術の開拓)に取り組んだ。

また、社会実装/実用化に向けて結晶スポンジ法に関する網羅的な特許を出願するとともに、企業との共同研究を積極的に行える環境整備を進め、本研究開発課題期間中に企業 11 社が参画する社会連携講座を設立した。

¹ 金属イオンの周りに有機分子やイオンなどが水素結合や配位結合することで四面体や八面体などの対称性の高い分子が形成されるが、これらの比較的小さな分子が自然に集まって規則性のある構造を作り出すことを自己組織化と呼ぶ。

² CREST 研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」研究課題「自己組織化有限ナノ界面の化学」研究終了報告書 https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research/s-houkoku/h24_0704fujita.pdf

³ Inokuma Y, et al, *Nature*, 495, 461-466 (2013)

ビジョン: マイクログラムの結晶スポンジー粒で
有機合成関連産業の研究スタイルを刷新

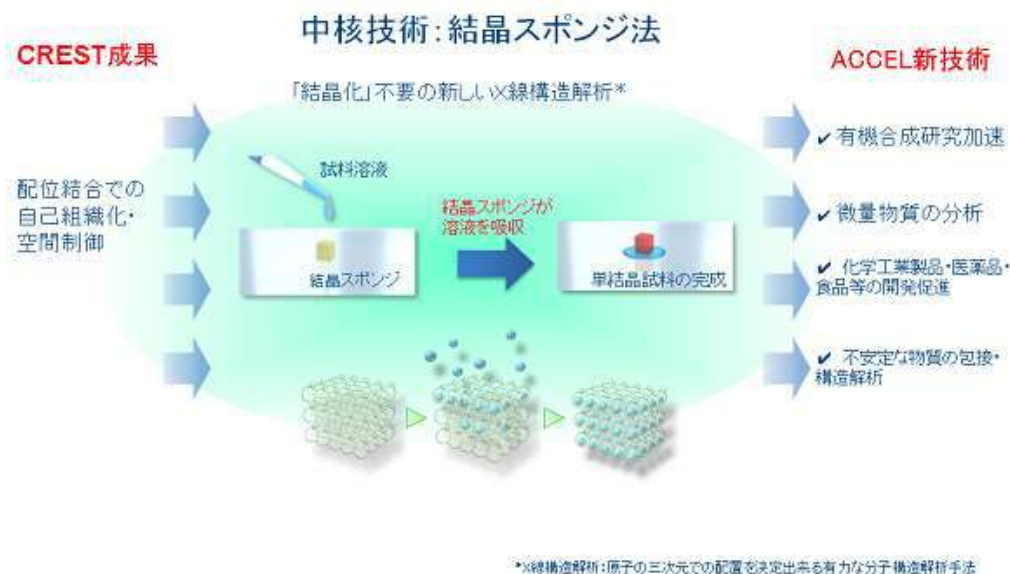


図 1-1 本研究開発課題の概念図⁴

1.2 研究開発期間

研究開発期間は、2014 年度から 2018 年度である。ただし、研究開発項目 3: タンパク質包接に関しては、2019 年度まで延長された。

1.3 研究体制

表 1-1 に研究体制を示した。藤田が研究代表者を務め、プログラスマネージャー(PM)として JST の隅田敏雄(2014 年 4 月 1 日～2016 年 4 月 30 日)および江崎敦雄(2016 年 5 月 1 日～2020 年 3 月 31 日)が就任した。

表 1-1 本研究開発課題の研究体制

グループ	リーダー	所属	研究員人数	研究開発項目
①東大藤田	藤田 誠	東京大学大学院工学研究科	6～19 名 ^a	1、2、3
②徳島文理大	山口 健太郎	徳島文理大学香川薬学部	4 名	1
③Spring8	熊坂 崇	高輝度光科学研究センター	5 名	3
④分子研横山	横山 利彦	自然科学研究機構分子科学研究所	2 名	1
⑤分子研藤田	藤田 誠	自然科学研究機構分子科学研究所	1 名	1、2
⑥京大藤田	藤田 大士	京都大学高等研究院	1 名	3

a: 日本人 PD、外国人 PD、および企業派遣研究員をそれぞれ数名含む

⁴ 自己組織化技術に立脚した革新的分子構造解析 | ACCEL (jst.go.jp)
https://www.jst.go.jp/kisoken/accel/research_project/completed/h25_05.html

1.4 研究開発課題の研究成果および社会実装/実用化に向けた取組

1.4.1 主要な研究成果

本研究開発課題期間中のタイムラインを図 1-2 に示した。研究成果の概要は以下の通りである。

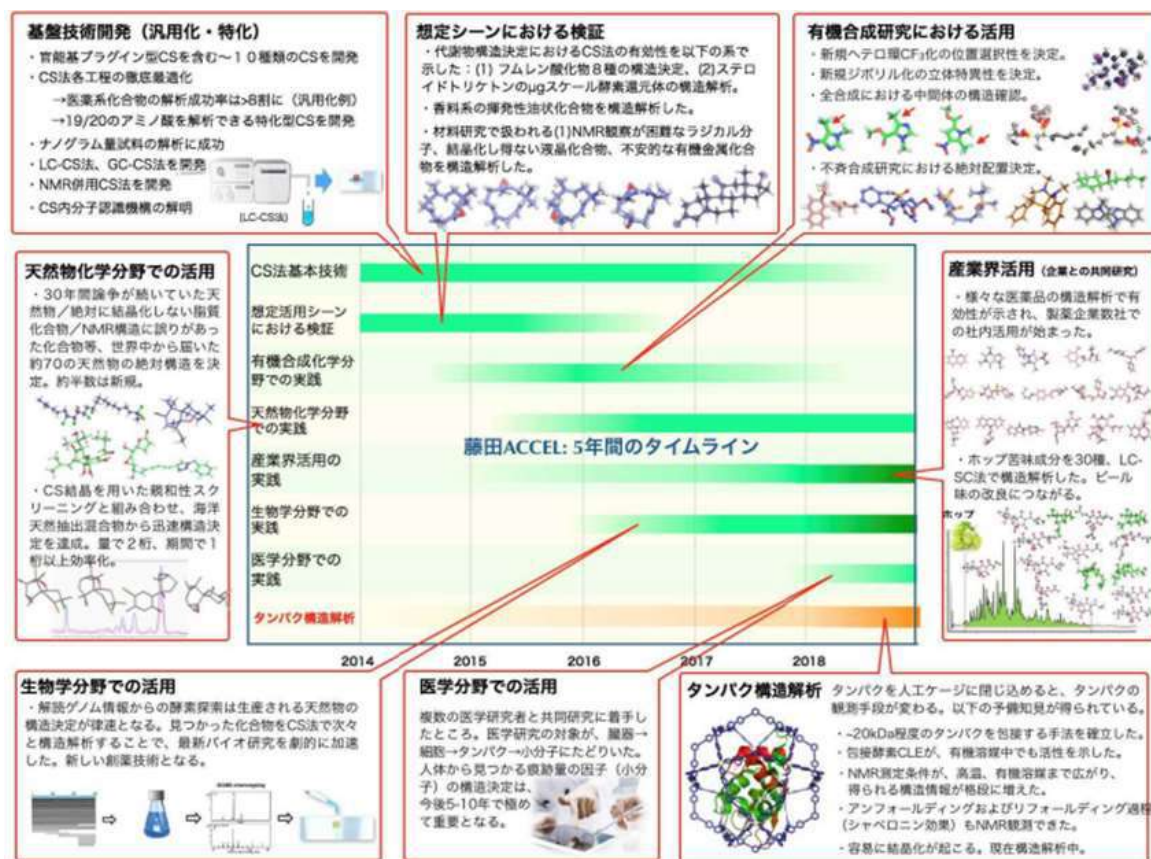


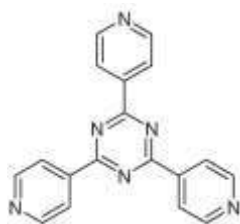
図 1-2 本研究開発課題 5 年間のタイムライン⁵

①研究開発項目 1: 結晶スポンジ法汎用化

主に $\text{tpt} \cdot \text{ZnX}_2$ 型汎用結晶スポンジ (tpt : 2, 4, 6-tri(4-pyridyl)-1, 3, 5-triazine⁶; X : Cl、Br、I) および、種々の官能基 R をトリフェニレン骨格上に導入したカートリッジが $\text{tpt} \cdot \text{ZnX}_2$ 骨格に挿入された $\text{tpt} \cdot \text{ZnX}_2 \cdot \text{C}$ 型 (C: カートリッジ) など、約 10 種類の新規な結晶スポンジ

⁵ 研究開発課題終了報告書(延長分追記版) https://www.jst.go.jp/kisoken/accel/evaluation/s-houkoku/JST_1118710_13527204_PER.pdf

6



ンジを開発した。これらには、N 含有化合物の構造解析に適した $\text{tpt} \cdot \text{ZnCl}_2$ 型⁷や、R にキラル部位を配したキラル結晶スポンジ⁸、R にポリオールを配したシュガースポンジ⁹などが含まれる。また、10ng 程度の微量サンプルの構造解析手法として、結晶スポンジ法とガスクロマトグラフィー (GC) 分取あるいは液体クロマトグラフィー (LC) 分取を組み合わせた GC-CS 法¹⁰や、LC-CS 法¹¹をそれぞれ開発し、揮発性有機化合物やパン酵母代謝物の構造解析に成功した。

また、ゲスト化合物の CS への包接方法を含む詳細なプロトコルを結晶学の専門誌などに発表した^{12, 13}。

②研究開発項目 2：結晶スポンジ法の新たな技術開発

NMR と結晶スポンジ法を組み合わせた解析法や、混合物の構造解析を行う前に予め結晶スポンジによる「親和性スクリーニング」のステップを入れる解析法を開発し、結晶スポンジ法が有機合成化学分野のみならず、天然物化学分野や生物学分野でも有用であることを実証した。

i) 有機合成化学分野

NMR では解析が困難なヘテロアリアルへのトリフルオロメチル基導入反応における位置選択性を明確にした¹⁴。また、面不斉・軸不斉化合物の構造解析に成功し¹⁵、C-C 二重結合ジボリル化の立体特異性¹⁶やキラル第 4 級炭素化合物の絶対配置¹⁷を決定した。

さらに、可逆的マイケル付加反応中間体の構造を明確にし、CS 法が有機合成反応過程の詳細解析にも有効なことを示した¹⁸。また、極微量でも分析が可能な利点を活かして、取り扱いが困難な爆発性オゾン化合物の構造決定にも成功した¹⁹。

ii) 天然物化学分野

約 70 種の天然物の構造を決定した。環状セスキテルペン類の α -humulene の全酸化物の構造決定²⁰や、elatenyne の絶対構造決定²¹、cycloelatanene A、B の絶対構造決定²²、さらには、植物抽出物²³やコリモナス菌からの collimonins A-D の単離と構造決定²⁴などが含ま

⁷ Sakurai F, et al, *Chem Eur J*, 23, 15035-15040 (2017)

⁸ Yan K, et al, *J Am Chem Soc*, 139, 11341-11344 (2017)

⁹ Ning GH, et al, *Chem Commun*, 52, 7013-7015 (2016)

¹⁰ Zigon N, et al, *Chem Asian J*, 12, 1057-1061 (2017)

¹¹ Inokuma Y, et al, *Chem Sci*, 7, 3910-3913 (2016)

¹² Inokuma Y, et al, *Nat Protoc*, 9, 246-252 (2014)

¹³ Hoshino M, et al, *IUCrJ*, 3, 139-151 (2016)

¹⁴ O'Brien AG, et al, *Angew Chem Int Ed*, 53, 11868-11871 (2014)

¹⁵ Yoshioka S, et al, *Chem Sci*, 6, 3765-3768 (2015)

¹⁶ Cuenca AB, et al, *Chem Eur J*, 22, 4723-4726 (2016)

¹⁷ Sairenji S, et al, *Chem Sci*, 8, 5132-5136 (2017)

¹⁸ Duplan V, et al, *Angew Chem Int Ed*, 55, 4919-4923 (2016)

¹⁹ Yoshioka S, et al, *J Am Chem Soc*, 138, 10140-10142 (2016)

²⁰ Zigon N, et al, *Angew Chem Int Ed*, 54, 9033-9037 (2015)

²¹ Urban S, et al, *Angew Chem Int Ed*, 55, 2678-2682 (2016)

²² Lee S, et al, *Chem Sci*, 8, 1547-1550 (2017)

²³ Brkljac R, et al, *Molecules*, 22, 211 (2017)

²⁴ Kai K, et al, *Org Lett*, 20, 3536-3540 (2018)

れる。また、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 法により構造解析に必要とされるサンプル量をこれまでより 2～3 桁下げることができた。実際、紅藻からの抽出物に「親和性スクリーニング」を適用し、6 天然化合物の構造解析に成功した²⁵。

iii) 生物学分野

合成生物学の分野に NMR と組み合わせた CS 法を導入することで、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ことを astellifadiene²⁶や prespatane²⁷を例として示した。さらに、prenyltransferase と diterpene synthase とのキメラ酵素の反応生成物についてその構造を決定した²⁸。

③ 研究開発項目 3：タンパク質包接

タンパク質を包接するホストとなる M_nL_{2n} 球状錯体の研究を進め、過去最大の $M_{30}L_{60}$ 錯体を構築した²⁹。直径は>8nm、分子量は約 37000 に達する人工中空構造である(図 1-3)。

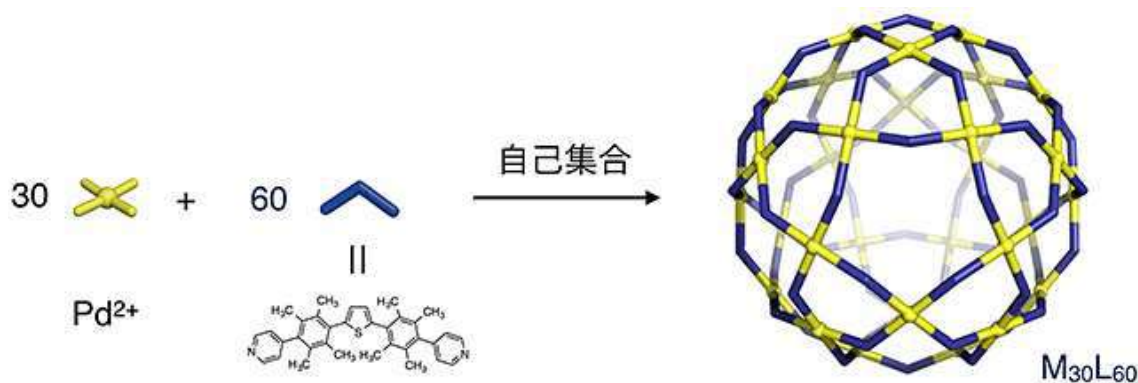


図 1-3 $M_{30}L_{60}$ 型錯体の合成スキーム³⁰

さらに、 $M_{48}L_{96}$ 錯体の自己集合構築に成功するとともに、この系が $Q=h^2+k^2$ (h , k は三角形窓の相対的位置関係を示す指数)を満たす系列で無限に拡張できることを理論的に明らかにした³¹。

また、包接するモデルタンパク質として、プラスチック分解酵素の一つであるクチナーゼ様酵素 (CLE : 21kDa) を選択し、包接により有機溶媒系でも変性しにくいなどの安定化効果が発揮されることなどを見いだした(3.1.1 参照)。

²⁵ Wada N, et al, *Angew Chem Int Ed*, 57, 3671-3675 (2018)

²⁶ Matsuda Y, et al, *Angew Chem Int Ed*, 55, 5785-5788 (2016)

²⁷ Kersten RD, et al, *J Am Chem Soc*, 139, 16838-16844 (2017)

²⁸ Mitsuhashi T, et al, *Org Lett*, 20, 5606-5609 (2018)

²⁹ Fujita D, et al, *Chem*, 1, 91-101 (2016)

³⁰ 東京大学・JST 共同発表「幾何学の定理を活用したものづくり」2016 年 7 月 8 日 共同発表：幾何学の定理を活用したものづくり～30 の頂点を持つアルキメデスの多面体 (二十・十二面体) の化学分子合成～ (jst.go.jp) <https://www.jst.go.jp/pr/announce/20160708/index.html>

³¹ Fujita D, et al, *Nature*, 540, 563-566 (2016)

1.4.2 社会実装/実用化に向けた取組

結晶スポンジ法の社会実装として、①本技術を必要とする産業界への技術普及による各企業内研究開発プロセスの改革、および②本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した。この観点から、企業との共同研究を積極的に行える環境の整備を重要視した取組が進められた。本研究開発課題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、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。さらに、2017 年 11 月には東京大学社会連携講座「革新分子構造解析講座」(連携企業 11 社)を設立した。その結果、参加 11 社を中心に企業内への実装の実績が積上げられ、2018 年 8 月に開催された「JST 藤田 ACCEL 国際シンポジウム」では、企業研究開発活動での実装の成果が住友ファーマ株式会社(以後、株式会社は(株)と表記)、キリンホールディングス(株)、高砂香料工業(株)、味の素(株)、日産化学(株)の 5 企業から発表された³²。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 2018 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。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³³。さらに、(株)三井化学分析センターが受託分析事業を開始した³⁴。

本研究開発課題が終了する時点で、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た(図 1-4)。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結晶スポンジ法技術は、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、分析支援事業化およ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。

さらに、社会実装の基盤となる知的財産権の整備も進められた。本研究開発課題の開始以前に出願されていた結晶スポンジ法の基本特許「ゲスト化合物内包高分子金属錯体結晶、その製造方法、結晶構造解析用試料の作製方法、及び有機化合物の分子構造決定方法」(出願日：2013 年 3 月 7 日)に加えて、新たに味の素(株)との共同出願 1 件を含む 9 件の特許が出願され(結晶スポンジ法に関する登録特許は 2.2 を参照)、当該技術利用者に向けたライセンス交渉を JST と東京大学との連携対応で進める体制が構築された。

³² ICCACCEL 要旨集 (u-tokyo.ac.jp)

http://fujitalab.t.u-tokyo.ac.jp/_files/accel_etc/S58_ACCELSymposium_Abstract_03.pdf

³³ 藤田誠「結晶スポンジ法がもたらした分子科学技術の革新」化学と工業、73-1、10-12 (2020)

³⁴ 結晶スポンジ法を用いた化合物の構造解析 (mcanac.co.jp)

<https://www.mcanac.co.jp/db/technical-note/tec-1063.php>

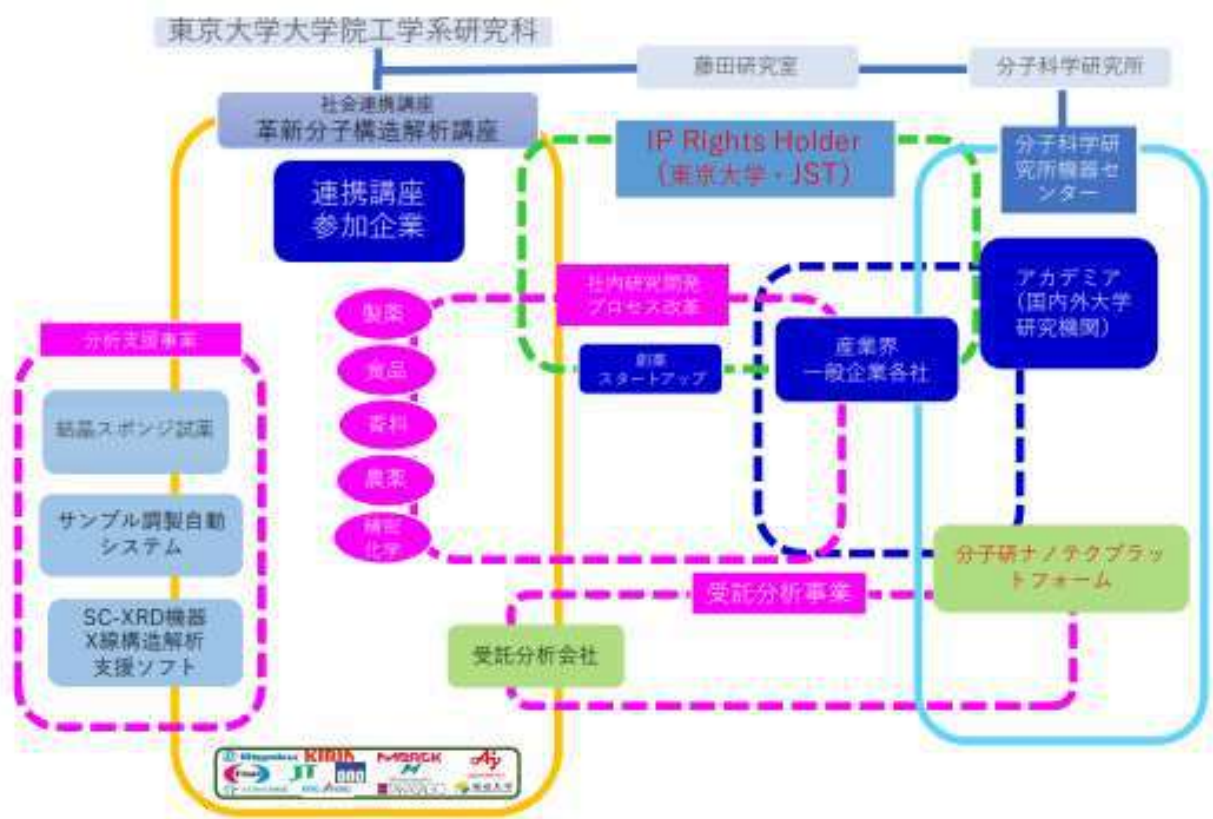


図 1-4 本研究開発課題終了時のエコシステム図⁵

第 2 章 研究開発課題終了から現在に至る状況

2.1 研究開発課題終了後の技術的成立性証明(Proof of Concept)の実施状況

2.1.1 社会実装/実用化に向けた取組

本研究課題期間中の 2017 年 11 月に開始された東京大学社会連携講座「革新分子構造解析講座」は 2020 年 10 月で終了し、第Ⅱ期の社会連携講座「統合分子構造解析講座」が連携機関 19 社で設立された(2020 年 11 月～2023 年 10 月)³⁵。第Ⅰ期「革新分子構造解析講座」連携機関のうち味の素(株)以外の 10 社が継続して参画しており、新たに(株)島津製作所、日本電子(株)、ジーエルサイエンス(株)、(株)ツムラ、塩野義製薬(株)、花王(株)、ダイキン工業(株)、(株)ダイセル、東ソー(株)の 9 社が参画した(表 2-1)。特任教授として佐藤宗太が着任しており、大学共同利用機関法人自然科学研究機構分子科学研究所や三井不動産(株)などとも協力して運営されている。

表 2-1 東京大学社会連携講座「統合分子構造解析講座」連携機関

業種	連携機関
装置	(株)リガク、日本電子(株)、(株)島津製作所
分析(機器)	ジーエルサイエンス(株)、(株)ダイセル
化学総合	Merck KGaA
材料	東ソー(株)
分析(受託)	(株)三井化学分析センター
製薬	日本たばこ産業(株)、小野薬品工業(株)、住友ファーマ(株)、エーザイ(株)、塩野義製薬(株)、(株)ツムラ
農薬	日産化学(株)
健康食品・飲料	キリンホールディングス(株)
香料	高砂香料工業(株)
空調	ダイキン工業(株)
化学(生活)	花王(株)

なお、本社会連携講座は第Ⅲ期「統合分子構造解析講座」(2023 年 11 月～2026 年 10 月)に引き継がれた。連携機関は花王(株)、ジーエルサイエンス(株)、(株)島津製作所、(株)ダイセル、高砂香料工業(株)、(株)ツムラ、日産化学(株)、日本電子(株)、(株)三井化学分析センター、(株)リガクの 10 社である³⁶。

藤田は東京大学卓越教授就任後の研究室を探していたが、千葉県柏の葉エリアをアカデミアを活用した新産業都市として開発している三井不動産(株)から賃貸型ラボのモデルケースとしてのラボ設置の申し出があり、文部科学省「オープンイノベーション機構の整備

³⁵ 参画企業 | 東京大学 社会連携講座 佐藤研究室 統合分子構造解析講座 (u-tokyo.ac.jp)

<https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/company/>

³⁶ 東京大学社会連携講座設置状況(部局別) 2023 年 11 月 1 日現在

<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400225917.pdf>

事業」(2018 年度～)³⁷の支援を受けてオープンイノベーション拠点「FS CREATION」³⁸を三井リンクラボ柏の葉1に開設した³⁹。有機化学の素養がある建築家と共同でラボを設計し、分析装置会社3社((株)リガク、日本電子(株)、(株)島津製作所)の合同ラボゾーン、アカデミアゾーン、および共同ゾーンに加えて、スタートアップ企業を想定した「将来拡張検討スペース」から構成されている(図2-1)。

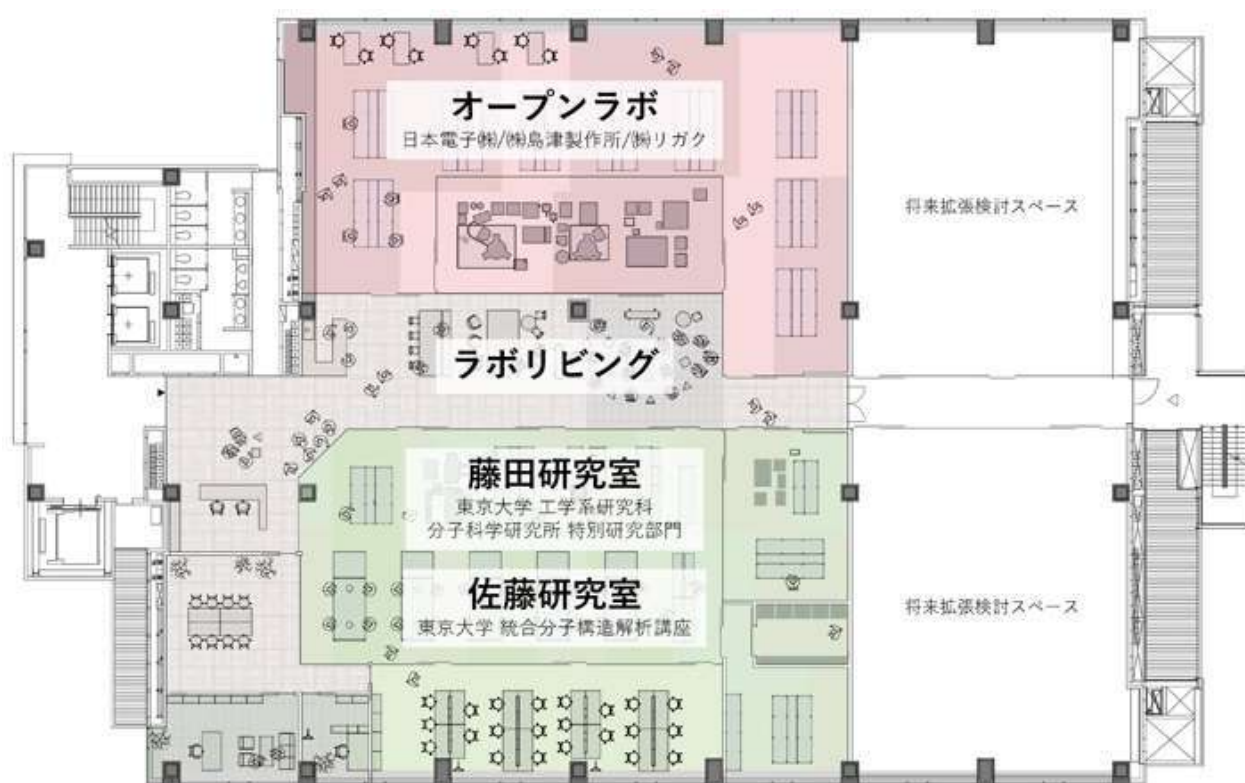


図2-1 オープンイノベーション拠点「FC CREATION」³⁹

また、研究支援を目的に「藤田ナノサイエンス基金」が2020年2月に設置され、2022年10月に「FS CREATION 基金」に名称を変更して運営されている⁴⁰。

³⁷ 「オープンイノベーション機構の整備事業」：大学が企業と「組織」対「組織」での「本格的な産学官連携」を進めるため、産業界や専門家等の経験豊富な人材を招聘し、大学の組織・制度を強化しながら、企業の事業戦略に深く関わる大型共同研究の集中的マネジメント体制「オープンイノベーション機構」を、自立的に運営していくための体制整備に対して支援を行う。オープンイノベーション機構の整備事業の概要 (mext.go.jp) https://www.mext.go.jp/content/20200526-mxt_sanchi01-100000437_1.pdf

³⁸ FS CREATION (自己集合性分子システム創出) | オープンイノベーション機構の整備事業 (mext.go.jp) <https://oi-seibi.mext.go.jp/report/%e8%87%aa%e5%b7%b1%e9%9b%86%e5%90%88%e6%80%a7%e5%88%86%e5%ad%90%e3%82%b7%e3%82%b9%e3%83%86%e3%83%a0%e5%89%b5%e5%87%ba-2>

³⁹ 東京大学共同プレスリリース「東京大学 藤田誠卓越教授ら新研究拠点「FS CREATION」を「三井リンクラボ柏の葉1」に開設」2022年2月17日 <https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400181778.pdf>

⁴⁰ 統合分子構造解析拠点「FS CREATION」における研究と教育の支援基金 | 東京大学基金 (u-tokyo.ac.jp)

2.1.2 企業内実装による結晶スポンジ法の実用化

結晶スポンジ法に関連する特許(2.2 参照)を保有している東京大学と JST で、研究活動で実施可能性の高い特許を国別にパッケージ化し、社会連携講座参画機関との間でライセンス契約が締結された。ライセンサー毎の結晶スポンジ法の活用目的に合わせていくつかの用途に分けたライセンス契約が用意され、個々の企業との契約締結に至っている⁴¹。

これを受けて連携機関各社は藤田との共同研究を進めた。(株)リガクは極微量(1 μ g)の残留性有機汚染物質(POPs)の X 線構造解析を初めて報告した⁴²。なお、(株)リガクは独自で結晶スポンジ法による POPs 分析について報告している⁴³。また、新鮮なビールの主な苦味成分でホップに含まれる trans-iso- α -acid 類は熟成中にさまざまに構造を変化させるが、キリンホールディングス(株)と藤田はこれらの変化物を HPLC で単離し、結晶スポンジ法により 8 種の新規化合物を含む 13 種の化合物を網羅的に決定することに成功した⁴⁴。キリンホールディングス(株)も独自に結晶スポンジ法による機能性分子の構造解析について総説を発表した⁴⁵。

一方で、連携機関各社は結晶スポンジ法を社内で実装化し、以下に示す受託分析事業や、企業内製造管理・品質管理業務、あるいは健康食品・医薬品開発事業などで結晶スポンジ法の実用化を進展させた。

①受託分析事業

(株)三井化学分析センターは、単結晶化できない化合物、溶液化した化合物、液状化合物を微量(～ μ g)でも分子構造が決定できるとし(図 2-2)、構造解析例(図 2-3)を挙げて「結晶スポンジ法を用いた化合物の構造解析」受託事業を 2019 年から開始した⁴⁶。アカデミアと産業界双方からの分析依頼を受けており、アカデミアからの分析例としてカビから分離された Vanitaracin A⁴⁷や、合成生物学的手法で得られた新規セスキテルペン類⁴⁸の構造解析が報告されている。

<https://utf.u->

[tokyo.ac.jp/project/pjt108#%E3%81%95%E3%82%89%E3%81%AB%E8%A9%B3%E3%81%97%E3%81%8F%E7%9F%A5%E3%82%8A%E3%81%9F%E3%81%84%E6%96%B9%E3%81%AE%E3%81%9F%E3%82%81%E3%81%AB%20%E8%97%A4%E7%94%B0%E3%83%8A%E3%83%8E%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B9%E3%81%AE%E3%81%82%E3%82%86%E3%81%BF](https://utf.u-tokyo.ac.jp/project/pjt108#%E3%81%95%E3%82%89%E3%81%AB%E8%A9%B3%E3%81%97%E3%81%8F%E7%9F%A5%E3%82%8A%E3%81%9F%E3%81%84%E6%96%B9%E3%81%AE%E3%81%9F%E3%82%81%E3%81%AB%20%E8%97%A4%E7%94%B0%E3%83%8A%E3%83%8E%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%A8%E3%83%B3%E3%82%B9%E3%81%AE%E3%81%82%E3%82%86%E3%81%BF)

⁴¹ (株)東京大学 TL0 シニアアソシエイト竹埜友祐氏のコメントによる

⁴² Chen J, et al, *Chem Lett*, 51, 85-87 (2022)

⁴³ 日本農芸化学会誌, 46(1), 26-27 (2021)

⁴⁴ Taniguchi Y, et al, *Chem Eur J*, 28, e202103339 (2022)

⁴⁵ 日本農芸化学会誌, 46(2), 154-159 (2021)

⁴⁶ 結晶スポンジ法を用いた化合物の構造解析 (mcanac.co.jp)

<https://www.mcanac.co.jp/db/technical-note/tec-1063.php>

⁴⁷ Kamisuki S, et al, *J Antibiot*, 75, 92-97 (2022)

⁴⁸ Masunaga M, et al, *Microb Biotechnol*, 16, 632-644 (2023)

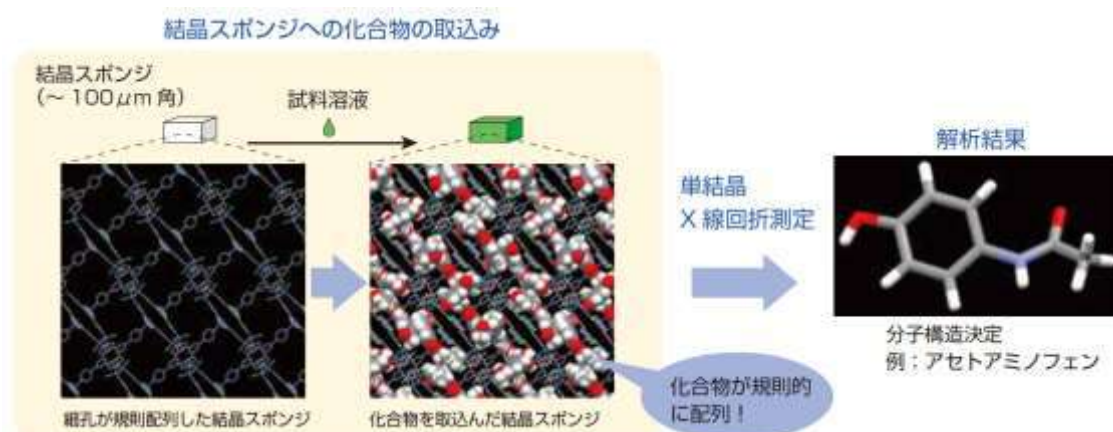


図 2-2 (株)三井化学分析センター：結晶スポンジ法による分子構造解析⁴⁶

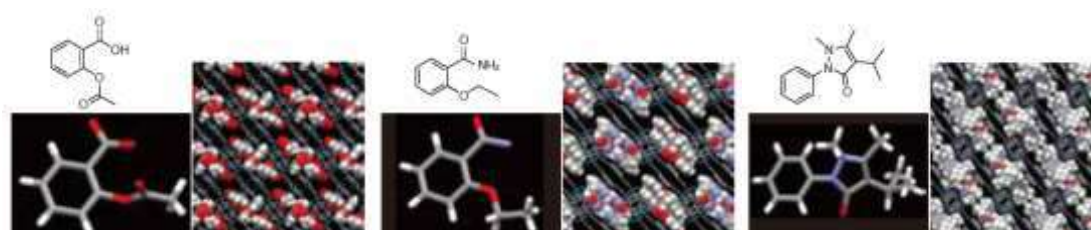


図 2-3 (株)三井化学分析センター：分子構造解析例⁴⁶

X 線解析装置メーカーである(株)リガクは、自社のホームページに「香りを X 線で見る～結晶スポンジ法による香気成分の構造解析～」を掲載し(図 2-4)⁴⁹、受託分析事業を展開している⁵⁰。



図 2-4 揮発性成分の分析例⁴⁹

また、Merck KGaA は顧客のニーズに応じて結晶スポンジ法技術を提供するソリューション事業の研究開発を進めており、構造解析の対象化合物として「細胞培養からの薬物代謝

⁴⁹ 次世代構造解析とは！香りを X 線で見る～結晶スポンジ法による香気成分の構造解析～【リガク】(rigaku.com) https://japan.rigaku.com/smc/app2020_smc43.html

⁵⁰ 単結晶 X 線構造解析の受託分析依頼.pdf (rigaku.com) <https://japan.rigaku.com/downloads/%E5%8D%98%E7%B5%90%E6%99%B6%E7%BC%B8%E7%B7%9A%E6%A7%8B%E9%80%A0%E8%A7%A3%E6%9E%90%E3%81%AE%E5%8F%97%E8%A8%97%E5%88%86%E6%9E%90%E4%BE%9D%E9%A0%BC.pdf>

物」、「液晶ディスプレイなどの機能性材料に混在する有機化合物」、「農薬分解代謝物」を挙げている⁵¹。

②企業内製造管理・品質管理

東京大学社会連携講座「革新分子構造解析講座」に参画した味の素(株)は、アミノ酸に特化した結晶スポンジ法³²を特許登録し(表 2-2 No.8 : 2.2 参照)、アミノ酸発酵製造工程管理および最終製品品質管理に結晶スポンジ法を導入した。

キリンホールディングス(株)は超臨界液体クロマトグラフィーと結晶スポンジ法を連結した分析系を開発し(図 2-5)⁵²、ホップ苦味成分の構造解析に成功したが、苦味を制御した高品質なビールを製造する技術開発に本分析系が活用されている。なお、キリンホールディングス(株)は結晶スポンジ法に関する独自の特許を登録している(2.2 参照)。



図 2-5 超臨界液体クロマトグラフィーと結晶スポンジ法を連結した分析系⁵²

高砂香料工業(株)は自社の「測定と解析の技術」として、「結晶スポンジ法」と呼ばれる単結晶化が不要な X 線回折手法に取組み微量の新規化合物や光学活性体の構造決定に用いている⁵³。また、グレープフルーツオイル中に極微量含まれる香気寄与成分の探索に結晶スポンジ法を適用したところ、従来よりも非常に短い工程で構造決定することが可能であった結果を発表した⁵⁴。

(株)ダイセルは、化学品メーカーとしてプラントを稼働するにあたり、化学品に混じっている非常に微量な臭気や着色成分が問題になるため、それら不純物の構造解析を目的に

⁵¹ 研究開発 結晶スポンジ技術 | メルクグループジャパン [Merck group Japan]

<https://www.merckgroup.com/jp-ja/research/innovation-center/highlights/crystallinesponge.html>

⁵² 未知の化合物の構造を迅速に決定できる「超臨界流体クロマトグラフィー」と「結晶スポンジ法」を連結した分析プラットフォームの確立と、分析法の汎用性向上に成功！ | キリンホールディングス株式会社のプレスリリース (prtimes.jp) <https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000064.000073077.html>

⁵³ 測定と解析の技術 | 高砂香料工業株式会社 (takasago.com)

<https://www.takasago.com/ja/rd/analysis/measurement.html>

⁵⁴ 東京大学 社会連携講座「統合分子構造解析講座」公開シンポジウム～ 分子構造解析が拓く新学術と食品関連産業 ～ | 東京大学 社会連携講座 佐藤研究室 統合分子構造解析講座 (u-tokyo.ac.jp)

<https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/featured/symp202305/>

結晶スポンジ法を導入した⁵⁵。また、日産化学(株)も製造工程で発生する不純物を特定して生産工程を改良することを目的としている⁵⁶。

③健康食品・医薬品開発

キリンホールディングス(株)は、結晶スポンジ法などの分析技術を駆使することで、ビールの苦味成分の中にある体脂肪を低減する機能を持つ物質「熟成ホップエキス」の量産化に成功し⁵⁷、機能性ノンアルコール飲料であるカラダ FREE を発売した⁵⁸。

花王(株)は結晶スポンジを有機分子の抽出材料として用い、生理作用を持つ茶カテキンについて、その効果の高い成分を選択的に抽出した事例について紹介した。複雑な混合物で構成される食品中から、特定の成分を抽出する手法は、付加価値の高い新たな機能性食品の開発につながると期待される⁵⁴。

塩野義製薬(株)は、低分子医薬品を開発するうえで問題となる分解物・代謝物の構造決定を目的に結晶スポンジ法を導入している⁵⁵。また、(株)ツムラは分子の構造が複雑な天然物の解析を目的としている⁵⁶。

住友ファーマ(株)は、低分子新薬開発の上流から下流までの全ての工程で結晶スポンジ法を活用している(図 2-6)⁵⁹。

⁵⁵ 【FS CREATION 参加企業インタビュー】「同じ場を共有して日常的にコミュニケーションしながら研究を進めると、新しい発想が生まれ、思わぬ発見があります。もっと盛り上げていきたいですね。」 | TOPICS トピック | 柏の葉スマートシティ (kashiwanoha-smartcity.com)

<https://www.kashiwanoha-smartcity.com/info/topics/29/>

⁵⁶ 日刊工業新聞ニュースイッチ 2021/12/27 「科学技術立国復権へ、ノーベル賞有力候補の藤田氏ら推進する出島戦略の全容」 <https://newswitch.jp/p/30205>

⁵⁷ ノーベル賞候補 ビールの味も制御「結晶スポンジ法」 - 日本経済新聞 (nikkei.com)

<https://www.nikkei.com/article/DGXZQ0UC0247F0S1A900C2000000/>

⁵⁸ 東京大学知的財産報告書 2022 2 頁 (u-tokyo.ac.jp)

<https://www.ducr.u-tokyo.ac.jp/content/400104433.pdf>

⁵⁹ 低分子新薬開発の上流から下流まで | 東京大学 社会連携講座 佐藤研究室 統合分子構造解析講座 (u-tokyo.ac.jp) <https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/featured/reports04/>

製品開発研究のプロセス

製品開発研究は、創業の初期段階から市販後までの幅広い範囲に係わっています。



図 2-6 低分子医薬品開発工程⁵⁹

2.2 産業財産権等の権利化状況

結晶スポンジ法に関連した特許の権利化状況を表 2-2 に記載した。本研究開発課題開始前の出願特許(表 2-2 No. 1、No. 2)も含め、8 件が登録されており、基本特許は日米欧で登録されている No. 2 である。

表 2-2 結晶スポンジ法関連特許

No.	特許番号	出願日	発明の名称	権利者	登録国
1	5648963	2011/11/19	細孔性ネットワーク錯体、ゲスト分子内包ネットワーク錯体、及びゲスト分子の分離方法	東京大学	日本
2	5969616	2013/03/07	ゲスト化合物内包高分子金属錯体結晶、その製造方法、結晶構造解析用試料の作製方法、及び有機化合物の分子構造決定方法	JST	日米欧
3	6164626	2015/03/09	結晶構造解析用試料の作製方法、キラル化合物の絶対配置の決定方法、及び多核金属錯体の単結晶	東京大学	日米欧
4	6534668	2015/07/30	回析データの解析方法、コンピュータプログラム及び記録媒体	JST	日米

5	6607594	2015/03/04	細孔性高分子化合物、分離対象化合物の分離方法、単結晶、結晶構造解析用試料の作製方法、解析対象化合物の分子構造決定方法、及びキラル化合物の絶対配置の決定方法	東京大学	日米欧
6	6628301	2015/03/10	多孔性化合物の単結晶の良否判別方法、解析対象化合物を含む溶液の調製方法、結晶構造解析用試料の作製方法、及び解析対象化合物の分子構造決定方法	東京大学	日米
7	6925050	2018/02/28	分子構造の特定方法	東京大学	日本
8	7141632	2018/03/27	極性基を有する親水性有機化合物の結晶スポンジ法による構造解析のための結晶構造解析用試料調製方法	味の素(株)、東京大学	日本

表 2-2 No. 8 は、東京大学と味の素(株)との共同特許であるが、これとは別に、連携機関のキリンホールディングス(株)が単独で出願した特許 3 件(特許第 7085045 号「多成分試料における物質の構造決定方法」、特許第 7015360 号「多成分試料における物質の構造決定方法」、特許第 7213839 号「結晶スポンジ法による構造解析のための結晶構造解析用試料の調製方法」)が登録された。

また、藤田らは終了後に 2 件の特許を出願した(特願 2021-86031「配位性化合物、細孔性化合物の結晶、包接体、及び結晶構造解析用試料の作製方法」、特願 2022-21240「ホスト分子の包接能の変更方法、包接体の製造方法、包接体、単結晶、複合体、及び標的分子捕捉用キット」)。

第 3 章 研究開発課題成果の波及と展望

3.1 科学技術への波及と展望

3.1.1 研究開発課題終了後の研究開発成果

藤田は日本学術振興会の科学研究費助成事業(科研費)特別推進研究「空間捕捉によるタンパク質の構造・機能制御および高効率構造解析」(2019 年度～2023 年度)、および国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)の創薬基盤推進研究事業「結晶スポンジ法を活用する超天然物ライブラリ構築と活性スクリーニング」(2018 年度～2022 年度)を獲得し、結晶スポンジ法の開発研究を継続した。

①結晶スポンジ法汎用化

藤田らは結晶スポンジ法の発見に至る金属有機構造体(MOF: Metal-Organic Framework)研究の歴史的背景と結晶スポンジ法の原理に関する総説を発表し、同時に POC に繋がる研究例を提示した⁶⁰。POC 研究例として、 α -humulene の全酸化物の構造決定²⁰や爆発性オゾン化合物の構造決定¹⁹、およびシュガースポンジ⁹、GC-CS 法¹⁰、キラル結晶スポンジ⁸や N 含有化合物用の $\text{tpt} \cdot \text{ZnCl}_2$ 型⁷の開発を挙げている。本総説では、全ての化合物の構造解析に適した万能の結晶スポンジは無く、更なる結晶スポンジの開発が必要であるとしている。

新規結晶スポンジとして、新たにペプチド金属錯体の自己集合化によるペプチド結晶スポンジを開発し、キラル部位を持つアルコールやケトンなどの親水性化合物の構造解析に有用であることを示した(図 3-1)⁶¹。

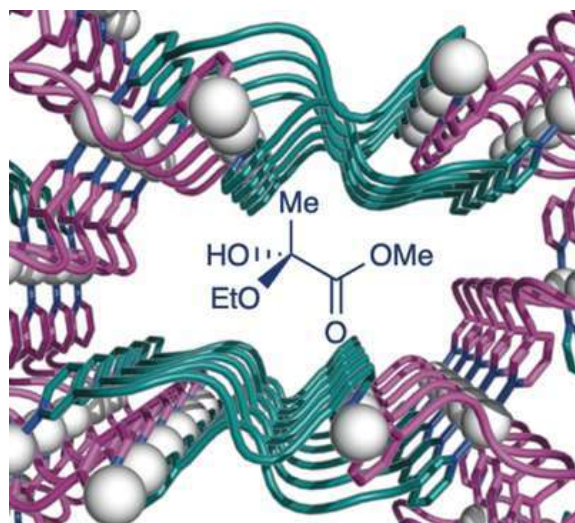


図 3-1 ペプチド結晶スポンジ⁶¹

⁶⁰ Zigon N, et al, *Angew Chem Int Ed*, 60, 25204-25222 (2021)

⁶¹ Saito A, et al, *Angew Chem Int Ed*, 59, 20367-20370 (2020)

また、ゲスト分子の結晶スポンジへの効率的な浸漬には溶媒の選択が重要であることを明らかにし、ソーキングのプロトコルを修正して、様々なステロイド化合物の構造解析に成功した⁶²。

さらに、本研究開発課題期間中から検討していた分子状中空金属錯体(かご型金属錯体)M₆L₄⁶³を用い、tpt・ZnX₂型では包接が困難な比較的大きな分子(デヒドロセコジン誘導体:図 3-2)の構造決定に成功し、かご型金属錯体が結晶スポンジとして有用であることを示した。デヒドロセコジンは、60 年以上前にビンカアルカロイド系抗がん剤の生合成における仮想中間体であると提唱されていたが、不安定で短寿命のため、その三次元構造は謎のままであった。共同研究者の大栗博毅(東京大学大学院理学系研究科)らは、安定な誘導体を合成し、その構造を藤田が解析した⁶⁴。藤田はM₆L₄かご型錯体による構造解析を拡張スポンジ法としている。



図 3-2 かご型金属錯体による X 線結晶構造解析⁶⁵

②POC に向けた研究成果：有機合成化学研究における活用

不斉合成研究でしばしば問題となる鏡像体過剰率(ee)の低いキラル化合物の絶対配置決定にも結晶スポンジ法が有効なことを示した。すなわち、低 ee 化合物(17%ee)が結晶スポンジの所定の結晶格子に吸収されると、分析対象物は鏡像異性的に純粋な凝集体を形成し、単結晶 X 線回折における Bi-voet 法が妥当な値で検証されることを見いだした(図 3-3)⁶⁶。

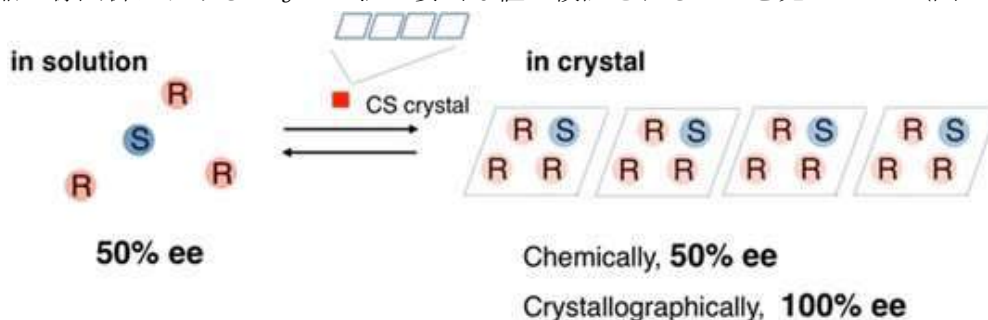


図 3-3 結晶スポンジ法による低 ee 化合物の絶対構造解析⁶⁶

⁶² Wada N, et al, *Org Lett*, 23, 9288-9291 (2021)

⁶³ M: Pd, L: tpt

⁶⁴ Tay G, et al, *Angew Chem Int Ed*, 62, e20235122 (2023)

⁶⁵ 東京大学社会連携講座「統合分子構造解析講座」研究概要 「植物薬用成分の生合成：60 年来の謎にせまる！」 研究概要 | 東京大学 社会連携講座 佐藤研究室 統合分子構造解析講座 (u-tokyo.ac.jp) <https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/research/>

⁶⁶ Dubey R, et al, *Angew Chem Int Ed*, 60, 11809-11813 (2021)

③POC に向けた研究成果:天然物化学・生物学分野での活用

植物病原菌 *Colletotrichum boninense* が生産する天然物 colletofurans A および B-E の構造は、NMR 分析などで推定されていたが、新たに結晶スポンジ法でそれらの絶対構造を明確にした(山形大学農学部塩野義人との共同研究)⁶⁷。

東京大学大学院薬学系研究科阿部郁朗との共同研究で、放線菌から単離されたニトロアリール基を有する新規な C-5 置換 γ -ピロンである tenebrathin の構造を決定した⁶⁸。また、3,5-ジメチルオルセリン酸(DMOA)とファルネシルピロリン酸との位置選択的脱芳香化により、DMOA 由来メロテルペノイド生合成経路の重要な脱芳香化中間体を取得し、C または O 酸化により得られた新規なメロテルペノイドの構造を結晶スポンジ法で決定した(図 3-4)⁶⁹。

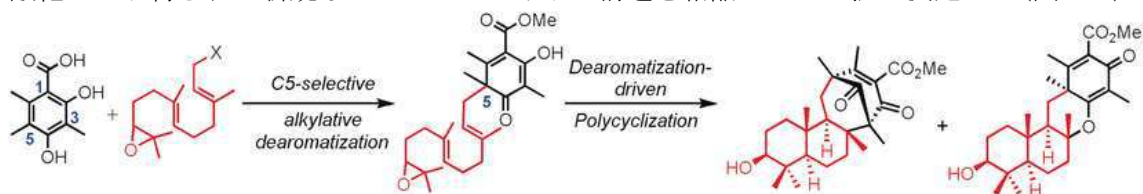


図 3-4 新規なメロテルペノイド⁶⁹

さらに、コンビナトリアル生合成⁷⁰の手法を用いて、真菌メロテルペノイドシクラーゼにより 12 の非天然型のメロテルペノイド類を化学酵素的に合成し(図 3-5)、結晶スポンジ法でそれらの構造を解析した⁷¹。また、プロテインキナーゼ C の作用調整活性を有する天然物 teleocidin の生合成で C-N 結合を触媒する酸化酵素シトクロム P450 を用いて、本酵素が C-S 結合も触媒することを示し、合成された新規なインドール縮合 6/5/8-三環式生成物および硫黄含有チオインドラクタム V の構造を結晶スポンジ法で決定した(図 3-6)⁷²。

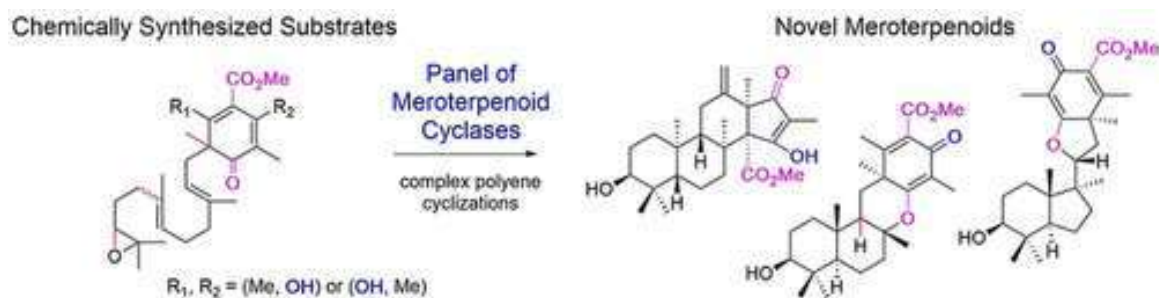


図 3-5 コンビナトリアル生合成によるメロテルペノイドの合成⁷¹

⁶⁷ Ariefta NR, et al, *Org Lett*, 22, 3161-3165 (2020)

⁶⁸ Hoshino S, et al, *Org Lett*, 21, 6519-6522 (2019)

⁶⁹ Powers Z, et al, *Angew Chem Int Ed*, 58, 16141-16145 (2019)

⁷⁰ 合成生物学の 1 研究分野で、生合成経路の改変・組み合わせにより、非天然化合物を生産する手法。天然に存在する生物から生合成遺伝子を取り出し、異種発現により生合成経路を再現するのに加え、生合成に関わる遺伝子を組み換えて新たな化合物を生産させることを目的とする。

⁷¹ Mitsuhashi T, et al, *Angew Chem Int Ed*, 59, 23772-23781 (2020)

⁷² Morita I, et al, *Angew Chem Int Ed*, 59, 3988-3993 (2020)

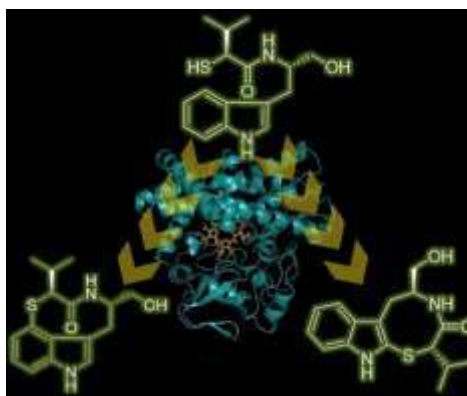


図 3-6 P450 による S 含有化合物の合成⁷²

合成生物学分野での活用として、新たに東北大学大学院薬学研究科浅井禎吾との共同研究で、真菌 *Macrophomina phaseolina* のゲノム解析から高還元性ポリケチド合成酵素遺伝子とチオエステラーゼ遺伝子を有するマクロライド生合成遺伝子クラスターを見だし、真菌天然物生合成のモデル異種宿主である *Aspergillus oryzae* でのクラスター再構成を通して生合成された新規 12 員環マクロライドである phaseolide A の構造を結晶スポンジ法と振動円二色性分光法により決定した(図 3-7)⁷³。

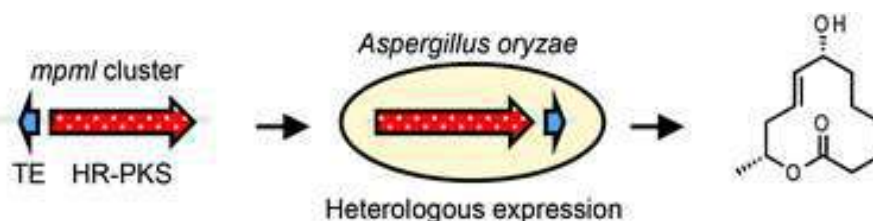


図 3-7 合成生物学による新規 12 員環マクロライドの合成⁷³

米国のマサチューセッツ工科大学(MIT)の J.-K. Weng は、植物由来でステロイドホルモンの前駆体として重要なジオスゲニンの生合成経路の解明を進めているが、藤田は結晶スポンジ法による生合成中間体の絶対構造解析で協力した(図 3-8)⁷⁴。

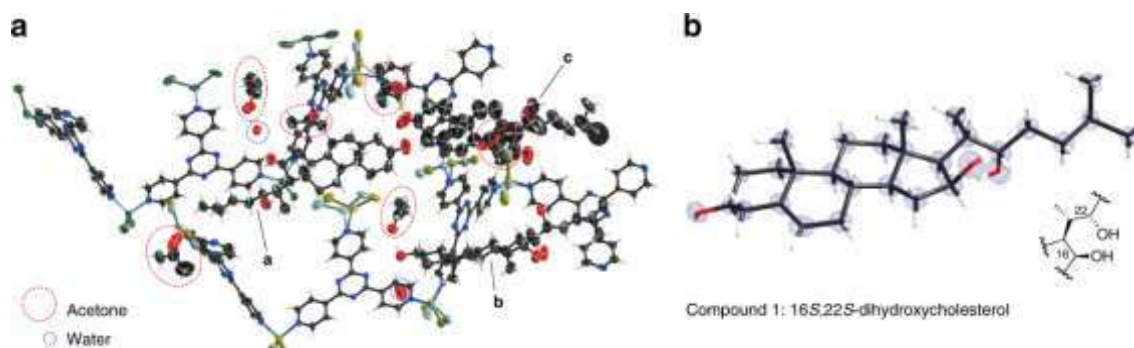


図 3-8 結晶スポンジ法による植物ジオスゲニン生合成中間体の絶対構造解析⁷⁴

⁷³ Morishita Y, et al, *Org Bio Chem*, 18, 2813-2816 (2020)

⁷⁴ Crist B, et al, *Nat Commun*, 10, 3206 (2019)

④タンパク質包接・機能解析研究の進展

タンパク質の N 末端アミノ基との選択的な縮合反応を利用するタンパク質包接技術を開発し、天然構造を保ったままのクチナーゼ様酵素(CLE)を $M_{12}L_{24}$ 球状錯体に包接することに成功し、包接された CLE の安定性化効果を確認した。CLE はアセトニトリル溶媒中では 1 時間以内に完全に失活するが、狭い空間内に包接することで 1 ヶ月後でも酵素機能を保持していた。さらに、包接 CLE はアセトニトリル溶媒中で 2 週間後には構造が崩れ始めていたが、溶媒を水に替えることで高次構造が復元して酵素活性が完全に再生し、分子シャペロンを想起させるリフォールディング効果が観察された⁷⁵。

また、包接 CLE を用いてタンパク質の変性とリフォールディングの過程を NMR 分析で追跡したところ、リフォールディングにおいては変性点よりも低い有機溶媒比率で遅れて巻き戻るヒステリシスが観測された(図 3-9)。このことは、フォールディングの経路が行きと帰りで異なることを示唆している⁷⁶。

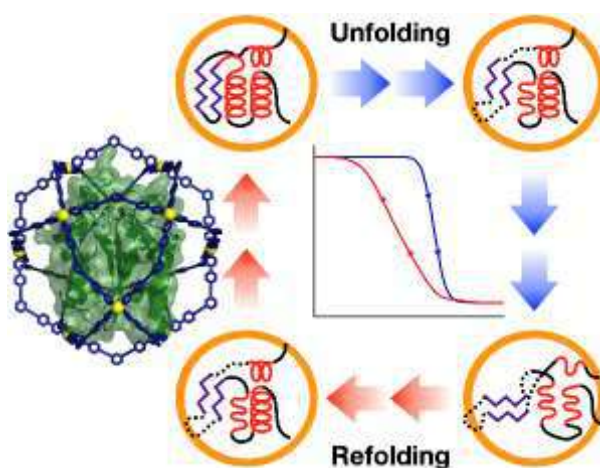


図 3-9 包接タンパク質の変性とリフォールディング過程⁷⁷

⑤その他の「自己集合化」研究

藤田は新たにペプチド金属錯体の自己集合化によるペプチド結晶スポンジを開発したが(3.1.1①)、ペプチド鎖 24 本と銀イオン 24 個の計 48 成分からなる安定な中空球殻構造体を合成することにも成功した。単結晶 X 線回析の結果、この構造はペプチド鎖 4 本と銀イオン 4 個が交互に連なってできたリングが 6 つ、立方体状に絡まったトポロジーであり、外径が 3.7nm で内部空洞の径が 1.6nm であることがわかった(図 3-10)⁷⁸。

⁷⁵ Fujita D, et al, *Chem*, 7, 2672-2683 (2021)

⁷⁶ Nakama T, et al, *Chem Sci*, 14, 2910-2914 (2023)

⁷⁷ 東京大学社会連携講座「統合分子構造解析講座」研究概要 「タンパク質のフォールディングを拡張スポンジ法で解析」 研究概要 | 東京大学 社会連携講座 佐藤研究室 統合分子構造解析講座 (u-tokyo.ac.jp) <https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/research/>

⁷⁸ Sawada T, et al, *Nat Commun*, 10, 921 (2019)

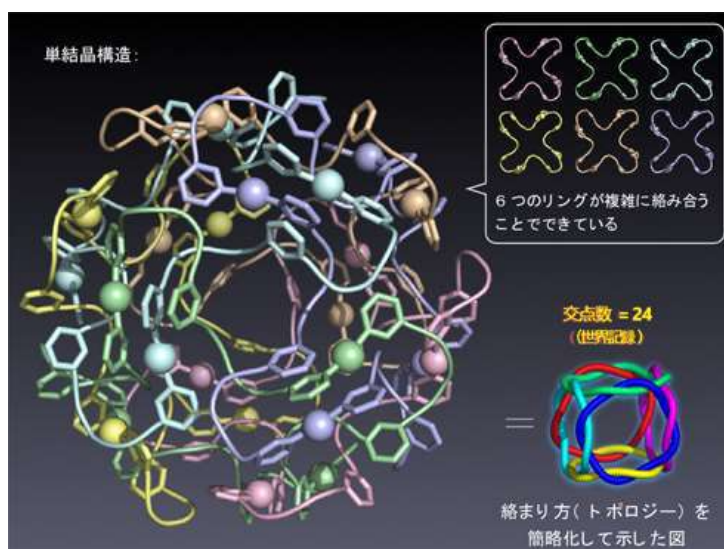


図 3-10 24 交点の絡まりをもつ中空球殻構造体⁷⁹

また、 M_6L_4 かご型錯体に 2 個のアミド分子を閉じ込めることで、アミド結合をねじり、加水分解反応を活性化できることを実証した(図 3-11)⁸⁰。生体内では一部のタンパク質の自己分解などの仕組みが、アミド結合のねじれによると考えられているが、本研究成果は生体内反応の機構に迫る成果である⁸¹。

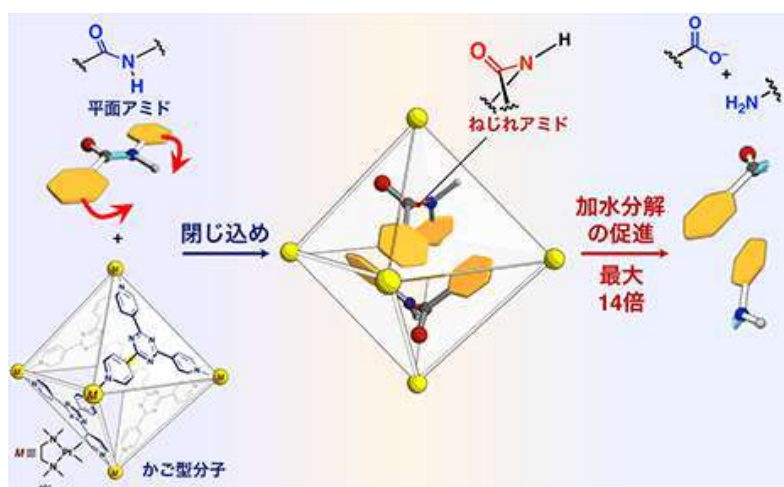


図 3-11 アミド結合のねじれによる加水分解反応の活性化⁸¹

⁷⁹ 東京大学・分子科学研究所・埼玉大学プレスリリース「ペプチド鎖が精密に編み込まれたナノカプセルの合成に成功～24 交点の絡まりをもつ球殻ウイルス状分子構造～」2019 年 12 月 13 日
https://www.ims.ac.jp/news/2019/12/13_4494.html

⁸⁰ Takezawa H, et al, *Nat Chem*, 12, 574-578 (2020)

⁸¹ 東京大学・分子科学研究所プレスリリース「分子をねじって切断する～タンパク質骨格をつくる新活性化法を開拓～」2020 年 4 月 21 日
https://www.ims.ac.jp/news/2020/04/21_4653.html

3.1.2 新規な理論や概念の提唱

分子構造を正確に知ることは、分子が関与するあらゆる自然科学研究における最重要かつ不可欠な基本工程である。数多い分子構造解析法の中で最も信頼性の高い手法は、分子の3次元構造を直接情報として与えてくれる単結晶X線構造解析法であるが、「試料の結晶化」という測定技術上の不可欠条件があった⁸²。藤田らは、あらかじめ周期配列した空間にゲスト分子を流し込むことでゲスト分子が周期配列することを発見し、結晶化を必要とせずに微量サンプルでも構造解析が可能な結晶スポンジ法の開発に成功した。その結果、液状化合物や気体状化合物も単結晶X線構造解析の対象となりうることを明示した。実際、短期間で70を超える天然化合物の構造を決定し、新規な天然物や構造に誤りのあった天然物も数多く見いだした⁸²。

他の多くの研究者もその有用性を認めており、P.R. Shreiner らは、これまで絶対構造を決定する効果的な手法はないとされていたキラルアルカンについても結晶スポンジ法が有効であると述べている⁸³。また、国立研究開発法人産業技術総合研究所の浅川大樹は「有機分子構造解析技術に関する調査研究報告」⁸⁴で、「有機化合物の構造解析にはX線結晶構造解析が最も信頼できる手法であるが、試料の結晶化がボトルネックであった。しかし、結晶スポンジ法の開発により結晶化しない試料の測定が可能となり、用途の拡大が見込まれる。」としている。

藤田は自身の総説で、あらゆる化合物に適応できる万能の結晶スポンジはないとしており⁶⁰、拡張結晶スポンジ法として、分子量の大きい化合物に適した M_6L_4 かご型錯体⁶⁴や親水性キラル化合物に適したペプチド結晶スポンジ⁶¹などの開発を続けている。特に M_6L_4 かご型錯体については、対称性を落として結晶化を起こさせる結晶化剤を新たに発見し(論文未発表)、 M_6L_4 との共結晶化や M_6L_4 への浸潤により、分子量が500~800の配糖体の解析が可能となった(AMED「革新的医療技術研究開発推進事業(産学官共同型)」(スタートアップ型)第2回ワークショップ⁸⁵講演資料:藤田提供)。

なお、他の研究者による結晶スポンジ法と類似の構造解析法として、細孔性錯体の金属上の配位子交換でポリオールやポリアミンを導入する方法⁸⁶や、有機スルホン酸グアニジン格子とする方法⁸⁷などが報告されている。

3.1.3 新たな研究領域や研究の潮流の形成

①合成生物学への展開

⁸² 藤田誠「結晶スポンジ法がもたらした分子科学技術の革新」、化学と工業、73、10-12 (2020)

⁸³ Saito F, Schreiner PA, *Eur J Org Chem*, 6328-6339 (2020)

⁸⁴ 産総研計量標準報告 Vol.9, No.4, 403 (2018)

<https://unit.aist.go.jp/nmij/public/report/bulletin/Vol9/4/V9N4P399.pdf>

⁸⁵ 「革新的医療技術研究開発推進事業(産学官共同型)」(スタートアップ型)第2回ワークショップ開催のご案内 | 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (amed.go.jp)

https://www.amed.go.jp/news/event/20230630_sangakukan.html

⁸⁶ Lee S, et al, *Science*, 353, 808-811 (2016)

⁸⁷ Li Y, et al, *Nat Commun*, 10, 4477 (2019)

ゲノム解読の劇的な高速化を背景に、コンビナトリアル生合成の手法が新しい創薬技術として近年急速に発展している。この最新バイオ技術の律速段階は、解読ゲノム情報から見いだされた合成酵素の強制発現により生産された天然物の構造決定であった⁸²。結晶スポンジ法はわずかな量の試料でも短時間で構造決定ができるので、このバイオ技術の発展に大きく貢献すると期待される。

②生体内痕跡量未知化合物の同定とメタボロミクス・創薬研究への展開

生体内では DNA-タンパク質-低分子からなる極度の複雑さをもった分子認識と化学反応ネットワークにより生命現象が維持されている。無数の低分子(天然化合物)の大半は極微量で暗躍しており、従来の観測手段では 99%以上は見つかっていない可能性がある⁸⁸。

藤田は本研究開発課題期間中に 100 μm サイズの結晶スポンジで数 10 μg 量の試料の構造解析に成功していたが、新たにキャピラリー内で 10 μm 程度のマイクロ結晶スポンジを作製する技術(キャピラリー結晶スポンジ法：論文未発表)を開発し、極微小な結晶の構造解析に必要な MicroED⁸⁹との組合せで、分析感度を質量分析(MS)と同等以上のフェムトグラム(原理的にはアトグラム)量にまで下げること成功した(図 3-12)⁸⁵。



図 3-12 キャピラリー結晶スポンジ法の分析感度⁸⁵

低分子代謝物を網羅的に研究するメタボロミクスにおいて、解析手段として MS が用いられているが、MS 解析では既知化合物との照合はできるが新規化合物の構造を決定すること

⁸⁸ 藤田誠「自己組織化の化学-その歴史と未来展望-」、現代化学、2021 年 3 月、45-47

⁸⁹ 電子顕微鏡を用い、電子の回折(ED; electron diffraction)によって微小な結晶サンプルから構造情報を得る手法

はできない。一方、キャピラリー結晶スポンジ法では痕跡量未知化合物の構造解析まで可能であり、メタボロミクス研究の進展に貢献すると期待される。

また、創薬研究については、これまでの海洋や土壌微生物由来の天然物、および合成生物学的に創出された化合物に加えて、これまで検出されていなかったヒトの臓器から見つかる新規天然物の発見を通して、「新しい構造解析手法」×「新しい天然物供給」による「創薬研究への応用」に繋がることが期待できる(図 3-13)。

この研究の流れは、2023 年度に採択された AMED の革新的医療技術研究開発推進事業 (AIMGAIN) に引き継がれ、新たな創薬基盤技術の開発に取り組んでいる⁹⁰。生命活動から産出させる痕跡量活性物質は創薬標的の宝庫であり、これらの構造を正確に決定することは創薬にとって非常に重要である。この AMED の事業では、独自技術である結晶スポンジ法を中核に据え、産学が連携して研究成果を創薬基盤技術として展開し、低分子創薬のパラダイムシフトを引き起こすことを目指している。

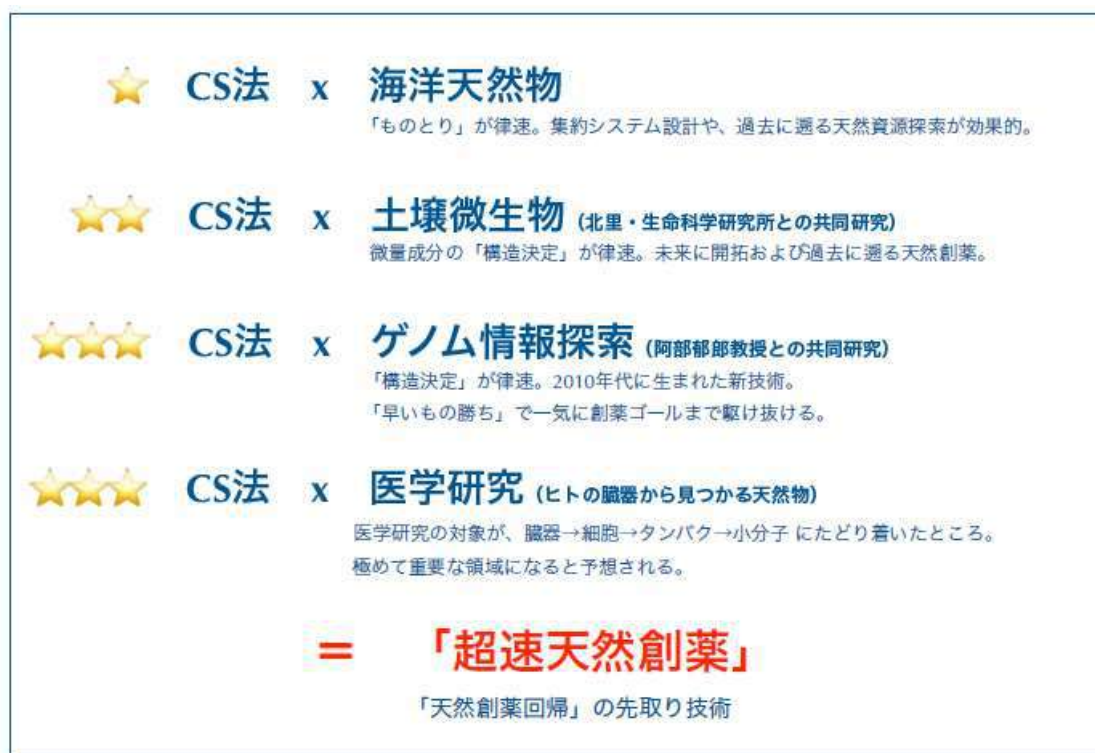


図 3-13 CS 法は天然創薬研究の強力なブースター⁸⁵

③タンパク質包接による構造・機能解析研究

M_nL_{2n} 球状錯体へのタンパク質包接による NMR 情報の取得⁷⁶は、非生体環境下でのタンパク質の構造解析を可能にするものであり、タンパク質の新しい分子構造解析技術の開発につながることが期待される。

⁹⁰ <https://www.amed.go.jp/program/list/18/03/002.html>

④分子構造解析技術の革新

オープンイノベーション拠点「FS CREATION」のオープンラボには、日本電子(株)、(株)リガク、(株)島津製作所が持ち込んだ最新の分析機器が設置されており、別会社の研究員も利用できるシステムとなっている。3社はそれぞれ得意の解析技術を持っているものの、分析できる物質の範囲に限りがあるのが実状であるが、オープンラボで同居することにより新たな分子構造解析技術の創出につながる可能性がある。実際、日本電子(株)の電子顕微鏡技術と(株)リガクのX線解析技術を組み合わせ、これまで不可能であった数百nm以下の小さな結晶でも構造が解析できるMicroED分析機器が共同で開発されている⁹¹。

3.1.4 国際共同研究

藤田は結晶スポンジ法のPOCに向けて海外の研究者との共同研究を進めた。有機合成研究においては、スクリプス研究所(米国)のP. S. Baran¹⁴やルビーラ・イ・ビルジーリ大学(スペイン)のE. Fernandez¹⁶、また、天然物化学分野ではロイヤルメルボルン工科大学(オーストラリア)のS. Urban^{21, 22, 23}との共同研究がある。MITのJ. -K. Wengとは生物学分野での活用例で多くの共同研究を実施した^{25, 27, 74, 75}。

3.1.5 受賞歴

藤田は本研究開発課題期間中にウルフ賞(2018年)を受賞したが、終了後の2019年に「パウル・カラー・ゴールドメダル」⁹²、「日本学士院賞」⁹³、2020年に「クラリベイト・アナ

⁹¹ 日本電子株式会社との電子線回折による微小単結晶構造解析(MicroED)プラットフォームに関する共同開発のお知らせ | Rigaku

<https://japan.rigaku.com/ja/press/enian5yue27ri-1200/1811058837#:~:text=%EF%BC%B8%E7%B7%9A%E3%82%84%E9%9B%BB%E5%AD%90%E7%B7%9A%E3%81%AB%E3%82%88%E3%82%8B%E5%9B%9E%E6%8A%98%E7%8F%BE%E8%B1%A1%E3%82%92%E5%88%A9%E7%94%A8%E3%81%99%E3%82%8B%E3%81%93%E3%81%A8%E3%81%AB%E3%82%88%E3%82%8A%E3%80%81%E5%A4%9A%E3%81%8F%E3%81%AE%E7%84%A1%E6%A9%9F%E6%9D%90%E6%96%99%E3%83%BB%E3%81%9F%E3%82%93%E3%81%B1%E3%81%8F%E8%B3%AA%E3%83%BB%E4%BD%8E%E5%88%86%E5%AD%90%E3%81%AA%E3%81%A9%E3%81%AE%E4%B8%89%E6%AC%A1%E5%85%83%E5%88%86%E5%AD%90%E6%A7%8B%E9%80%A0%E3%82%92%E5%8F%AF%E8%A6%96%E5%8C%96%E3%81%99%E3%82%8B%E3%81%93%E3%81%A8%E3%81%8C%E3%81%A7%E3%81%8D%E3%81%BE%E3%81%99%E3%80%82,%E8%BF%91%E5%B9%B4%E3%80%81%E5%BE%97%E3%82%89%E3%82%8C%E3%82%8B%E7%B5%90%E6%99%B6%E3%82%B5%E3%82%A4%E3%82%BA%E3%81%8C%E6%95%B0%E7%99%BE%E3%83%8A%E3%83%8E%E3%83%A1%E3%83%BC%E3%83%88%E3%83%AB%E4%BB%A5%E4%B8%8B%E3%81%AE%E6%A5%B5%E5%BE%AE%E5%B0%8F%E7%B5%90%E6%99%B6%E3%81%AE%E5%A0%B4%E5%90%88%E3%82%82%E3%81%82%E3%82%8A%E3%80%81%MicroED%E3%81%A8%E5%91%BC%E3%81%B0%E3%82%8C%E3%82%8B%E3%80%81%E9%9B%BB%E5%AD%90%E7%B7%9A%E5%9B%9E%E6%8A%98%E7%8F%BE%E8%B1%A1%E3%82%92%E7%94%A8%E3%81%84%E3%81%9F%E6%89%8B%E6%B3%95%E3%81%8C%E6%B3%A8%E7%9B%AE%E3%81%95%E3%82%8C%E3%81%A6%E3%81%84%E3%81%BE%E3%81%99%E3%80%82>

⁹² 39th Paul Karrer Lecture 2019

<https://www.chem.uzh.ch/en/events/special/KarrerLecture/ListOfRecipients/fujita.html>

⁹³ 日本学士院賞授賞の決定について

<https://www.japan-acad.go.jp/japanese/news/2019/031201.html#001>

リティクス引用栄誉賞」⁹⁴、「中日文化賞」⁹⁵、さらに 2023 年に「化学の家財団国際賞」⁹⁶ および「朝日賞」⁹⁷を受賞した。

3.1.6 科学技術への波及のまとめと展望

藤田は本研究開発課題終了後も結晶スポンジ法の改良研究を進めた。

結晶スポンジ法は、X 線結晶構造解析の「100 年問題」と言えるほどの難題であった結晶化を必要としない革新的な解析技術であり、気体や液体化合物の X 線構造解析をも可能とした。その結果、有機合成研究のみならず天然物化学・合成生物学分野の発展に貢献した。さらに、これまで存在が知られていなかった極微量の生体内生理活性物質の発見につながる可能性があり、医学分野への貢献が期待できる。

3.2 社会経済への波及と展望

3.2.1 産業界への波及効果

結晶スポンジ法は、低分子化合物の構造決定を必要とするすべての産業分野への展開が期待されるが、下記の分野での取組が進行している。

①分析装置産業

分子構造解析を行うとき、核磁気共鳴装置(NMR)、X 線解析装置(XRD)、質量分析計(MS)という分析装置が欠かせないが、これらの異なるメーカーの装置から得られたデータを研究者の側で統合して解析する必要があった。オープンイノベーション拠点「FS CREATION」に国内 3 大分析装置メーカーが集結したことにより、装置メーカーの方で統合的に構造解析における解決策を提案し、さらに困難な課題にはアカデミアも加わってワンストップで取り組めるシステムが世界で初めて整備された(図 3-14)。今後、装置メーカー間の協業によって、結晶スポンジ法を含めた分子構造解析に関する新しい分析装置の開発につながる事が期待される。

⁹⁴ 藤田 誠 卓越教授 クラリベイト・アナリティクス引用栄誉賞受賞 ならびに社会連携講座設立、東大基金設置 https://fs.hubspotusercontent00.net/hubfs/20511701/press-release/2020/setnws_202009241434130010896653_900712.pdf

⁹⁵ https://www.chunichi.co.jp/info/c_culture_award/winner_list

⁹⁶ 藤田 誠 卓越教授が「化学の家財団国際賞」を受賞されました | トピックス | UTokyo-Eng (u-tokyo.ac.jp) https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0104_00936.html

⁹⁷ 2022 年度朝日賞 4 氏に決定 <https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000001420.000009214.html>

アカデミアと国内3大分析装置メーカーが三井リンクラボに集結し、ワンストップで様々な技術を提供する世界唯一の統合分子構造解析ラボを実現。

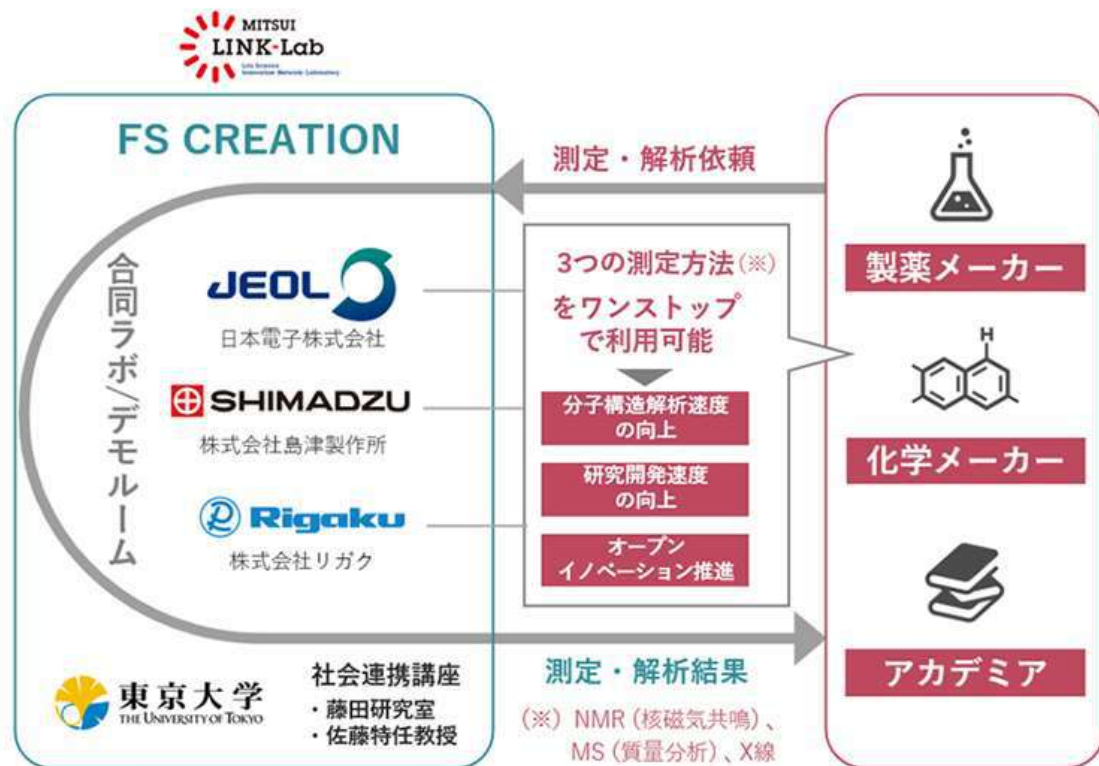


図 3-14 分子構造解析拠点としての「FS CREATION」³⁹

②食品・飲料産業

藤田らは公開シンポジウム「分子構造解析が拓く新学術と食品関連産業」(2023 年 5 月 23 日)を開催し、その開催概要で「分子構造解析がもたらす新学術は、食品中に含まれる、味や香り、食感に関わる成分を分子構造の観点から捉え直すことで、食品の持つ新たな可能性を引き出すことができ、今後ますます重要になってくると考えている。食品関連産業と連携し、高品質な健康食品の開発や、製品の改良・改善、資源の効率的な利用など、持続可能な社会を実現するための貢献が期待される。」と述べている⁵⁴。すでに、キリンホールディングス(株)は、結晶スポンジ法を用いてホップ成分を精密に分析することにより新規な健康飲料を商品化することに成功しており⁵⁸、これまで未知であった呈味成分や香気成分の発見を通して結晶スポンジ法が食品関連産業に貢献することが期待される。

③医療分野

結晶スポンジ法の分析感度は、MicroED との組合せでフェムト(原理的にはアト)グラム量まで下がっており(図 3-12 参照)、従来の分析法では検出されていなかった生体内低分子化合物の解析が可能なレベルに達している。正常組織と病変組織とで異なった局在を示す

痕跡量の新規低分子化合物は、新たなアゴニストあるいはアンタゴニストとしての機能を持つ可能性があり、これらの発見を通して結晶スポンジ法が医療の進展に貢献することが期待される⁹⁸。また、これまでの海洋や土壌微生物由来の天然物、および合成生物学的に創出された化合物に加えて、これまで検出されていなかったヒトの臓器から見つかる新規天然物の発見は創薬開発につながるものである(図 3-13 参照)。

3.2.2 スタートアップ企業立ち上げに向けた取組み

AMED は「革新的医療技術研究開発推進事業(産学官共同型)」を 2022 年度から開始しているが、医療分野で革新的な研究開発を実施するためには、スタートアップを含め様々な強みを持ったプレイヤーによるエコシステムの形成が重要であるとして、新たにスタートアップの参画を主眼としたスタートアップ型事業を 2024 年度から実施するとしている⁸⁵。

藤田は、AMED「革新的医療技術研究開発推進事業(産学官共同型)」(スタートアップ型)第 2 回ワークショップ(2023 年 6 月 30 日開催)⁸⁵で講演し、社会連携講座「統合分子構造解析講座」が協業・起業プラットフォーム構築に向けて「目指す仕組みづくり」を発表した。

本講座の仕組みとして、協業・起業プラットフォームの「二階建て」構造を目指しており、1F は共通基盤技術の開発(知財は東京大学、参画企業には研究成果を優先公開)を目的とし、2F は個別の参画企業との共同研究、あるいは VC・投資家からの投資による起業活動を目的としている(図 3-15)。

さらに、第Ⅲ期の社会連携講座(2023 年 11 月以後)では、a)創薬を最終目標とはするが、より現実性の高い健康食品素材や味覚調節物質などの探索・開発研究を目指す、b)Ⅰ期・Ⅱ期の社会連携講座では参画各社それぞれの未同定物質の構造解析が主眼であったが、Ⅲ期では分析技術だけではなく商品開発に展開できる連携に取り組む、c)現在進めているスタートアップ企業の立ち上げを実現する、ことで結晶スポンジ法の社会実装を進める予定である。なお、オープンイノベーション拠点「FS CREATION」に設置された「将来拡張検討スペース」(図 2-1)は、個別の参画企業との共同研究や VC・投資家からの投資による起業活動に使用される。

⁹⁸ オープンイノベーション拠点「FS CREATION」が位置する柏の葉は、国立がん研究センターや東京大学、千葉大学などの医療関連研究施設が多数立地しており、藤田は医学研究者との共同研究を開始しているとコメントしている。

協業・起業プラットフォームの「二階建て」構造



図 3-15 目指す仕組みづくり⁸⁵

3.2.3 社会への貢献

藤田らは高校生を対象とした科学教育に取り組んだ。佐藤宗太は、スーパーサイエンスハイスクール (SSH) 指定校でもある県立宮崎西高校で、柏の葉スマートシティでの産学連携イノベーションを紹介する出張講義や、都立武蔵高校で出張模擬授業「基礎化学から直接うまれる新産業」を行なった⁹⁹。また、県立宮崎西高校の1～2年生を対象に、柏の葉スマートシティ「FS CREATION」におけるサイエンスイノベーションを紹介する体験型サマースクールを開催した¹⁰⁰。

3.2.4 社会経済への波及のまとめと展望

結晶スポンジ法は低分子化合物の構造決定を必要とするすべての産業で有効であるが、特に分析装置産業や食品・飲料産業、さらには医療分野での展開が期待される。

藤田は、共通基盤技術の開発(知財は東京大学、参画企業には研究成果を優先公開)を目的とする1F部分と、個別の参画企業との共同研究、あるいはVC・投資家からの投資による起業活動を目的とする2F部分からなる、協業・起業プラットフォームの「二階建て」構造を目指している。

以上

⁹⁹ 2022/11/16 佐藤宗太特任教授が東京都立武蔵高等学校で出張模擬授業「基礎化学から直接うまれる新産業」を行いました。 <https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/news/page/7/>

¹⁰⁰ 2023/08/25 科学新聞に記事掲載！宮崎西高校の生徒さんたちを迎えた体験型サマースクール、島津製作所・日本電子・リガクとの産学連携についてです。 <https://satolab.t.u-tokyo.ac.jp/news/page/3/>