

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名: 自己組織化有限ナノ界面の化学

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者

藤田 誠(東京大学大学院工学系研究科 教授)

主たる共同研究者

加藤 晃一(自然科学研究機構分子科学研究所岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授)

(平成 19 年 10 月～)

加藤 立久(京都大学高等教育研究開発推進機構 教授) (平成 19 年 10 月～)

3. 研究実施概要

研究代表者は世界に先駆けて、配位結合を活用した自己組織化により、さまざまな構造の巨大中空構造体の自在構築を達成してきた。この独自技術に立脚して、本研究では、自己組織化により定量的に生成するナノメートルスケール中空錯体の表面および内面を“一義構造の有限ナノ界面”と捉え、明瞭な構造を持った巨大分子上で有限系の表面化学と内面化学を展開した。

まず、錯体の合成では、球状をなす中空錯体と、正八面体型錯体が無限に3次元配列したネットワーク錯体結晶の合成法を新たに開発した。球状錯体では、多座配位子の配位角度や、配位子が有する角度や長さ、金属イオンの配位角度に応じた曲率で錯体ネットワークが球状に閉じるように、配位部位の柔軟性も考慮して精密な設計を行った。結果として、多座配位子としてはチオフェン環やピロール環、金属種としてはパラジウムイオンを多用した。6個の金属イオンと12個の配位子 (M_6L_{12}) からなる正八面体構造からスタートし、世界最多といえる構成成分数 $M_{24}L_{48}$ からなる直径 7 nm の巨大な錯体の合成に成功した。さらに、球状構造が二重になったものや、球状の一部が可逆的に組替わって構造が変化する錯体など、種々の新規な中空錯体を、あくまで一義構造を堅持して合成した。また、これらの錯体が、共有結合で構築された分子に匹敵するほどの安定性を有することを配位子交換反応の速度から確認した。一方、配位不飽和の3座配位子を用いた M_6L_4 の正八面体型錯体をネットワーク化させることで、 M_6L_4 ユニットが3次的に架橋・連結し、ユニット間にナノの疎水性空間を有する単結晶(結晶スポンジ)を得ることに成功した。

既に開発していた中空三角柱型錯体も含め、それぞれの錯体の作り出す独特なナノ界面やナノ空間を駆使して、特異な構造誘起や特異物性の発現、さらには、他の手法では進行しない特異な化学反応を開発した。目的に応じて、内外面を選択的に化学修飾し、溶液および結晶状態を使い分けた。主な結果は以下のとおりである。

親水性糖鎖を配位子に導入することで組み上げる錯体内面を親水性環境とした球状錯体内に、タンパク質(ユビキチン)を温和な条件で包みこむことに成功した。また、生体由来の生理活性糖鎖や1~3塩基長のDNAで錯体表面を被うことでクラスターとし、これを擬似生体として機能の解明に用いるという新手法を示した他、ペプチドアプタマーで表面修飾した球状錯体による無機基板の認識など、生命科学への展開のための基盤技術を様々な形で提示した。一方、内面の糖鎖の水酸基を触媒としてゾルゲル反応を起こさせることで単分散の粒径を持つナノスケールのシリカゲルを得た。また、錯体表面にシリカ殻を合成した後、焼成、還元することにより、錯体の架橋点となっていた金属からなるナノクラスターを得るなど特徴を持つ無機物合成法にも展開した。

中空三角柱型錯体や M_6L_{12} 正八面体型錯体の内面およびナノ空間の利用では、芳香族アルデヒドの縮合反応、Diels-Alder 反応、シクロファン合成などで、溶液中では起こり難い基質の部位での化学反応を実現した。さらに、生体環境外では不安定な1~3塩基長の短鎖DNAの安定化、ルテニウム2核錯体のシス体の保持、光安定化のほか、精密集積された遷移金属イオンに由来するスピン物性を詳細に検討し、本手法でのみ誘起できる世界初のスピン物性を明らかにした。

3次元ネットワーク結晶の利用としては、その空間に最大35重量%のフラーレンが取り込まれた。また、結晶空間でアルデヒドとアミノ基の反応を行なわせ、不安定な中間体であるヘミアミナルを単結晶X線構造解析で捉えた。さらに、この研究は、空間に浸透した有機化合物をX線単結晶構造解析にか

けることができ、その際、サンプル量として $\mu\text{g} \sim \text{ng}$ という超微量でも測定が可能であるという構造化学の観点からも極めて汎用性に富んだ分析手法の開発につながった。これら、結晶ナノ空間、内面による物質吸蔵、化学反応場としての新規で多様な可能性を提供した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究課題は、小分子を素材として自己組織化の原理に基づき構成される錯体超分子の内外面・空間に関わる化学を追究したものであるが、特有の界面・空間に規定される極めて多面的な現象とその特徴を利用した様々な応用を明らかにし、当初の目標をはるかに越える成果を上げた。その成果を挙げればきりが無いが、特に、巨大球状錯体にタンパク質を閉じ込めての X 線構造解析や、錯体ユニットのつながった3次元結晶に生まれるナノ界面・空間を利用した“ナノグラム結晶構造解析”は、この錯体超分子の最大の特徴である一義構造の賜物であり、これまで結晶化が困難であった難結晶性低分子やタンパク質などの巨大分子の構造決定に大きな進歩をもたらす可能性が大である。研究代表者の明確な研究戦略、豊富な有機化学に関する知識、さらに強いリーダーシップの下でチーム内外との分野を超えた共同研究も適宜実施された。タンパク質の包接は、バイオを専門とする共同研究者、領域外の分析研究者との共同によるもので、異分野協同の代表的な成功例といえる。一方、計算科学の研究者との共同は、反応機構と界面の役割の解明のためにもっと初期から行われてもよかつたかのではなかとと思われる。

成果発表では、原著論文が計 118 報であるが、Nature 系 7 報 Science 誌 1 報を始め、有力誌への掲載が多く、世界的にも十分に認められていることが伺える。また、国際会議を2回開催、うち1回は本領域のセッションを設定するなど国際的な交流、および、JSTからのプレス発表の7件が示す通り、社会へのアピールも適切、積極的に行われた。特許は国内 9 件、海外 3 件の出願があり、特に、ナノグラム結晶構造解析に関する出願は実用性が大いに期待される。一方、成果には多様な発見が含まれており、今後、錯体の基本的特許をベースとして応用面で幅広く知財化されていくことが望まれる。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

錯体の超分子が作り出す内面と外面を有限のナノ界面として、そこに発現する様々な化学現象の発見、解析とその利用により界面の化学に新しい視点を提示した。本戦略目標への貢献大である。CREST期間中の数多くの受賞もこれを物語っている。これらの基礎的知見を社会的インパクトのある応用へとつなげていくのは今後の課題であるが、ナノグラム結晶構造解析やタンパク質包接による構造解析など一義構造に基づく精密さを武器として、とくに生化学や医療分野への応用につながる芽が出つつある。これに向けては、より大きな分子の包接や水中での自在な包接などが残された課題であろう。

CREST期間中、3名の助教が准教授等に昇進するなどメンバーの昇進も適切に進められた。また、学生メンバーが学内論文発表を含む講演で数多く表彰されているのが特筆される。指導・育成が充実していたと推察される

4-3. 総合的評価

有限ナノ界面という一つの分野を切り開き、化学反応への理解や構造解析に大きく資する貢献をしたことを高く評価したい。成果は、例えばナノ界面に関する教科書で、有限ナノ界面という視点での1章をなすに十分に値するものである。中間評価の段階で出された、従来路線からの飛躍や異分野との共同の必要性などの指摘を完璧に取り入れ、柔軟に軌道修正がなされた結果といえる。

CREST期間に発揮された明確なポリシーと斬新な着想を維持すれば、応用面においても大きな展開が図られるものと期待する。