



構造解析、100年ぶりの革新

「結晶スポンジ」で分子構造解析のボトルネックを解消

私たちの生活は、新しい物質の誕生で便利になってきた。未知の化合物が本当に「新しい物質」かどうかは、分子構造を調べて特定する。構造を推定する分析法は幾つも開発されているが、簡単かつ完璧な手法はない。一番信頼性が高いX線回折法では、これまではきれいな単結晶づくりに苦労していたが、結晶化の手間がかからず、かつ極微量でも簡単に解析ができる「結晶スポンジ法」を東京大学の藤田誠教授らのグループが開発した。結晶学100周年（下コラム）の節目に急浮上した画期的な結晶スポンジ法の特長、開発経緯と今後の展望を聞いた。



カゴの中の分子

「いまでこそ分野融合的な『自己組織化※』が研究室の看板ですが、もともとは有機合成という分野にどっぷりつかっていました」と藤田さんは言う。若いころ、相模中央化学研究所時代に無機材料を扱う部門の手伝いをしたことが、今の仕事につながる発想の広がりをもたらした。有機合成は、炭素、水素、酸素、窒素など、限られた種類の元素で構成される分子を、

さまざまな試薬を混ぜてつくり出す。プラスチックや生物を形づくる脂質、たんぱく質なども有機物だ。一方、金属やセラミックスなどの無機材料は、関わる元素の種類が多岐にわたる。つくり方も有機合成とは別世界に近い。

「異分野に飛び込んで、ゼロから勉強して成果を出すのは難しいのですが、そこに違う見方を持ち込んだり、ヒントをもらったりするのは良い取り組み方。スポーツ漫画でも、主人公が違う競技に学んで成長の突破口にするでしょう。視野を広げると、一点集中型の人には見えないこ

藤田 誠

ふじた・まこと

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻教授

1980年、千葉大学工学部卒業。82年、同大学大学院工学研究科修士課程修了。博士（工学）。同年、相模中央化学研究所に研究員として入所。88年より千葉大学工学部助手、94年、同助教授、97年、分子科学研究所助教授、99年、名古屋大学大学院工学研究科教授。02年から現職。

※自己組織化

分子が自発的に集まって構造（と機能）を生み出す現象。藤田さんは低分子が金属イオンと引き合うと自然に集まり規則性の高い構造に落ち着く現象に着目した自己組織化の第一人者。

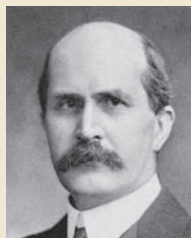
世界結晶年が祝う結晶学の100年

ドイツの物理学者マックス・フォン・ラウエ博士は1914年、ノーベル物理学賞に輝いた。結晶によりX線の回折現象が起こることを発見し、X線が電磁波の一種であることを証明した功績が受賞に結びついた。翌1915年には、イギリスのブラッグ親子が、食塩の結晶をX線回折で解析することで、結晶が規則正しく並んだ原子でできていることを明らかにしてノーベル物理学賞を受賞。近代結晶学の幕開けに位置づけられている博士らの業績を記念して、国際連合は受賞から100年目にあたる2014年を世界結晶年に制定した。

日本における近代結晶学も100年の歴史を遡ることができる。東京帝国大学の寺田寅彦博士はX線結晶回折の実験をもとに手紙（短い論文）を1913年に英国科学雑誌『Nature』に載せている。弟子の西川正治博士は天然繊維や鉱物のX線回折に取り組み、日本結晶学会の初代会長を務めた。北海道大学では中谷宇吉郎博士が天然雪の結晶を分類する一連の研究の後、1936年には世界で初めて人工の雪をつくり出した。その日本から、藤田さんの結晶スポンジが新しい世紀を切り開こうとしている。



マックス・フォン・ラウエ



ヘンリー・ブラッグ（父）



ローレンス・ブラッグ（子）



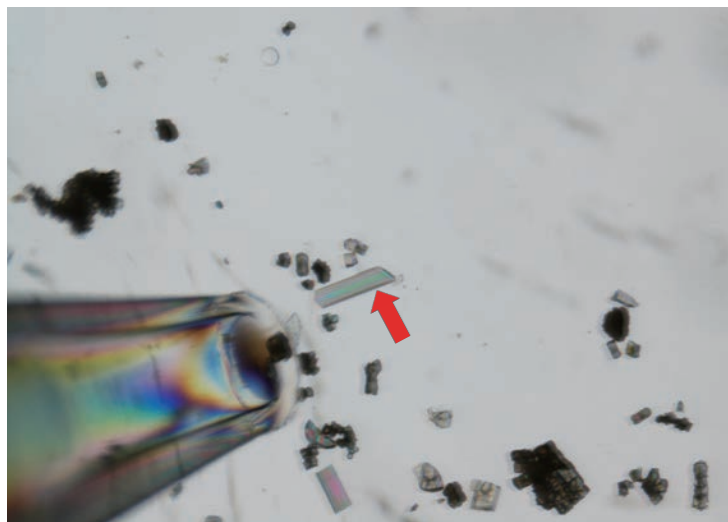
寺田寅彦



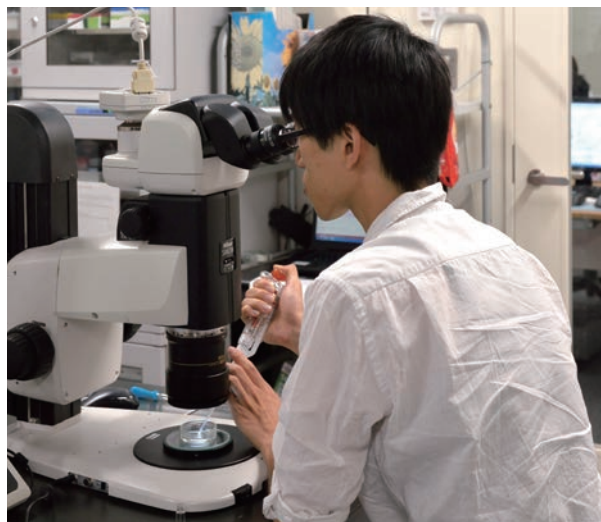
西川正治



中谷宇吉郎



できあがった結晶スポンジの大きさは0.1ミリほど。髪の毛の幅くらい小ささだ。溶媒の中から、うまくできたもの（矢印の先）を1つだけピペットを使って吸い出す。



研究室でスタッフが結晶スポンジの選別（左の写真の作業）をしているところ。慣れた手つきで周辺の結晶を吹き飛ばし、本命をとらえる。顕微鏡を見ながらの細かい作業は、熟練と手先の器用さ、根気強さが求められる。

とが見えてくるのです」。

複数の分子がひとりでに大きな物質に組み上がる現象がボツボツと見つかって、世界中が取り組み始めたころだった。有機分子と金属イオンを混ぜることで、金属イオンの存在を引き金に今までにない構造が自然に組み上がる「自己組織化」を発見した。「そんな合成法は、有機の人にも、無機の人にも思いつけないでしょう」と断言する。

そのうち、カゴのように中に空間がある構造をつくり出して、中に別の分子を取り込めるようになった。カゴは、ばらばらに溶かすこともできるし、たくさん連結して固体の結晶格子をつくることもできた。溶液なら核磁気共鳴法（NMR）や赤外線分光法（IR）などの分光学的な分析ができる。結晶はX線回折法に使える。分子そのものを顕微鏡などで、直接見ることは困難なので、さまざまな解析法が使えるのは大きな強みだ。カゴの中の空間の構造・性質は同じで、溶液の中にバラバラに分散した状態でも、規則的に並んで結晶になった状態でも、カゴの中では同じ現象が起こることから、狭い空間内での化学反応をテーマに次々と研究を展開した。「一戸建ての平屋と、それと1軒ずつの間取りがまったく同じマンションみたいなもの。中にいる分子は違いに気がつかず、同じように振る舞います。溶液化学と固体化学を一緒に扱えるようになって便利だなと思いました。でも、それが

本当に役に立つことがわかったのは、しばらく後のことでした」。

単結晶づくりがボトルネック

分光分析は、物質が吸収、放出する電磁波を測定して、その性質を調べる方法だ。NMRやIRでは、どんな元素が隣り合っているか、また化学的に単結合なのか二重結合なのかが、吸収・放出される波長からわかる。これらの情報と、元素分析や質量分析で調べた組成式を手に、目に見えない分子の構造をパズルを解くように推定していく。測定自体は簡単だが、専門家でも読み間違えることがある。

物質の構造を決定する最も有力な手段がX線回折法だ。対象となる物質に当てたX線がどのような方向に強く散乱（回折）するかを記録することで、原子の位置を正確に割り出すことができる（p.6、7上図）。まるで写真に撮ったように、立体的な分子を描き出せるので、その物質がどのような構造なのか誰でもすぐにわかる。X線を使った構造解析法は、約100年前に発見されて以来、分子の構造を厳密に議論するためにはなくてはならない重要な分析手法となっていた。

万能に思えるX線での構造解析だが、とても大きな弱点がある。回折は規則的な構造にX線を当てることで起きるため、見たい分子の単結晶をつくらなければならないのだ。分子が同じ向きで規則正し

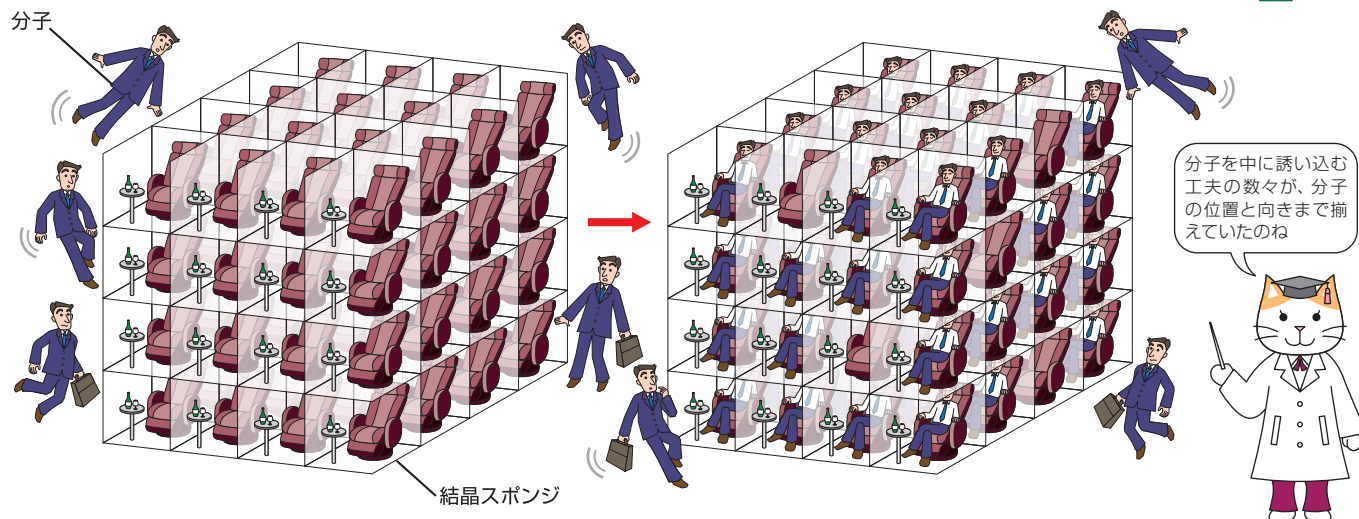
く並んでいるのが単結晶で、少しでも欠陥などがあったり、複数の結晶がずれてくっついていたりしても解析精度に響く。

有機化合物の単結晶をつくる作業は並大抵ではない。藤田さんは「分子の種類ごとにどんな条件で結晶になるかは千差万別で、決まった手順というものはありません。濃度や温度を変化させたり、溶媒を変えてみたりと、いろいろな試行錯誤を繰り返さなくてはなりません。結晶をつくるだけで1～2カ月の時間を費やすことは当たり前で、たんぱく質などの複雑な分子になると、何年もかかってそれでも成功しないということもあるのです」とその苦勞を明かす。

見えていたのは自分たちだけ？！

もし、苦勞して結晶をつくらなくてもX線構造解析ができれば——100年間、有機化合物を扱う誰もが夢見たことだ。藤田さんのグループは、その夢のような技術を現実のものにしようとしている。

きっかけとなったのは、同じように中空の物質を扱う他の研究者とのある日の会話だった。「どうしてX線回折でカゴの中の分子の構造を調べないのか」と聞いたたら、「そんなものは見えっこない」と言われた。その返答で、自分たちの格子状のカゴが特殊であることに気がついた。彼らのカゴにはない機能があったのだ。溶液中で狙った分子を取り込みやすいよう



結晶スポンジ法の原理のイメージ。「分子にとって居心地のよい空間」を積み重ねた結晶をつくり、測定したい化合物を流し込むことで、結晶化が難しい化合物でもすぐに周期配列をつくり出せる。

内部の電荷や酸性度を工夫して設計したカゴは、格子状にしても全てのカゴでキチンと同じ向きに分子を取り込むことができたのだ。

同じ間取りのワンルームがたくさん集まったマンションか、カプセルホテルを思い浮かべて欲しい。藤田さんのマンションは、どの部屋も同じ位置にふかふかのソファがある。すると誰でもそこで同じ姿勢でくつろいでしまう（上図）。そのため、染み込ませるだけで規則的に分子を並べられ、苦労して結晶をつくらなくても構造解析ができるようになる。他の研究者のカゴでは、ソファに当たる仕組みがないので、中の分子が思い思いの方向に向いてしまう。周期構造ができないため、単結晶のような回折像は得られない。

「とても簡単なことですが、簡単であるがゆえにこんなインパクトの大きな発見を見過ぎていました。それまでは、カゴの中の化学反応を連続写真のように構造解析したり、もっと手の込んだことをしていたのです」と藤田さんは笑った。

この格子状のカゴを使えば、単結晶をつくらなくてもX線構造解析できるようになる。さらには油状の化合物、液体化合物など、そもそも結晶をつくれなため構造解析ができなかった化合物にも対応できるようになると確信し、この物質を「結晶スポンジ」（p.4上写真）と名付けた。革新的な技法の原型にたどり着いた瞬間だった。

満を持しての発表

「結晶スポンジ法」は、孔が無数にある結晶に調べたい分子を溶かした溶液を染み込ませて周期配列をつくるもので、原理はとても単純だ。「どんな分子にも使えるか、という、例えば10種類の分子に試して、期待通りに周期配列をしてくれるのは1～2種ほどでした。これでは、『追試をしても上手くいかない』というマイナス評価が先行してしまう恐れがありました」と、藤田さんは慎重に検証を進めた。多くの分子は、用意していた「部屋」にたくさんは入らなかったり、向きがきれいに揃わなかったりしていた。

成功率が低くても、分析手法としては問題がある。当時、藤田研究室に助教として来たばかりの猪熊泰英さんとともに、手順を1つ1つ見直していった。「痕跡程度の量の物質の構造解析を追求してきた猪熊さんは、結晶スポンジの重要性をすぐに理解して、解析技術の専門家にはない熱心さで取り組んでくれました」。

「結晶スポンジの中に他の分子を入れようとすると、スポンジ自身にストレスがかかって割れてしまうことが多くありました。どうしたら割れずに孔の中に分子を入れることができるの

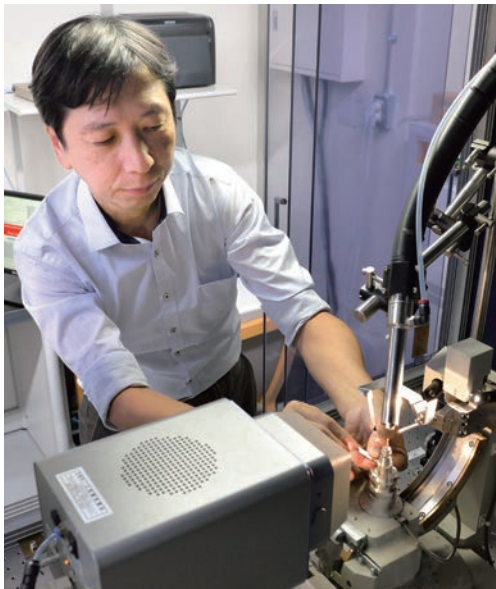
かを突き止めるのが大変でした」と猪熊さんは当時の様子を語る。

試行錯誤の末に、細長い結晶スポンジが適していることや、目的の分子が溶けにくい溶媒を使って、溶媒をゆっくり蒸発させながら染み込ませていく方法を見つけた。「“すき焼きの原理”と呼んでいます。煮込んでいく中でぐっと味が染み込むのがミソです」と藤田さんは例える。

結晶スポンジをつくった後には、孔のに残っている溶媒を、スポンジにくっつきにくい溶媒に置き換えることで、目的の分子が入りやすい環境を整える。「つくったままでは、部屋に工事現場のおじさんが居座っていた訳です」。さまざまな手法で結晶スポンジ法の精度を高めていき、構造式を見たら成否がわかる程度のノウ



保管庫でたくさんの結晶スポンジが出番を待っていた。1粒ずつ溶媒の入った小さな容器の底に沈めてある。



構造解析したい分子を染み込ませた結晶スポンジをX線回折装置にセットする藤田さん。

ハウを蓄積した。2013年3月、満を持して発表した結晶スポンジ法は、世界で絶賛の渦を巻き起こした。

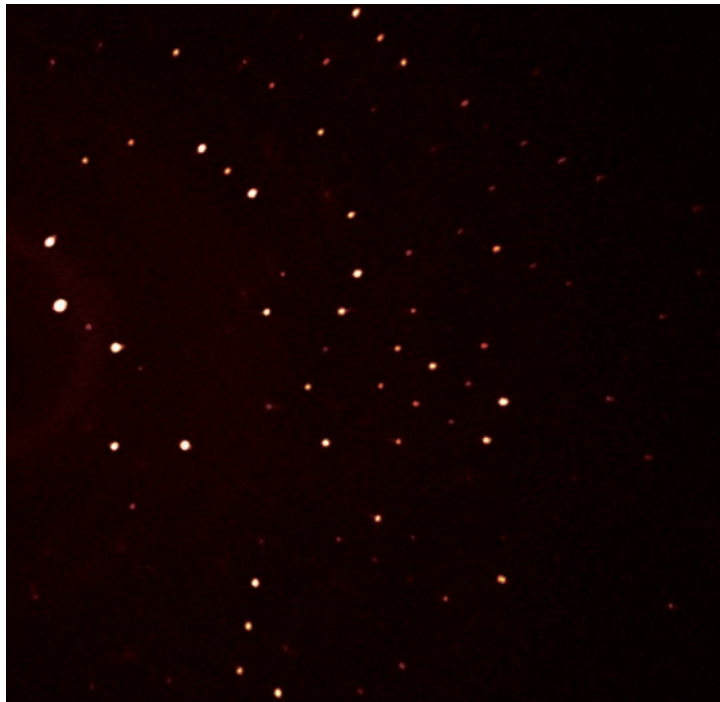
極微量でも 構造解析できる

結晶スポンジ法の利点は単結晶作成の手間を省けるだけではない。「実際に、この方法を開発してみて気付いたのですが、結晶スポンジ法の最大の利点は、これまでよりも少ない試料でX線構造解析ができるということです」と説明する。

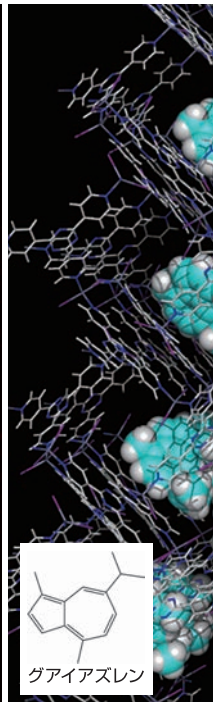
今までの方法では、まず、溶液から単結晶をつくり、その中から形の良いものなどを選んでX線で分析していく。そのため、最低でも10ミリグラムの量が必要だった。

しかし、結晶スポンジ法では、分子の入れ物になる結晶スポンジ自身が単結晶。結晶スポンジは大量につくることができるので、その中から形や大きさなどが適したものを選べる。最適の結晶スポンジに測定したい分子の溶液を染み込ませていくだけなので、今までの1万分の1にあたる1マイクログラム（100万分の1グラム）ほどあればX線構造解析ができるようになった。現在は、さらに進んで0.01マイクログラムほどでも解析が可能になっている。

「得られる量がもともと少ない天然物



実際のX線回折像の例。このようなイメージを角度を変えながら何百枚も測定し、解析することで初めて構造が得られる。試料準備が簡単になったとはいえ、測定から解析までそれなりに時間がかかる。「構造がわからない物質を片端から解析しては、と言われることもあります。でも、優先順位は必要ですね」。



質などでも、X線構造解析ができることを意味しています」。医薬品開発では、服用した薬がどのように体内で代謝（分解・反応）されていくかを把握する必要があるが、途中途中で得られる代謝物は少ない。単結晶をつくるために薬をたくさん飲ませて増やすような冒険はできない。代謝の主成分以外にも、さまざまに作用する副生成物がさらにごくわずかできて、それらの構造も特定しなければならない。農業や発酵食品などの安全性研究でも同様だ。「これまでは、量が少なすぎてなかなか構造解析ができなかったのです。副生成物の構造が簡単に分析できるようになれば、新薬の開発や申請期間の大幅スピードアップにつながります」と藤田さんは胸を張った。

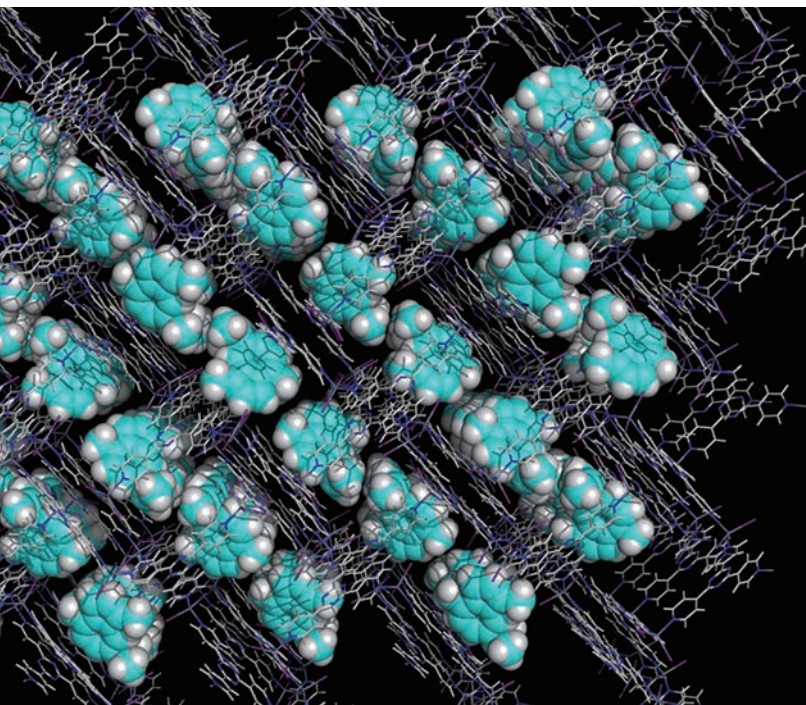
社会での幅広い活用に向けて

結晶スポンジ法は、基礎研究の成果を社会的・経済的な価値創造へとつなげていくJST ACCELの課題の1つに採択されている。プログラムマネージャー

(PM) に、総合化学メーカーのプロダクトマネージャーを務めた実績を持つ隅田敏雄さんを迎え、新しい分析手法として社会への浸透を進めていく。

「結晶スポンジ法は、医薬品や食料品などのメーカーはもとより、分析サービ





左の回折像を解析したもの。区別しやすいように網の目で表現されているのが結晶スポンジで、その中に化粧品の青系着色料や抗炎症薬などに利用される「グアイアズレン」の分子（白丸が水素原子、水色が炭素原子。左下が構造式）が規則正しく取り込まれているのがわかる。計算力の向上で、巨大な構造も実験室で簡単に解析できるようになった。

ス、機器メーカーなど、幅広い分野に展開できる力を持っています。まさにビジネスイノベーションの試金石で、可能性は特許ライセンスだけにとどまりません。実にたくさんのアイデアが生まれていて、うれしい悲鳴を上げています」と隅田さんは熱弁をふるう。現在、10社以上の企業と交渉をし、共同研究などの実現に向けて力を注いでいる。

結晶スポンジ法への注目度は高く、この12月には興味を持つ企業の担当者などを集めた研究会を開催できるまでになった。隅田さんは「この研究会を発展させて、3年後くらいにはビジネスコンソーシアム（共同事業体）を立ち上げ、技術の普及や利用者の個別課題の解決ができる仕組みをつくりたいですね」と意気込んでいる。

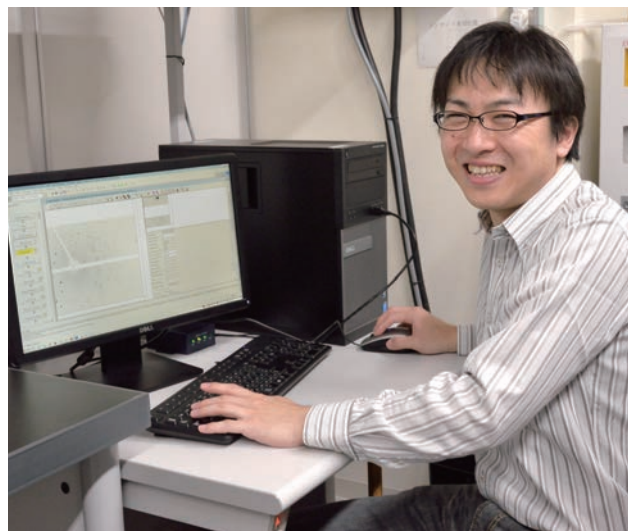
藤田さんたちが現在つくっている

る結晶スポンジは、使う分子のタイプに合わせて大きく2種類ある。この2種類で、有機分子全体の2～3割くらいには対応できていると推定している。まだ、すべての分子を分析できるわけではない。現在、ものが水と混ざりにくい分子の分析に向いていることを踏まえ、これからは親水性の分子向け、酸性の分子向けなど、さまざまな分子の性質に対応した結晶スポンジを開発し、分析できる分子のタイプを増やして、普通の研究室で誰でも手軽に使える既製の汎用キットをつくりたいと考える。

職人技も欠かせない

同時に、医薬品やその副生成物の分子のように、解析が1日早まるだけで大きな売り上げにつながる特殊用途に向けては、その特定の分子をつかまえることに特化した結晶スポンジを設計開発する事業や解析サービスの企業化も検討していく。汎用キットで解析できない分子に対しては、解析者の育成が課題となるからだ。

「秘伝のタレ」のような非公開情報は特になくて、細かなコツまですべてプロトコル（実験手順書）にまとめているのです



解析用の端末の前に座る猪熊さん。研究室スタッフのまとめ役でもある。

が、言葉ではなかなか伝わらないと感じます」と藤田さんは打ち明ける。技術を学びたい研究者から見学の求めがあれば、柔軟に受け入れている。顕微鏡の画面（p.4上写真）に写る100粒ほどの結晶スポンジから最適の1粒を選ぶのも、研究室のメンバーは迷いが無いが、見学者は回答に詰まる。主な観点だけでも結晶の大小、形状、ヒビの有無、と続く。

選定眼と操作技術が十分に磨かれるまでには、数カ月には必要だという。日々の試行錯誤や観察を通して、X線回折装置への理解も限りなく深まる。化学合成や分子認識（生体の酵素や受容体などが特定の分子と相互作用する現象）、錯体化学など、あらゆる分野の知識が求められるため、結晶スポンジの設計から検討が必要な難しい分子相手には、この道の職人を育てていくことが必要となってくるのは間違いない。

汎用型と特化型の両方に対応することで、大学や企業などの幅広いニーズに対応できる体制が整えられる。隅田さんは、「結晶スポンジ法は、これまでの神頼みだった単結晶づくりを迂回して、さまざまな製品の開発期間を短くできる技術で、広く社会に貢献できるものだと考えています。1日でも早く活用されるように、藤田先生をサポートしていきます」と力強く語った。

隅田 敏雄

すみだ・としお

JST戦略研究推進部ACCEL藤田プログラム
プログラムマネージャー

1970年、慶応義塾大学工学部卒業。同年、住友化学工業（現 住友化学）入社。2001年、同社理事支配人。04年、広栄化学工業取締役生産技術センター長、06年、同社常務取締役、研究開発本部長。10年、取締役専務執行役員。14年より現職。