


巨大化学空間学の創出：数億種類の未知化合物から有用化合物を選び出す学理の確立

| | | |
|--|--------|--|
|  | 領域代表者 | 北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授 長田 裕也（ながた ゆうや） 研究者番号: 60512762 |
| | 研究領域情報 | 領域番号：23B203 研究期間：2023年度～2025年度 キーワード：化学空間、化学情報学、理論化学、精密有機合成、自動合成 |

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

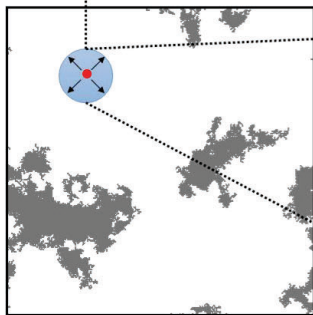
化学反応によって生み出された様々な化学物質は、医薬品や機能性材料として現代社会に不可欠な存在となっている。一方で、これまでに人類が手にした化学物質は元素の膨大な組み合わせ（巨大化学空間）のごく一部に過ぎず、未踏の領域を多く残している。分子量 500 以下に限っても、考えられる化合物の数は10の60乗を超えると考えられているが、これまでに人類が手にした化合物（例として、米国国立衛生研究所リポジトリに登録された化合物）は10の9乗オーダーであり、巨大な未踏化学空間を残している。一方で従来の有機合成化学的手法ではこのような巨大化学空間を直接取り扱うことは極めて困難であり、巨大な未踏化学空間に眠る有用化合物を見出すための新たな学理が求められている。

本提案は、理論化学・情報科学・有機合成化学・自動合成ロボット技術が渾然一体となって融合した「巨大分子空間学」の創成と応用を目指すものであり、数億種類の未知化合物を含む巨大化学空間に対して有用化合物を効率的に探索する新たな学理の確立を目的としている。本提案によって化学者が一度に扱うことのできる化合物数が飛躍的に増加し、創薬分野、材料化学分野を始めとする機能性分子を求める広範な学問分野において研究遂行方法に変革・転換をもたらすことが期待される。

本領域では、新奇分子骨格を起点とする数億種類の未知化合物を含む巨大化学空間に対して目的とする物性を有する化合物を効率的に探索する技術を確立し、実際に機能性分子を発見することでその技術の有用性を示すことを目標としている。本目的達成のため、4つのグループ（情報科学、理論化学、実験化学、ロボット）を組織し、各グループごとに目的達成に向けた研究目標を設定し、グループ間で緊密な連携によって課題を解決することで研究を推進する（図1）。

A01 情報科学

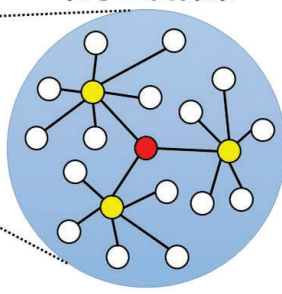
- 巨大化学空間の生成
- 情報科学による絞り込み



全化学空間

A02 理論化学

高速化された
計算手法を利用した
化学空間探索



未踏化学空間の探索

A03 実験化学

- 鍵ノードとなる基本骨格の提案
- 候補化合物の合成ルート確立

A04 ロボット

- 自動合成／自動分析
- 自律制御による化学空間探索

図1 本領域における研究計画

●具体的な研究モチーフ

本領域での研究は、理論化学・情報科学・有機合成化学・自動合成ロボットを互いに緊密に連携させることで、数億種類の未知化合物からなる巨大化学空間から有用化合物を見出すための学理の確立を目指している。具体的な研究モチーフとして、キノリン環を基本骨格とした環状オリゴキノリン類に着目している。実験化学グループを統括する熊谷直哉博士は新反応開発・新材料開発のエキスパートであり、3つのキノリン骨格を環状に連結した新奇分子モチーフ「トリキノリン」の開発に成功し、その光物性についても報告している（図2中央）。トリキノリンについては、極めて単純な構造ながらその誘導体・類縁体は全くの未踏分子であり、「巨大化学空間」を紐解くための足がかりとして有用であると考えられる。本モチーフに対して、情報科学・理論化学及びロボット合成における先端技術を開発・統合し、「巨大化学空間学」の確立を目指す。

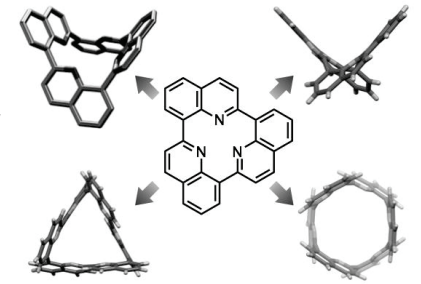


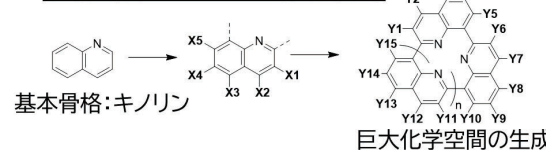
図2 トリキノリン（中央）の構造と本研究領域における構造展開

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●「巨大化学空間学」の確立

本領域研究では「巨大化学空間学」の概念の立証のため、初期検討としてキノリン環を基本骨格とし、光物性に着目して化学空間を探索する計画だが、設定する基本骨格と目的とする物性を変更することで様々な学術分野に応用することができる（図3）。一例として、種々の複素環骨格や多環式芳香環等を基本骨格として設定し、物性として疎水性／親水性や特定タンパク質への親和性を取ることで、生化学プローブ分子の開発や創薬への応用が可能であると考えており、本概念は広い分野への展開が期待できる。

➢ 本研究領域のターゲット（初期検討）



- 光物性
- 光触媒特性
- ホスト-ゲスト相互作用に基づいた化学空間探索

➢ 他の研究分野への展開・一般化



図3 「巨大化学空間学」の他の研究分野への展開の例

●融合研究の促進と新分野の立ち上げ

また様々な研究分野において、これまでに用いられてきた化合物群に対して「化学空間」という面から見直し、各研究分野における化学空間を比較することで研究分野間の類似度を定量的に評価することができる（図9）。これを利用して共通の化学空間を有する研究分野を見出すことで融合研究の推進を行うことや、比較的類似した研究分野間を繋ぐ新たな研究分野の立ち上げ等、融合領域の形成・創出を期待することができる。

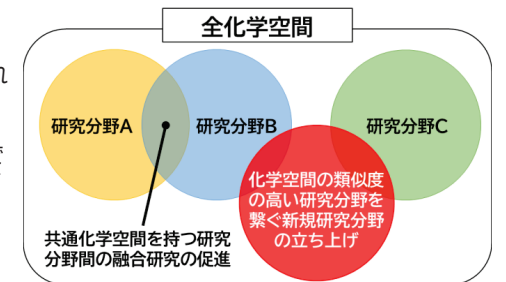


図4 化学空間の観点から研究分野を分析し、融合研究を促進し、新規研究分野を立ち上げる