

フェムトからピコグラム量の極微量代謝物構造解析法の開発

研究代表者	分子科学研究所・特別研究部門・卓越教授
	藤田 誠（ふじた まこと） 研究者番号：90209065
研究課題情報	課題番号：24H00054 研究期間：2024年度～2028年度 キーワード：分子構造解析、結晶スポンジ法、自己集合、代謝物

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

本研究では、フェムトからピコグラム量の化合物の構造解析を可能とする技術であるマイクロ結晶スポンジ法（MicroCS法）の開発を目指す。最先端の生命科学研究では、重要な生理活性を持っていないが、生体内に極微量しか存在しないために、構造を知ることができない化合物が数多く存在する。本研究では、フェムトからピコグラム量の極微量物質（とりわけ代謝化合物）の構造解析を可能とするMicroCS法を開発する。生命科学研究や創薬研究のパラダイムシフトを狙う。

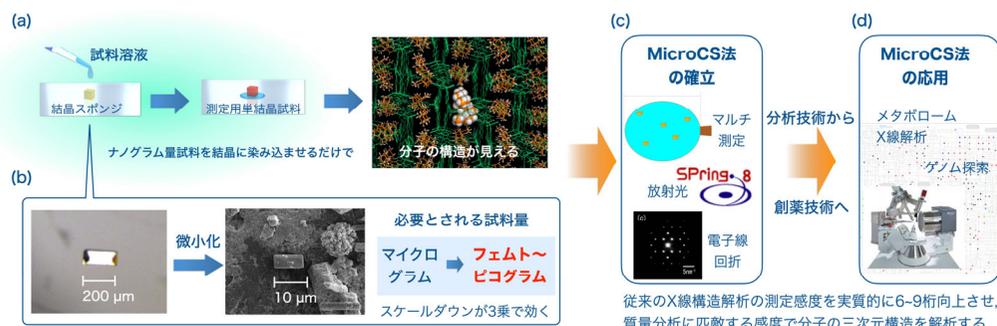


図1. 本研究の概要：(a) 結晶化不要のX線構造解析法「結晶スポンジ法(CS法)」；(b) (c) 本研究の着想：微小化によりCS法の感度を6~9桁向上させたMicroCS法を開発する；(d) MicroCS法の応用

●研究の背景：分子の構造を知ることが、分子が関与するあらゆる自然科学研究における最も重要で欠かすことのできない基本工程である。歴史が証明するとおり、新しい分子構造解析技術の登場は過去に幾度となく自然科学研究のブレークスルーを引き起こしてきた。分子構造解析のなかでも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。しかし、X線構造解析には「試料の結晶化」というどうしても避けて通れない測定上の大きな壁があり、この障壁が研究者を悩ませ続けてきた。結晶化の壁は、X線結晶構造解析の100年問題と言える難題である。

2013年に研究代表者のグループは、試料の結晶化を必要としないX線構造解析手法「結晶スポンジ法（CS法）」を発表した(M. Fujita et al., *Nature* **2013**, 495, 461)。細孔性金属錯体が有する「周期配列を持った空間」を鋳型に、後から吸蔵した有機分子の周期配列を作り出すことができる。この原理を単結晶X線構造解析に応用することでCS法が誕生した（図1a）。CS法は、有機化学、天然物化学、生化学等の学術分野はもとより、製薬、食品、香料などの産業界分野においても、汎用の分子構造解析手法として拡がりを見せている。

●研究の目的：CS法では、通常ミリグラム量の試料を要する単結晶作成の工程が不要となるため、測定に必要な試料の量を、装置の測定限界に迫るマイクログラムオーダーにまで下げることができる。すなわち、CS法は「結晶化不要」という特徴に加え「微量測定可能」という大きな特徴を兼ね備えている。本研究では、CS法の後者の特徴に着目し、~10 μm程度の極微小CS結晶の活用と、高感度電磁波回折手法（放射光X線マルチ測定や電子線回折）を組み合わせることで、フェムトからピコグラム領域で分子構造を解析できるマイクロCS法（MicroCS法）を開発する（図1b,c）。このことにより、従来のX線構造解析の測定感度を実質的に6~9桁向上させ、質量分析に匹敵する感度で分子の三次元構造を解析できる画期的な分子構造解析技術を確立する。更に、MicroCS法が、極微量未知化合物の構造解析をボトルネックに抱える様々な研究（特に創薬研究）の強力なブースターとなることを立証する。例えば、極微量代謝物（創薬候補化合物群）の構造を、迅速かつ戦略的/網羅的に解析する。また、医学研究の最先端で、これまで質量分析のみに依存してきたメタボローム解析をX線構造解析に直結させる（図1d：メタボロームX線解析）。創薬を含む様々な生命科学研究の画期的な基盤技術を創出する。

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

●マイクロ結晶スポンジ法（MicroCS法）の開発：スケールダウンの効果が3乗で効く体積の効果により、CS法で用いるCS結晶の微小化をはかり、解析に必要とされる試料の重量をフェムトからピコグラム領域まで減少させる。キャピラリー操作や分注機と96プレートの活用などにより微小な結晶を操作することの技術的障壁をさげることで、フェムトからピコグラム領域のMicroCS法は実現できると考えている。

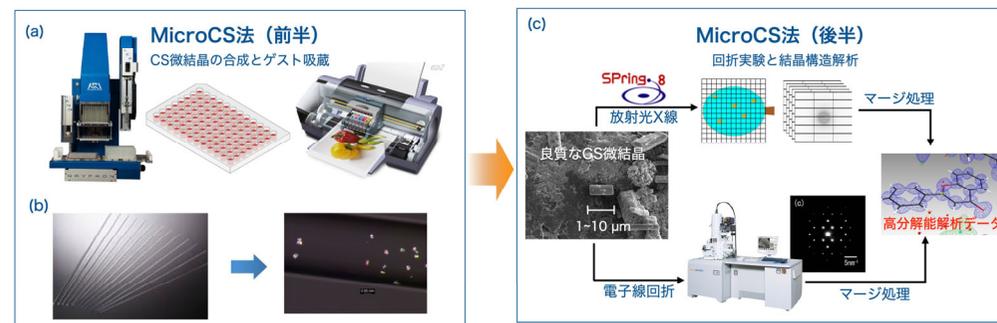


図2 MicroCS法の開発：(a) 分注機、96プレート、インクジェットプリンタ等の装置やデバイス、および、(b) キャピラリー空間を利用して微結晶CSの合成、溶媒置換、ゲスト吸蔵の工程をマイクロスケール化する。(c) 放射光X線や電子線を用いた回折実験、およびマージ処理等の解析手法を用い、高分解能の解析結果に導く。

●微量生理活性成分の入手と構造解析：ライフサイエンス研究の最先端では、しばしば極微量未知化合物の構造解析が律速となり、その展開が阻まれている。そのような最先端分野として、ゲノム情報探索研究、メタボローム解析研究、および土壌微生物研究に着目する。これらの分野の研究者との共同研究を積極的に展開し、痕跡量で作用する重要活性化合物の構造を突き止める。