

The Crystalline Sponge Method: Application to Natural Product Chemistry and Drug Discovery

藤田 誠 (Makoto FUJITA)

東京大学大学院工学系研究科、(兼) 分子科学研究所 (School of Engineering, The University of Tokyo; Institute for Molecular Science)

我々は、2013年に結晶スポンジ法 (Crystalline Sponge method: 以下、CS法) と呼ぶ「結晶化を必要としないX線構造解析手法」を創出した (図1)¹⁾。CS法は、結晶スポンジと呼ばれる細孔性の金属錯体単結晶に対象試料を溶液状態から吸蔵させ、錯体の細孔を鋳型として吸蔵された試料化合物の周期配列を作り出す手法で、結晶化の工程を経ることなくX線回折の測定を行える。得られた回折データを解析すると、もともと周期配列を有していたホスト骨格に加え、吸蔵によりあとから周期配列をつくり出した試料化合物の構造が浮かび上がる。この「あらかじめ周期配列した空間に試料を流し込む」という原理で、我々はX線構造解析の100年問題を解決した。



図1. CS法の概念図：細孔性錯体 (結晶スポンジ) にサンプルを吸収させX線測定を行うと、結晶スポンジ内に捕捉されたゲストの構造が観測される。

CS法は驚くほどの汎用性を有し、発表から1-2年後にはさまざまな研究の現場で威力を発揮しはじめた。分子構造解析を日常的に必要とする有機合成化学において、核磁気共鳴 (NMR) 手法では決まらない反応生成物の構造や立体化学を、CS法により速やかに決定することができた²⁾。また、CS法による有機化合物の容易な絶対配置決定は、不斉合成研究のボトルネックを解消した³⁾。

CS法では、1 μ m角程度の微小な結晶スポンジ1粒を用いて回折実験を行えることから、測定に必要な試料の量をナノからマイクログラムオーダーに下げることができる。この特徴は、天然から微量単離される天然化合物の構造決定を行う天然物化学分野に大きな衝撃を与えた。短期間で数10件を超える天然化合物の構造決定がなされ、新規な天然物や構造に誤りのあった天然物も数多く見出された⁴⁾。また、天然資源に含まれる多数成分混合物からCS結晶との親和性をスクリーニングすることで、天然物の単離構造決定のワークフローを実験スケールで2桁、実験期間で1桁以上効率化した⁵⁾。さらに最近、ゲノム情報を活用する最新のバイオ技術研究にCS法を活用した。解読ゲノム配列情報から、隠された合成酵素発現の遺伝子配列を探し出すゲノム情報探索が、新しい創薬技術として近年急速に発展している。この最新技術の律速段階は、見つかった合成酵素が生産する天然物の構造決定にあった。これらの化合物をCS法で次々と構造解析することで、最新バイオ研究を劇的に加速した⁶⁾。ごく最近、CS法の医学研究における活用も始まった。生物・医学の研究の最先端は分子構造レベルでの現象の理解に到達しているが、多くの研究が驚くほど構造決定という激しい渋滞区間を抱え、その展開が阻まれている。CS法はその渋滞を解消する「高速道路」である。(参考文献1-6は、英文要旨参照)

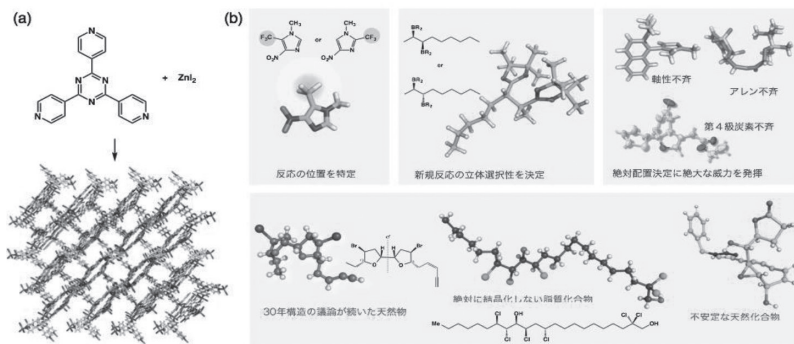


図2. (a) 最も汎用なCS結晶の合成スキーム。(b) CS法の活用例：(上段) 有機合成研究における構造解析例。(下段) 天然物化学研究における構造解析例。