

シンポジウム | 中長期テーマシンポジウム：シーケンシャル物質化学：最先端分析法によるブレイクスルー

2025年3月28日(金) 13:00 ~ 15:35 皿 [G]3101(第4学舎 3号館 [1階] 3101)

[[G]3101-3pm] シーケンシャル物質化学：最先端分析法によるブレイクスルー

座長、シンポジウム関係者：植村 卓史

化学者が扱う物質はより複雑さを増し、独自の構造を精密に合成する手法の開発だけでは不十分で、得られた物質や化合物におけるキャラクタリゼーションの重要性が増している。未知・既知を問わず、物質の構造・配列を正確に分析することは、科学や技術のブレイクスルーにもつながる。本シンポジウムでは、独自の解析法や計測技術を駆使した最新の研究について、実りある討論を行う。

13:00 ~ 13:05

開会挨拶

◆ 日本語

13:05 ~ 13:35

[[G]3101-3pm-01]

生体分子シークエンサー

○谷口 正輝¹ (1. 大阪大学)

◆ 日本語

13:35 ~ 14:05

[[G]3101-3pm-02]

データ駆動型高分子開発とポリマーシークエンサー

○内藤 昌信¹ (1. 物質・材料研究機構)

◆ 日本語

14:05 ~ 14:35

[[G]3101-3pm-03]

MOFを利用した高分子の微細構造の識別と分離

○細野 暢彦¹ (1. 東京大学)

◆ 日本語

14:35 ~ 15:05

[[G]3101-3pm-04]

第二世代結晶スポンジ法

○藤田 誠^{1,2} (1. 東京大学、2. 分子研)

◆ 日本語

15:05 ~ 15:35

[[G]3101-3pm-05]

原子分解能透過型電子顕微鏡を用いた原子クラスターにおける超相溶現象の直接観測

○今岡 享稔¹ (1. 東京科学大学)

生体分子シーケンサー

(阪大産研) ○谷口 正輝

Biomolecule Sequencer (SANKEN, Osaka University)○Masateru Taniguchi

A biomolecule sequencer is an analytical system that directly sequences the base sequences of DNA and RNA and the amino acid sequences of peptides at the single-molecule level. This analysis system can also directly decode the chemical modifications of DNA, RNA and peptides that act as markers for diseases. Biomolecule sequencers are becoming a powerful analytical method for discovering cancer vaccines as well as for genetic and other testing methods, and are being integrated with AI and quantum computers.

Keywords : Sequencer; Single Molecule; DNA; RNA; Peptide

そろそろ化学で生物を一般化する時代に突入したようである。20世紀は、物理で、とりわけ量子力学で化学は一般化された。その原動力は、コンピュータと計測システムの飛躍的な進歩にある。DNAを構成する4つの塩基分子やタンパク質を作る20個のアミノ酸などの限定されたユニットの性質は解き明かされてきた。

魅力的な生体分子の性質は、多様な分子間相互作用により生み出されている。今や、蓄積された膨大な計算・計測データを学習したAIは、統計平均的な生体分子の分子間相互作用を言い当てるに至った。片や、少数分子を起点にする生命現象は多い。DNAの特異的な化学修飾であるエピジェネティック修飾はその代表例であり、細胞分化や遺伝子スイッチを制御する。AIが学習していない少数分子のデータが、生命現象を解き明かす鍵となる。

少数分子の観察を可能にした1分子計測法の挑戦は、ビッグデータ解析と1分子識別にあった。今まさに、これらの高いハードルは、日々進化するAIにより、飛び越えられつつある。次の挑戦は、少数分子と生命現象を結び付けることにある。生命現象は、特定の生体分子間の相互作用による。莫大な組み合わせの中から、少数分子とターゲット分子の組合せを短時間で発見する手法がコア技術である。組合せ爆発を得意とする量子コンピュータは、解決法の1つである。

私達は、電極間を通過する1分子の電流-時間波形をAIで学習することで、DNA・RNAの塩基配列や、ペプチドのアミノ酸配列を解読する生体分子シーケンサーを研究開発している(図1)¹⁾⁵⁾。生体分子シーケンサーは、化学修飾されたDNA・RNA・ペプチドも解読することができる^{2),6),7)}。1分子を流れる電流は、フロンティア分子軌道と電極軌道間の量子干渉効果を反映する⁸⁾。この性質を利用することで、1分子の電流-時間波形を量子コンピュータで解析できる可能性が見えてきた⁹⁾。

生体分子シーケンサーの計測システムは、計測装置と計測チップで構成される。計測対象に合わせて、電極間距離が最適化され、大量の計測データが機械学習される。DNAの塩基分子が機械学習されると、生体分子シーケンサーはDNAシーケンサーになり、アミノ酸が機械学習されるとペプチドシーケンサーになる。生体分子

シーケンサーは、同じハードウェアを用いて、学習データを変えるだけで、対象の異なるシーケンサーに早変わりする特徴を持つ。化学修飾された塩基分子やアミノ酸分子が学習データに加わると、エピジェネティック解析、エピトランスクリプトーム解析、および翻訳後修飾解析が可能になる。これらの解析法は、遺伝子による病気の早期・高精度診断法になり、個人に最適な薬の投与を実現する。

生体分子シーケンサーは診断法に留まらず、創薬も可能にしようとしている。がんになると樹状細胞上に提示されるペプチドはがん抗原である。細胞上に生成された極微量のがん抗原を特定できれば、がんワクチンを作ることができる。がん抗原は個人・がん種特有であり、がんワクチンはまさに目指す個別化医療である。

生体分子シーケンサーを用いた臨床検体の計測も始まっている。DNA・RNA・ペプチドを同じプラットフォームで一気に計測できることは、この3つの生体分子の相関を化学修飾も含めて探索できることを意味する。

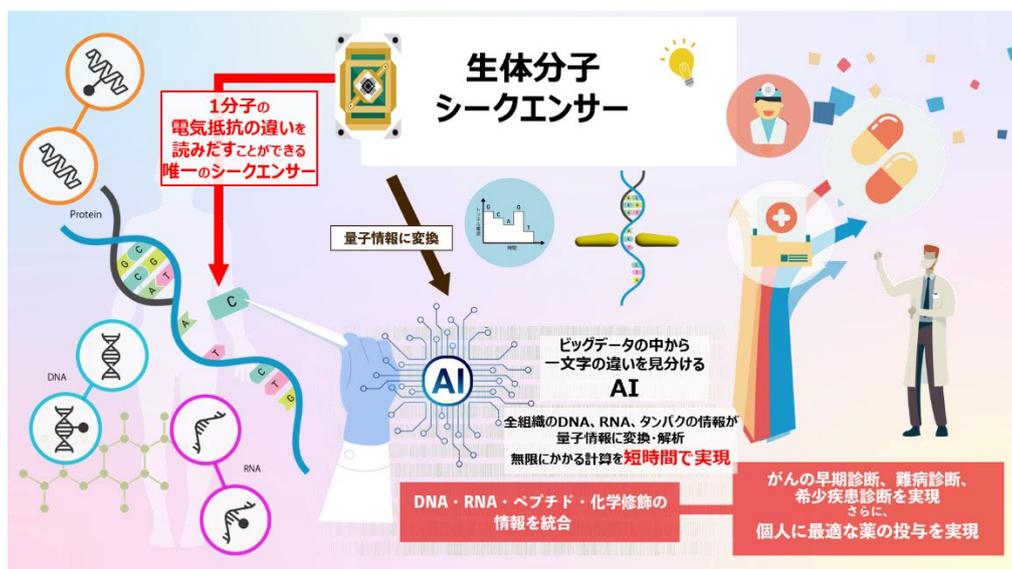


図. 生体分子シーケンサー、AI、および量子コンピュータの融合

- 1) M. Di Ventura and M. Taniguchi, *Nat. Nanotech.*, **2016**, 11, 117.
- 2) T. Ohshiro, M. Tsutsui, K. Yokota, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, *Nat. Nanotech.*, **2014**, 9, 835.
- 3) T. Ohshiro, K. Matsubara, M. Tsutsui, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, *Sci. Rep.*, **2012**, 2, 00501.
- 4) M. Tsutsui, K. Matsubara, T. Ohshiro, M. Furuhashi, M. Taniguchi, T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 9124
- 5) M. Tsutsui, M. Taniguchi, K. Yokota, T. Kawai, *Nat. Nanotech.*, **2010**, 5, 286.
- 6) T. Ohshiro, M. Konno, A. Asai, Y. Komoto, A. Yamagata, Y. Doki, H. Eguchi, K. Ofusa, M. Taniguchi, H. Ishii, *Sci. Rep.*, **2021**, 11, 19304.
- 7) Y. Komoto, T. Ohshiro, M. Taniguchi, *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 14299.
- 8) M. Taniguchi, M. Tsutsui, R. Mogi, T. Sugawara, Y. Tsuji, K. Yoshizawa, T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 11426.
- 9) M. Taniguchi, T. Ohshiro, T. Tada, *J. Phys. Chem. B*, **2023**, 127, 6636.

データ駆動型高分子開発とポリマーシークエンサー

(NIMS¹) ○内藤 昌信¹

Data-driven polymer development and polymer sequencer

(¹Research Center for Macromolecules and Biomaterials, National Institute for Materials Science)

○Masanobu Naito¹

We have focused on the fact that monomer sequences are critical factors governing polymer properties, yet no universal method for analyzing monomer sequences in synthetic polymers has been established to date. In response, we have developed a novel technology, the “Polymer Sequencer.” This method enables the quantitative determination of short monomer chain compositions by thermally decomposing polymers, analyzing the resulting fragment gas mass spectra, and applying non-negative matrix factorization (NMF), a type of unsupervised machine learning.

While conventional techniques, such as nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, have been limited to analyzing triad sequence compositions in copolymers with two monomer components, we have demonstrated that the Polymer Sequencer can analyze triad to pentad sequence compositions even in copolymers composed of three or more monomer components. This technology not only enables the quantitative evaluation of the correlation between monomer sequences and polymer properties but also serves as a foundational tool for developing sequence-controlled polymerization methods.

The development of this technology opens new possibilities in polymer science and is expected to contribute significantly to material design and functional control.

Keywords : Polymer Sequencer; Machine Learning; DART-MS

我々は、モノマー配列が高分子物性を支配する重要な因子であるにもかかわらず、合成高分子のモノマー配列を解析する汎用的な手法がこれまで確立されていない点に着目し、新たな技術シーズとして「ポリマーシークエンサー」を開発してきた。本手法では、高分子を熱分解し、生成したフラグメントガスの質量スペクトルを非負値行列分解 (NMF) による教師なし機械学習を用いて解析することで、短いモノマー連鎖の組成を定量的に明らかにすることが可能である。

従来技術である核磁気共鳴 (NMR) 法は、主に二成分系共重合体の三連子配列組成に限定されていたが、我々の開発したポリマーシークエンサーでは、三成分以上の多成分系共重合体に対しても三連子から五連子までの配列組成を解析可能であることを示してきた。この技術は、モノマー配列と高分子物性の定量的相関解析を可能にするとともに、配列制御重合法の開発を促進する基盤技術となり得る。

本技術の開発により、高分子科学の新たな可能性が切り拓かれ、材料設計や機能制御への大きな貢献が期待される。

1) “A data-driven sequencer that unveils latent “codons” in synthetic copolymers”, Y. Hibi, S. Uesaka, M. Naito, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 5619.

MOF を利用した高分子の微細構造の識別と分離

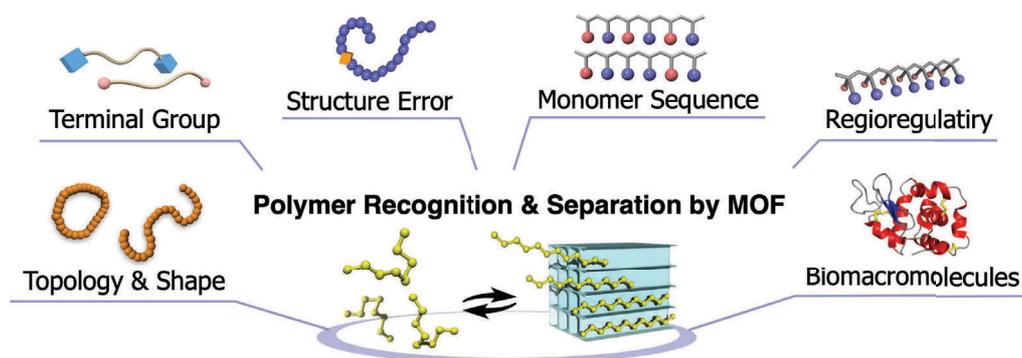
(東大院工) ○細野 暢彦

Identification of microstructural differences and separation of polymers using MOFs (*Graduate School of Engineering, The University of Tokyo*) ○Nobuhiko Hosono

Molecular separation is one of the most energy-intensive industrial processes, primarily due to the inadequate efficacy of current separation methods. This issue becomes critical when it comes to large polymeric compounds. Our group has been focusing on developing new technologies for separating polymers using synthetic nanoporous crystals such as metal-organic frameworks (MOFs). We recently discovered that MOFs can adsorb polymers in their nanopores. During the adsorption process, even the slightest differences in polymer structures are recognized, enabling highly precise polymer separation. This has allowed us to distinguish the differences which were previously impossible using conventional methods.

Keywords : Polymer; Separation; Molecular Recognition; Chromatography; Metal-Organic Framework

分子構造の違いを識別し分離・分析する技術は我々の生活を支える重要な技術である。しかし従来の技術は小分子に特化しており、巨大な高分子に存在する小さな構造の違いを識別することは困難であった。我々は多孔性金属錯体 (Metal-Organic Framework: MOF) が有するナノ細孔へ高分子が取り込まれる現象を発見し、その原理を利用することで新しい高分子の構造識別技術を開発した¹。本原理により、局所的なモノマー配列の認識²やタンパク質の折り畳み状態の識別³に成功している。さらに MOF を固定相としたクロマトグラフィーにより、高分子構造中のわずか一箇所の構造変異ですら識別可能であることを見出した⁴。本講演では MOF による高分子構造認識の原理と応用、展望について述べる。



1. N. Hosono, T. Uemura, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 3593–3603.
2. B. Manna, M. Asami, N. Hosono, T. Uemura, *Chem* **2023**, *9*, 2917–2829.
3. H. Taketomi, N. Hosono, T. Uemura, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 16369–16374.
4. N. Hosono, Y. Kono, N. Mizutani, D. Koga, T. Uemura, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 13690–13693.

第二世代結晶スポンジ法

(東大国際高等研¹・分子研²) ○藤田 誠^{1,2}

Second-Generation Crystalline Sponge Method (¹UTIAS, The University of Tokyo, ²Institute for Molecular Science (IMS)) ○Makoto Fujita^{1,2}

The crystalline sponge (CS) method has been gaining recognition as a new X-ray technique for single-crystal diffraction analysis, eliminating the need for analyte crystallization. Here, an M_6L_4 cage with extensive guest binding properties, is employed as a potent CS to address several limitations of the original method. Salt formation with large aromatic polysulfonates significantly facilitated the crystallization of the cage. The symmetry mismatch between the cage (T_d) and the sticker (D_{2h}) resulted in a low space group (typically $P\bar{1}$), avoiding the static guest disorder problem and leaving guest-accessible channels in the crystal. Thanks to the cage's large cavity with high guest-binding properties, a broader range of analytes can be analyzed, including water-soluble molecules, large amphiphilic molecules (MW ~1200), and molecular aggregates prior to reactions.

Keywords : crystalline sponge; self-assembly; cages; molecular recognition; structure analysis

結晶スポンジ (CS) 法は、分析物を結晶化することなく単結晶 X 線回折解析を可能にする新しい X 線技術として注目を集めている。本研究では、高い分子認識能を有する M_6L_4 ケージを CS として活用し、従来の CS 法が抱えていたいくつかの制約を克服した。ケージ (カチオン性) とポリスルホン酸陰イオンの塩形成を行うと、ケージの結晶化が容易に進行した。この時、ケージ (T_d 対称性) と陰イオン (D_{2h} 対称性) の対称性の不一致によって低い空間群 (典型的には $P\bar{1}$) が形成され、静的ゲスト無秩序を回避できた。ケージ内空洞へのゲスト分子の吸蔵は、ケージの結晶化前後のいずれの段階でも実施可能である。広い空洞と高いゲスト結合特性を持つケージにより、水溶性分子、大型の両親媒性分子 (分子量約 1200)、さらには反応前の分子集合体を含む、より多様な分析物の解析が可能となった。本戦略の汎用性は、 M_9L_6 拡張ケージへの応用によって実証され、CS 法の適用範囲が中規模医薬品分子にまで拡大された。

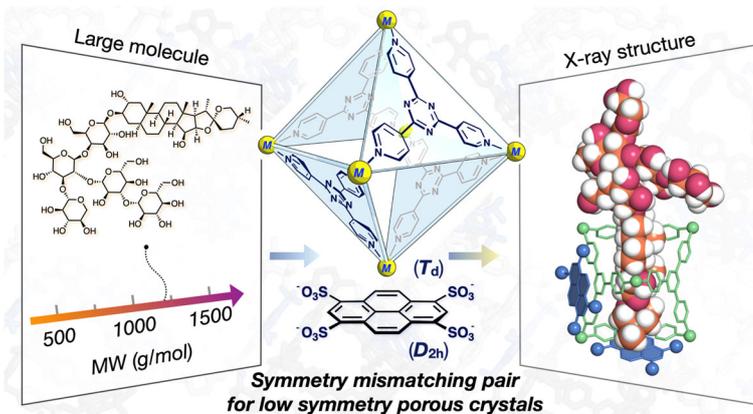


Figure 1. Cartoon presentation of the second-generation crystalline sponge (*Nat. Chem.* 2025 Accepted)

原子分解能透過型電子顕微鏡を用いた原子クラスターにおける超相溶現象の直接観測

(科学大化生研¹) ○今岡 享稔¹

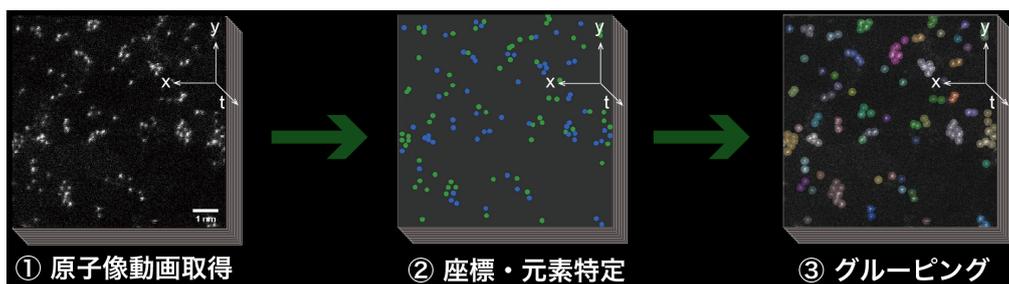
Direct observation of super-miscibility in atomic clusters using an atomic-resolution transmission electron microscope (¹Laboratory for Chemistry and Life Science, Institute of Science Tokyo) ○Takane Imaoka¹

As the size of materials decreases from the bulk scale to the nanoscale, and further to the sub-nanoscale, the distinct properties of individual phases gradually diminish, giving rise to a phenomenon of super-miscibility where all metals and inorganic materials blend seamlessly. This phenomenon was elucidated using an atomic-resolution, low-acceleration, low-dose transmission electron microscope. In the presentation, I will discuss the features of this electron microscope, provide examples of observations of minute metal clusters made using this instrument, and offer an explanation of the concept of super-miscibility.

Keywords : Clusters, Nanoparticles, Transmission electron microscopy, Alloys, Miscibility

物質のサイズがバルクからナノスケール、そしてサブナノスケールにまで微小化されることによって、相の性質が次第に失われ、あらゆる金属¹や無機物質²が混ざり合う超相溶性が発現する。これを、原子分解能の低加速低線量透過走査型電子顕微鏡を用いることで明らかにした。講演ではこの電子顕微鏡の特徴、これを用いた微小金属クラスターの観測例を紹介するとともに、この超相溶性について解説する。

複数の元素を含むさまざまな金属および合金クラスターはアークプラズマ蒸着法 (APD) によりグラフェン基板の上に蒸着した。ビーム誘起損傷を防ぐため、収差補正環状暗視野走査透過型電子顕微鏡 (ADF-STEM) を用いて、低加速電圧 (80 kV 以下) で原子分解能の画像を連続的に取得している。得られたクラスターの原子像に基づく構造解析は、図に示すように画像の輝度情報をもとに、原子の位置の特定、元素の種類特定、結合有無の判定をもとにクラスターのグルーピングによって行った。



1) Dynamic hetero-metallic bondings visualized by sequential atom imaging. M. Inazu, Y. Akada, T. Imaoka, Y. Hayashi, C. Takashima, H. Nakai, K. Yamamoto, *Nature Commun.* **2022**, *13*, 2968.

2) Alloying at a Subnanoscale Maximizes the Synergistic Effect on the Electrocatalytic Hydrogen Evolution. Q. Zou, Y. Akada, A. Kuzume, M. Yoshida, T. Imaoka, K. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209675.