助成研究成果報告

（２０２２年４月～２０２３年３月完了分）

２０２３年８月

公益財団法人　みずほ学術振興財団

第６３回贈呈分（２０２０年度）

１．高速ハロゲン化反応の触媒的不斉誘導を実現する協働有機触媒系の創製……1
北海道大学　触媒科学研究所　准教授　浅野　圭佑

第６４回贈呈分（２０２１年度）

２．パイロクロア型酸化物ヘテロ界面におけるトポロジカル物性の開拓……3
東京大学大学院　工学系研究科　助教　藤田　貴啓

３．多階層モデリングと情報理論を併せたポリマーの電気物性予測……5
東京大学大学院　工学系研究科電気系工学専攻　准教授　佐藤　正寛

４．多価不飽和脂肪酸代謝物の自在合成法の確立と分子機構解明……7
東京大学大学院　工学系研究科　助教　齋藤　雄太朗

５．ハイパースペクトルセンサを用いた非接触での迅速・簡便な鉱物判定手法の開発……9
京都大学大学院　工学研究科　助教　久保　大樹

６．スルホベタイン含有全イオン性トリブロックシステムの開拓とその自己組織化……11
京都大学大学院　工学研究科物質エネルギー化学専攻　特定研究員　金 東 昱

７．ボックスカルバートに作用する地震時三次元周面せん断力の実験的解明……13
京都大学大学院　工学研究科　助教　宮﨑　祐輔

８．マイクロ流路を利用した薬物共結晶の高速合成と共結晶形成ダイナミクスの解析……15
東京工業大学　物質理工学院応用化学系　助教　織田　耕彦

９．卵殻を活用したクロマトグラフィー充填剤の開発……17
慶應義塾大学　理工学部　准教授　蛭田　勇樹

10．無意識生活動作のセンシングに基づく整形疾患スクリーニング手法の確立……19
慶應義塾大学　理工学部　准教授　杉浦　裕太

11．$CsPbBr_3$ペロブスカイトナノ結晶蛍光体の自己回復機能の改善……21
慶應義塾大学　理工学部　専任講師　磯　由樹

第６５回贈呈分（２０２２年度）

12．二次元ファンデルワールス物質における量子電子相制御……23
東京大学　大学院工学系研究科　准教授　ヒルシュベルガー マクシミリアン

13．マイクロデバイスと自動化によるコンビナトリアルなオルガノイド培養……25
京都大学大学院 工学研究科 マイクロエンジニアリング専攻 助教　藤本　和也

14．核酸増幅法による人工酵素DNAの多数形成を利用したRNA検出用電気化学バイオセンサの開発……27
早稲田大学　先進理工学部　助教　林　宏樹

15．ブラシ構造の最適デザイン原理の定式化による幾何学的な摩擦制御機構の解明……29
慶應義塾大学　理工学部機械工学科　専任講師　佐野　友彦

第６３回贈呈分（２０２０年度）

１．　高速ハロゲン化反応の触媒的不斉誘導を実現する協働有機触媒系の創製

北海道大学 触媒科学研究所　准教授　浅野　圭佑

（研究結果報告）

バックグラウンド反応を抑制する減速型触媒と不斉触媒の協働系により、従来、不斉触媒化学は展開不可能と考えられていた高速反応において触媒的不斉誘導を実現する原理と技術を創出することを目指した。独自に開発したバックグラウンド反応を抑制するトランスシクロオクテン（TCO）触媒と不斉誘導を行うキラルハロゲン化触媒を複合的に利用した協働触媒系の創出により高速反応の触媒的不斉誘導原理を構築することを基盤に、触媒的不斉ハロゲン化反応の開発を試みた。

複数のハロ環化反応において、独自に開発したTCO触媒の優れたバックグラウンド反応抑制機能を見いだした。これらのバックグラウンド反応にはBr_2が関与しているという当初の仮説に基づき、TCO触媒によるバックグラウンド反応抑制機能の機構についても詳細に調査した。反応溶液の各種NMR解析やラマン分光測定、また様々な対照実験から情報を得て、臭素化剤NBSから系内で微量生じるBr_2がバックグラウンド反応の原因になっていることを明らかにした。穏和な臭素化剤であるNBSを利用しても起こってしまう高速バックグラウンド反応の機構を解明したのは本研究が初めてである。また、減速型TCO触媒が反応してBr_2の反応性を失活させることでバックグラウンド反応を抑制していることも明らかにした。このバックグラウンド反応はBr_2が関与する連鎖機構で起こるため、化学量論量以下の減速型TCO触媒で完全に停止できたことは注目に値する。さらに、TCOがBr_2と反応して形成する鍵化学種（ブロモアンモニウム-ブロマイド塩）はGPC精製により単離することができ、これにより同化学種の反応性調査や構造決定ができた。

これらの知見を基盤に、減速型TCO触媒とキラルハロゲン化触媒による協働触媒系を開発した。まず、アリルアミドの不斉ハロ環化反応において概念実証した。すなわち、協働触媒条件においてエナンチオ選択性が向上し、反応速度は適切に緩和されることを明らかにした。インドール類の触媒的不斉ハロ環化反応も検討し、エナンチオ選択性が得られる不斉触媒を見つけた。しかしこの反応においては、減速型TCO触媒を加えるとキラルハロゲン化触媒存在下でも反応が完全に停止した。これはキラルハロゲン化触媒の反応サイクルにもBr_2が関与して、結果的にバックグラウンド反応を抑制していることを示している。すなわちこの反応においては、キラルハロゲン化触媒が減速型触媒とキラルハロゲン化触媒の二役を担うことが分かった。本成果は、Br_2が関与するバックグラウンド反応を制御するもうひとつの方法論を与えた。

また上記の研究を経て、当初の計画にはなかったが、減速型TCO触媒がバックグラウンド反応経路だけではなく、Br_2が関与する触媒反応経路の抑制にも寄与できることに着想した。そこで、ハロゲン化反応の機構にBr_2が関与しているかどうかを調査するための指示薬として減速型TCO触媒が利用できると考え、Br_2が触媒反応経路に関与していることが報告されていた不斉触媒反応（Hamashima, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3913.）において試したところ、減速型TCO触媒の添加により不斉触媒反応が完全に停止することを見いだした。すなわち、ラジカル反応におけるTEMPOのように、ハロゲン化反応の機構研究に利用できる指示薬としての減速型TCO触媒の機能を新たに開拓した。

原著論文

(1) “Enantio- and Diastereoselective Construction of Contiguous Tetrasubstituted Chiral Carbons in Organocatalytic Oxadecalin Synthesis” Yuuki Wada, Ryuichi Murata, Yuki Fujii, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara,* *Org. Lett.* 2020, *22*, 4710-4715.

(2) “*trans*-Cyclooctenes as Chiral Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Additions” Tagui Nagano, Shunsuke Einaru, Kenta Shitamichi, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara,* *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 7131-7133.

(3) “Desymmetrization of *gem*-Diols via Water-Assisted Organocatalytic Enantio- and Diastereoselective Cycloetherification” Ryuichi Murata, Akira Matsumoto, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara,* *Chem. Commun.* 2020, *56*, 12335-12338.

(4) “Catalytic Asymmetric Cycloetherification via Intramolecular Oxy-Michael Addition of Enols” Ryuichi Murata, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara,* *Tetrahedron* 2021, *97*, 132381.

(5) “Non-enzymatic Catalytic Asymmetric Cyanation of Acylsilanes” Tagui Nagano, Akira Matsumoto, Ryotaro Yoshizaki, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara,* *Commun. Chem.* 2022, *5*, 45.

総説等

(6) “Multipoint Recognition of Molecular Conformations with Organocatalysts for Asymmetric Synthetic Reactions” Keisuke Asano,* *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2021, *94*, 694-712.

(7) “有機触媒探索からの計画的セレンディピティ” 生長 幸之助, 浅野 圭佑, 上田 善弘, 医学のあゆみ 2022, *282*, 23261-23263.

(8) “Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups” Keisuke Asano* and Seijiro Matsubara, *Chem. Rec.* 2023, *23*, e202200200.

招待講演

(9) “有機触媒が拓く不斉反応スペース” 浅野 圭佑, 京都大学大学院 工学研究科 材料化学特論第一 2020, 京都大学, 2020年7月28日.

(10) “有機触媒ならではのモノづくり” 浅野 圭佑, ふれデミックカフェ@KRP with京大オリジナル Vol. 4, 京都リサーチパーク, 2020年11月27日.

(11) “有機触媒による官能基集積型四置換不斉炭素の構築” 浅野 圭佑, 第13回有機触媒シンポジウム, オンライン開催, 2020年12月17日.

(12) “多点活性化有機触媒による選択的反応” 浅野 圭佑, 第1回若手重水素研究会, オンライン開催, 2021年9月10日.

(13) “Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups” Keisuke Asano, PACIFICHEM 2021, virtual, December 18, 2021.

(14) “炭素-炭素二重結合の有機触媒機能開拓” 浅野 圭佑, 第24回ケムステVシンポ「次世代有機触媒」, オンライン開催, 2022年1月13日.

(15) “有機触媒に特有の速度論を活かした精密有機合成反応” 浅野 圭佑, 第440回触媒科学研究所コロキウム, 北海道大学, 2022年7月22日.

(16) “有機触媒の速度論を活かした反応制御” 浅野 圭佑, 第5回有機化学学生ウェビナー, オンライン開催, 2022年9月4日.

(17) “オレフィンを利用した二官能性有機触媒” 浅野 圭佑, 第15回有機触媒シンポジウム, 名古屋大学, 2022年7月22日.

２．パイロクロア型酸化物ヘテロ界面におけるトポロジカル物性の開拓

東京大学大学院　工学系研究科　助教　藤田　貴啓

（研究経過並びに成果報告）

【研究目的】

本研究は、パイロクロア型 ($A_2B_2O_7$、図1(a)) と呼ばれる遷移金属酸化物のヘテロ界面におけるトポロジカル物性開拓を目的とした。遷移金属酸化物は、*d*軌道に由来する電子のスピン・電荷・軌道の自由度が複雑に絡み合うとともに、電子同士の多体効果である電子相関の影響によって、高温超電導や超巨大磁気抵抗をはじめとする数々の量子物性を発現する舞台となってきた。またそれらの量子物性の電子素子応用を期して、遷移金属酸化物の薄膜・ヘテロ界面作製技術が開拓されてきた。一方で、従来の酸化物ヘテロ界面における研究は、ペロブスカイト型酸化物に集中している。本研究では、現在隆盛を見せる物質の幾何構造 (トポロジー) 注目したトポロジカル物性を取り入れるべく、新たな酸化物薄膜材料として、パイロクロア型酸化物に注目した。

【研究結果】

① ヘテロ界面作製に向けた物質探索・単相薄膜の作製条件の最適化

パイロクロア酸化物ヘテロ界面構造の作製素材となる(i)金属伝導層、(ii)トポロジカルスピン構造層、(iii)スピン軌道相互作用層としてそれぞれ表1にまとめた物質について、YSZ (111) 基板上への高品質単結晶薄膜化に成功した。これは(i)および(iii)の物質群に関しては、世界初の成果である。また特に(i)の$Bi_2Rh_2O_7$については、その成膜条件の最適化の過程において、これまで慣習的に使用されてきたYSZ基板そのものではなく、パイロクロア型酸化物の緩衝層を挿入することで、パイロクロア相を安定化させられることを発見した。これらを用いたヘテロ界面構造において、それぞれ以下のようなトポロジカル物性の発現が期待される。

(A)　金属伝導層／トポロジカルスピン構造層：

・非共面的スピン構造が生み出す創発磁場によるホール効果。

(B)　金属伝導層／スピン軌道相互作用誘起層:

・近接効果によるトポロジカルな表面状態の出現。

・ジャロシンスキー・守谷相互作用（DM 相互作用）に由来する金属伝導層内におけるトポロジカルスピン構造の出現。

表1：本研究で扱った物質

役割	物質
金属伝導	$Pb_2Ru_2O_{6.5}$ $Bi_2Rh_2O_7$
スピン構造	$Dy_2Ti_2O_7$ $Ho_2Ti_2O_7$
スピン軌道相互作用	$Sn_2Nb_2O_7$ $Sn_2Ta_2O_7$ $Pb_2Nb_2O_7$ $Pb_2Ta_2O_7$

② ヘテロ界面における創発磁気輸送特性の観測

上記の2種類のヘテロ界面構造のうち、特に (A) の金属伝導層／トポロジカルスピン構造層から構成されるヘテロ界面である$Pb_2Ru_2O_{6.5}/Dy_2Ti_2O_7$及び$Bi_2Rh_2O_7/Dy_2Ti_2O_7$において、ホールバー素子を用いた電気磁気輸送特性の角度依存性を詳細に測定することで (図1(b)) 、界面誘起の創発磁場に由来すると考えられる創発磁気輸送特性の観測に成功した。

$Dy_2Ti_2O_7$は~2 K以下の低温で「スピンアイス」と呼ばれる基底状態を持つ量子磁性絶縁体である。Dyモーメントの持つIsing的異方性を反映し、[111]方向の印加磁場に対して、低磁場領域では2-in-2-out構造、~2 T以上の高磁場領域では1-in-3-out構造と呼ばれるスピン構造を取る。これらはいずれも非共面的であり、スピンが成す立体角に応じて定義されるスカラースピンカイラリティとそれに起

因した「**創発磁場**」の発現が期待できる。さらに本系に特徴的な点は、磁化と創発磁場の相対関係であり、2-in-2-out構造ではそれらは反平行であるが、1-in-3-out構造では平行となる（図1(c), (d)）。ゆえに、（A）のようなヘテロ構造では、$Dy_2Ti_2O_7$層の磁気構造の変化に伴って創発磁場が変化し、金属伝導層中の伝導電子はそれを反映した創発磁気輸送特性を示すことが期待される。

$Bi_2Rh_2O_7/Dy_2Ti_2O_7$における、磁場方位に依存した磁気抵抗比（AMR）を図1(e)に示す。測定は図1(b)の電流・磁場配置で行っており、電流と磁場は常に直行したままで、9 Tの磁場がパイロクロア格子の[111]、[110]、[100]方向を含む面を回転している。2~10 K程度の低温においては、AMRに特徴的なピーク構造が見られる。これらの現れる角度は、2-in-2-out構造と1-in-3-out構造の切り替わる角度に良く対応しており、磁気構造の切り替わる前後において、ヘテロ界面における磁気ドメイン散乱が原因で磁気抵抗が増大したことを示唆している。高温においてはピークが消失することからも、観測されたAMRが低温においてのみ現れるスピンアイス磁気秩序を反映していることを示している。

更に興味深いのは、低温におけるホール測定結果である。磁性体のホール抵抗率ρ_{yx}は以下のように表される事が分かっている。

$$\rho_{yx} = R_H B + R_A M + \rho^T \qquad (1)$$

第一項は磁場Bに比例する通常のホール効果、第二項は磁性体の自発磁化Mに比例する“通常の”異常ホール効果を起源とする。それらのいずれでもない第三項ρ^Tは、“異常な”異常ホール効果としてトポロジカルホール効果と総称される。図1(f)では、第一項を除いた2つの異常ホール効果の和（ρ_{AHE}）を示しているが、1 T付近の低磁場領域において、明瞭なピーク構造が確認できる。これは磁化に比例する“通常の”異常ホール効果の枠組みでは説明できず、(1)式中のトポロジカルホール項ρ^Tが符号反転したことを示している。これは上述の通り、[111]方向の磁場下において、$Dy_2Ti_2O_7$の磁気構造転移に伴って創発磁場の向きが反転するという描像とも合致している。

これらの結果は、トポロジカルな磁気構造に由来する創発磁場がヘテロ界面において伝播することを示唆する世界初のものであり、「**界面創発磁気輸送現象**」という新たな物理現象の端緒を開くことができたと考えている。

【成果論文】

[1] M. Ohno, T. C. Fujita, M. Kawasaki, submitted (2023). [2] M. Ohno, Y. Masutake, H. Kumigashira, T. C. Fujita, M. Kawasaki, *APL Mater.* **11**, 051107 (2023). [3] T. C. Fujita, H. Ito, M. Kawasaki, *APL Mater.* **10**, 051112 (2022). [4] H. Ito, T. C. Fujita, M. Kawasaki, *APL Mater.* **9**, 101116 (2021).

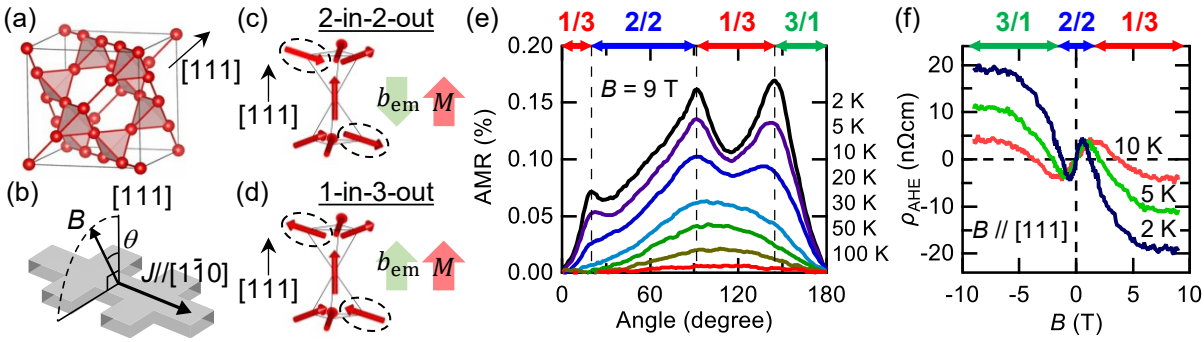


図1 : (a) パイロクロア型酸化物（$A_2B_2O_7$）のAサイトの結晶構造。(b) 電気磁気輸送測定用ホールバー素子の概形図。Bは磁場、Jは電流方向を示す。$Dy_2Ti_2O_7$のDyスピンが低温で取る非共面(c) 2-in-2-outスピン配置(2/2)と、[111]方向の正磁場で磁気転移した(d) 1-in-3-outスピン配置(1/3)。創発磁場（b_{em}）と磁化（M）の相対方向が反転する。[111]方向に負磁場を印加すると、1/3を全て反転した3-in-1-outスピン配置(3/1)となる。(e) 図(b)の配置で9 Tの回転磁場下で測定した異方性磁気抵抗（AMR）比。(f) [111]方向に磁場掃引した際の、低温での異常ホール抵抗率（ρ_{AHE}）。

３． 多階層モデリングと情報理論を併せたポリマーの電気物性予測

東京大学大学院　工学系研究科電気系工学専攻　准教授　佐藤　正寛

(研究結果報告)

背景

我々は材料律速な世界に生きており、いつの時代も新規材料は我々の生活水準を向上させてきた。ポリマーは極めて多様な特性を実現できる優れた人工の機能性材料なわけだが、これはポリマーの「複雑さ」によるところが大きい。ポリマー分子鎖はさまざまな空間スケールからなる階層構造(非晶、結晶、さらに結晶をベースとした高次構造など)を形成するため、分子レベルの高分子鎖のデザインはそのメソ・マクロスケールのモルフォロジーをもデザインすることにつながる。したがって、ポリマーは極めて多様な特性を発現できるが、その代償として、その設計が極めて複雑である。このような背景から従来のポリマー設計は経験やノウハウに頼るところが大きかったが、申請者は計算科学技術が飛躍的に発展・高度化した今ならば、ポリマー設計にもマテリアルインフォマティクス(MI)が適用できるのではないかと考える。

本課題では、ポリマー物性を第一原理計算や分子動力学計算といったシミュレーション技術とAI技術を合わせることで高精度に予測できるようにすることで、計算機で所望特性を有したポリマーを設計する道筋を立てることを目的とする。

研究成果

本研究では主に以下の2つの検討を行った。(1)ポリマー中の電荷移動の多階層計算[1]、(2)AIを用いたポリマーの種々の物性予測。ただし、ポリマー/無機フィラーのコンポジット材料の誘電特性をシミュレートすることができる第一原理的な多階層計算方法も開発している[2]。

(1) ポリマー中の電荷移動の多階層計算 [1]

ポリマー中の電荷輸送に関係するキャリアは電子性のキャリアとイオン性のキャリアの2主類に大別される。著者はこれまで、第一原理計算に基づいた電子性キャリア(電子・正孔)移動の多階層計算法を開発してきたことから、本研究ではポリマー中のイオン性キャリア伝導をシミュレートした。イオン性のキャリア輸送が問題となっているエポキシやエポキシと異なって極性基をもたないポリエチレン(PE)中のNa^+やCl^-の輸送を扱った。

第一原理計算によって得られる、原子間の配置とそのときに原子間に働く力の関係を用いることで分子動力学計算を行うことでポリマー中のイオンの挙動をシミュレートした。典型的なイオンの挙動を図1に示す。図1のように正負のイオンで移動度が異なり、またどちらもトラップを介した熱活性型のホッピングによって移動することがわかった。MDシミュレーションの結果とイオンと周囲の分子との相互作用エネルギーの計算から、イオンは安定な「トラップ」サイトから別の安定な「トラップ」サイトへのホッピングによって輸送することが示された。分子原子レベルのシミュレーションを行うことで、

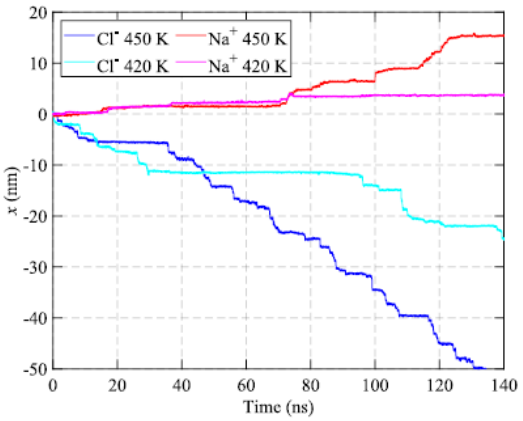


図1. 外部電界を印加したときのエポキシ中のイオンの電界方向に関する変位の時間発展

(研究経過並びに成果報告)

図2に示すように、安定な「トラップ」サイトは、イオンが反対の原子電荷を持つ原子で囲まれ、イオンと周囲との間の相互作用エネルギーが大きい場所にあることがわかった。また、エポキシ樹脂では、負イオンは正イオンよりも移動しやすいことやその原因が明らかになった。加え、MDの結果は、イオン伝導に対する自由体積の影響が小さいことを示唆した。

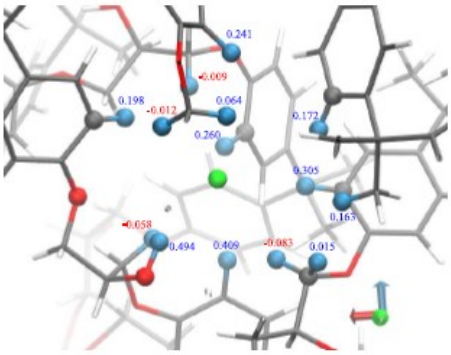


図2. エポキシ中におけるCl^-の「トラップ」サイト

また、水の存在下でイオン移動度が上昇するという実験結果を、MDシミュレーションによって原子・分子レベルで再現できた。さらに非極性ポリマーと極性基を有するポリマーにおけるイオン移動様式の違いも明らかになった。また、MDの結果をイオン伝導の古典的な理論と比較したところ、古典的な定式化の電荷移動モデルは、実験データのフィッティングには有効であるが、ミクロなイオン輸送機構との関連性は高くないことがわかった。なお、計算されたイオン移動度は、実験結果のばらつきの範囲内で一致した。このように多階層計算によって、(これまでの理論モデルでは記述できていなかった)イオン伝導のミクロな分子構造や分子原子レベルの物理量とマクロな物性量の関係を明らかにすることができた。

(2) AIを用いたポリマーの種々の物性予測

(1)の検討から明らかになったポリマー電気物性発現の物理的知見を取り入れたAIモデルを開発した。特に物理的な知見をもとに類似するミクロな物理量に紐付けられた物性量に関して、共通のミクロ物理量を用い、転移学習を用いたAIモデルを構築することで、少ないデータ(数十-数百)しか存在しない物性量に関しても高精度に物性量を予測できることを示すことができた。また所望の物性量を実現する分子構造生成モデルの開発も行った。トランスフォーマを用い、かつ文法訂正機能を加えた、分子構造生成モデルを作成したところ、従来法と比べて多様な分子構造を生成することができ、結果として、予想された物性量も従来法よりも高いものを生成できることを確認することができた。

まとめと将来展望

本研究では多階層計算とAIを統合することで、これまで予測が困難であった少数データしか存在せず、物性発現要因が複雑な物性量も高精度に予測できることを示すことができた。また、所望物性の組を実現できる分子を創成できるAIモデルを構築することができた。今後は計算機の上で設計されたポリマーの合成経路を提案できるAIモデルを開発するとともに、提案されたポリマーを合成し、AIモデルの妥当性を実験的に確認する予定である。

学術論文誌

[1] H. Suzuki, H. Shimakawa, A. Kumada, M. Sato: Molecular Dynamics Study of Ionic Conduction in Epoxy Resin, IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation, Vol. 29, No.1, pp170-177, 2022.

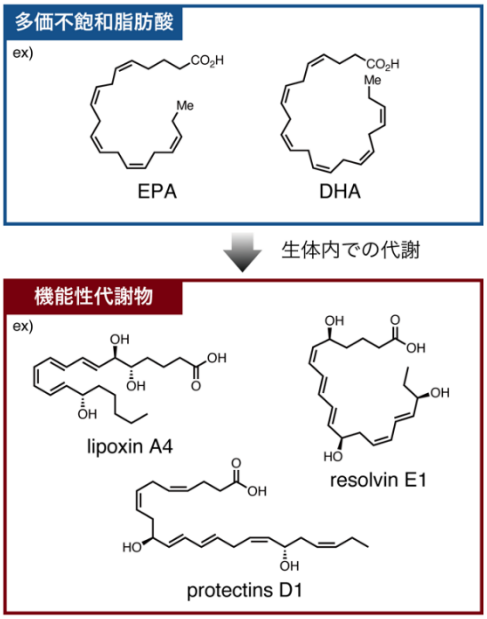
[2] M. Sato, A. Kumada, K. Hidaka, T. Yasuoka, Y. Hoshina and M. Shiiki, “Multi-scale Modeling of Dielectric Polarization in Polymer/Ferroelectric Composites,” IEEE Trans. Dielectr. Electr. Insul., Vol. 30, No. 2, pp.674-680, 2023.

４． 多価不飽和脂肪酸代謝物の自在合成法の確立と分子機構解明

東京大学大学院　工学系研究科　助教　齋藤　雄太朗

（研究結果報告）

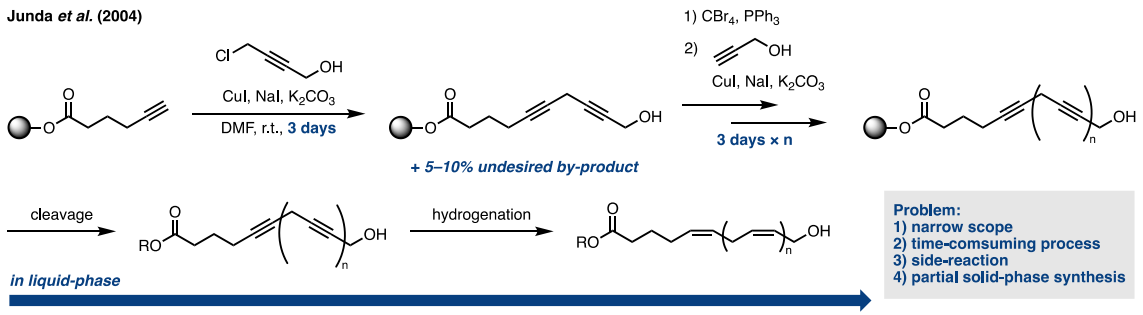
エイコサペンタエン酸（EPA）やドコサヘキサエン酸（DHA）に代表される多価不飽和脂肪酸は、ヒトの健康維持に欠かせない必須脂肪酸である。この分子群は、食物から摂取されると体内でヒトあるいは腸内細菌に由来する酵素によって種々の代謝物へと変換される。近年、この多価不飽和脂肪酸の代謝物群が様々な疾患抑制機能を担うことが明らかになり、疾患治療や生命現象解明の観点から注目を浴びている。



様々な疾患に対する抑制効果
例：アレルギー、神経疾患、がん
循環器系疾患、糖尿病など

多価不飽和脂肪酸類の合成は古くより行われている。一方で、それらは1つの分子に特化した合成経路を辿るテーラーメイド合成である。そのため、様々な化合物を合成するには多大な時間と労力が必要となる。そこで本研究では、この問題を解決するため、多価不飽和脂肪酸代謝物を自在かつ簡便に合成する手法を確立し、疾患抑制機能の分子機構解明へ応用することを目指して研究を行った。

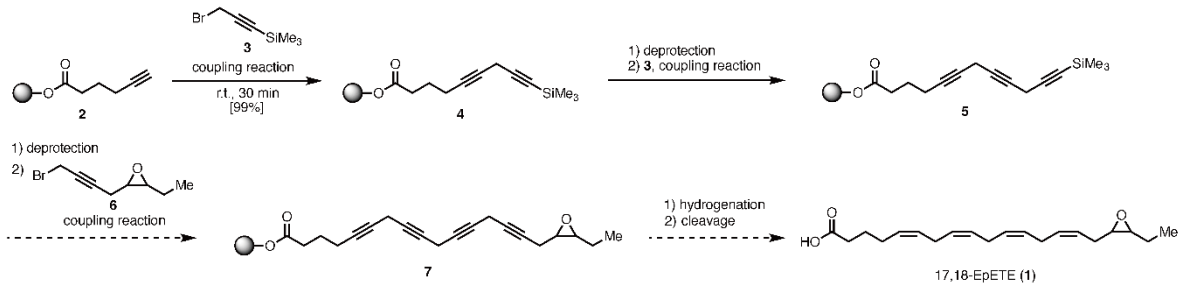
具体的な戦略として、ペプチドや核酸、糖鎖の合成において網羅的合成法として確立している固相合成法に注目した。固相合成法を用いることで各ステップにおける精製を簡易化できる上、ビルディングブロックを用意しておくことでモジュラー式に多様な分子を同時に合成することができる。先行研究として、2004年にJandaらがカンナビノイド類の固相合成法を報告している（*Org. Lett.* **2004**, *6*, 1673-1675.）。しかし、この手法には、脂肪酸代謝物の網羅的合成に適用するために克服すべきいくつかの問題点がある。



脂肪酸代謝物の網羅的合成に適用するために克服すべき問題点を大きく分けると、1）官能基を導入できる位置・種類が限られている、2）脂肪鎖伸長反応に長時間がかかる、3）副反応によって収率が低下してしまう、4）アルキンの水素化還元を固相で行えず部分的に液相合成を行う必要がある、の4点である。そこで本研究では、既存法の問題点を克服し、多様な脂肪酸代謝物を合成できるように発展させることを目指した。

（研究経過並びに成果報告）

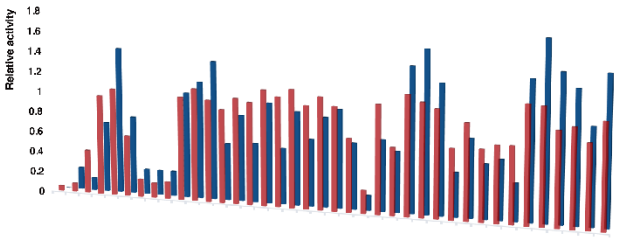
研究1年目において種々検討の結果、上述の4つの課題のうち2)-4)の課題を克服することに成功した（下図）。抗炎症性の多価不飽和脂肪酸代謝物17,18-EpETE（**1**）をモデル標的として設定し、固相担体上に5-hexynoic acidを担持した化合物**2**を出発原料として用いることにした。Jandaらの手法では、4-chloro-2-butyn-1-olを用いて脂肪鎖の伸長を行っているが、本手法では3-(trimethylsilyl) propargyl bromide（**3**）を用いることとした。反応条件を精査することにより3日間の反応時間を僅か30分に短縮することに成功した（課題2を克服）。さらに副反応を低減し、高い収率を実現した（課題3を克服）。また、固相上でスキップドポリイン構造をスキップドポリエン構造へと変換する水素化還元条件を見出した（課題4を克服）。この結果から、改善の余地を残すものの、1年目の課題であった多価不飽和脂肪酸類の固相合成法の確立を達成できたものと考えている。



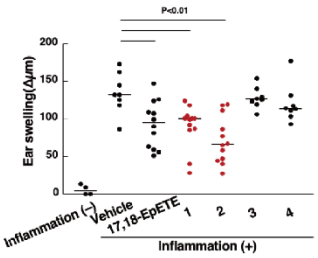
2年目では、1年目で開発した合成法の実用性を高めるために、合成方法の最適化を図った。また、合成した脂肪酸類を用いた脂肪酸受容体の分子機構解明を行うために多価不飽和脂肪酸ライブラリーの構築を行った。開発した合成法を用いることで、これまでに30種類以上の多価不飽和脂肪酸の合成に成功している。本手法を用いることで、脂肪鎖長、オレフィンの数や位置、末端構造などを様々に変化させた多価不飽和脂肪酸およびその代謝物や類縁体を自在に合成できるようになった。

構築した多価不飽和脂肪酸ライブラリーを用いて、脂肪酸受容体の活性評価を行った。GPCRの活性化および共役するGタンパク質を検出できるアッセイ系であるTGF-a切断アッセイ法（Inoue, A. *et al. Nat. Methods* **2012**, *9*, 1021-1029.）の導入を行い、市販の生理活性脂肪酸と構築した多価不飽和脂肪酸ライブラリー中の化合物の活性評価を行った。その結果、脂肪酸の分子構造に依存する標的受容体の活性化度の違いを検出することに成功した。具体的には、広範な中長鎖脂肪酸を需要し、糖尿病や炎症、神経変性疾患などに関連するGPR40およびGRP120に対する活性評価を行った。その結果、脂肪鎖長、オレフィンの数や位置、末端構造などの分子構造の違いによってそれぞれの受容体の活性化能が異なることが分かった。現在、これらのライブラリーを用いた細胞実験や動物実験を行っており、今後細胞挙動の違いや抗疾患効果が見出されると期待している。現在、これらの成果をまとめて、論文投稿準備中である。

構築した脂肪酸ライブラリーを用いた受容体活性化評価



in vivo での抗炎症効果の評価



５． ハイパースペクトルセンサを用いた非接触での迅速・簡便な鉱物判定手法の開発

京都大学大学院　工学研究科　助教　久保　大樹

（研究結果報告）

１．研究目的と概要

本研究課題は，ハイパースペクトルセンサを用いた鉱物の判定技術の開発を目的とする。ハイパースペクトルセンサは，可視光線から短波長赤外線の範囲（400 ～ 2500 nm程度）における物質固有の反射スペクトルを高分解能で計測し，その特徴から対象物の種類や物性の判定を行うことができる。主にリモートセンシングの分野において利用されており，地球観測衛星搭載のセンサとして，アメリカのHyperionやドイツのEnMAPに加え，2022年から国産のHISUIの運用が開始されている。ハイパースペクトルデータを用いた地表鉱物の分布推定は，非破壊・非接触測定の代表例であり，国内外で研究が進められている。ハイパースペクトルセンサは，小型・高性能化が進み，持ち運び可能なポータブル型やカメラ型の測定装置などが普及しはじめている。こうした小型のハイパースペクトル測定装置と，衛星リモートセンシングで利用されるスペクトルデータの解析手法を組み合わせることで，現場で利用可能な迅速かつ簡便な鉱物判定装置の開発を行う。

２．２０２１年度の成果

2021年度は，モンモリロナイトを含有する精製ベントナイト，カオリナイト，石灰石の混合粉末試料をサンプルとして，ポータブル型ハイパースペクトルセンサASD FieldSpec（Malvern Panalytical社）を用いた室内実験を実施した。混合試料の反射スペクトルは，含有割合に比例する重み係数を各鉱物の反射スペクトルに与え，それらを線形結合させた合成スペクトルで近似できることが知られている。FieldSpecを用いた実測でも計算スペクトルと実測スペクトルのパターンはよく対応しており，各波長で比較した相関係数も0.98以上と高い値を示している。さらに，測定環境による影響を低減させるため，反射スペクトルに対し，正規化処理，微分処理，Hull quotient（HQ）処理といった信号処理手法を適用し，測定環境の影響を取り除くことを試みた。これによって測定距離の変化によって生じる反射率の変化の影響を取り除き，特徴的な吸収が見られる波長帯を強調することができた。また，各処理後のスペクトルを使用して混合試料の計算スペクトルを求めることで，より合致度の高い結果を得ることが可能となった。

３．２０２２年度の成果

2022年度には，実際に野外で採取された岩石サンプル5試料についてFieldSpecを使った測定を実施した。サンプルはいずれもトンネル掘削現場で採取された凝灰岩であり，XRD（X線回折法）により鉱物組成の定量評価を実施している。各サンプルの反射スペクトルは図1（左）のように，おおよそ共通した波長帯で強い吸収が見られる。この特徴を強調するために，衛星リモートセンシング解析で用いられるバンド比演算の手法を用いて，吸収量の大きい1400，1900，2200 nmの値を1700 nmで割ることで反射強度比を求めた。図1（右）に示すように，反射強度比はモンモリロナイト含有率と強い負の相関が得られ，この相関性を用いることで鉱物含有量の推定が可能になると期待できる。ただし，今回主要の検出対象としたモンモリロナイト以外の鉱物含有量もスペクトルパターンに

影響を及ぼすことが考えられる。この影響を考慮するためには，さらなるライブラリデータの蓄積と，地質学的知見に基づく対象の絞り込みが必要となる。

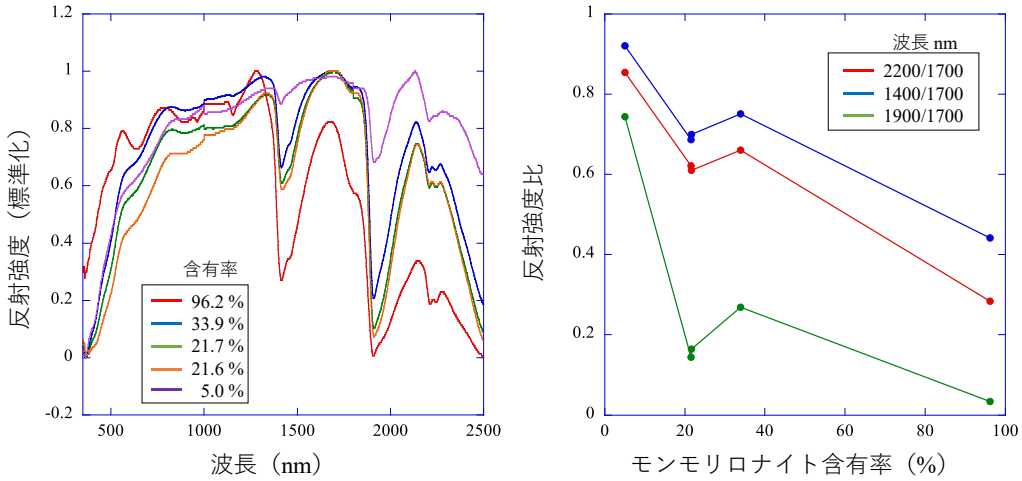


図1 岩石試料5サンプルの反射スペクトル(左)と特定波長の反射強度比(右)

また上記の結果から，測定波長を限定したマルチバンドデータからも鉱物組成分析が可能であると考え，4バンド(730，800，865，930 nm)での撮影機能を持つスペクトルカメラを利用した測定を実施した。サンプルとして海底熱水鉱床で取得された岩石を使用し，事前にFieldSpecとXRF(蛍光X線分析)により，特徴的な箇所の反射スペクトルと元素濃度を求めた。スペクトルカメラ画像分析として，2枚の画像(730 nm，930 nm)のピクセル値の比を求めると，図2(左)のように鉱物脈を明瞭に可視化することが可能となった。この値の分布と図2(右)に示すXRFによる元素濃度を比較すると，値が低い箇所ほどZn濃度が低いことがわかる。この相関性を利用することで，非破壊・非接触で取得された画像から簡易的に金属品位の評価を行うことが可能となり，資源探査や選鉱プロセスのコスト削減が見込めるほか，使用するバンドの組み合わせを変えることで土木工事現場における膨潤性鉱物の検出など安全性の向上に寄与することが期待される。

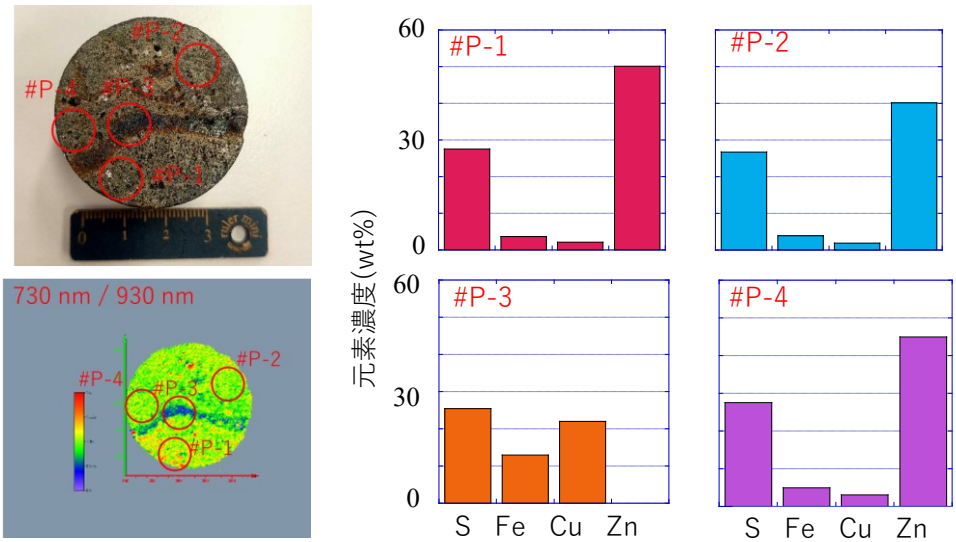


図2 海底熱水鉱床サンプルの通常カメラとスペクトルカメラによる撮影画像(左)，
各測点におけるXRFによる元素濃度測定結果(右)

６． スルホベタイン含有全イオン性トリブロックシステムの開拓とその自己組織化

京都大学大学院　工学研究科物質エネルギー化学専攻　特定研究員　金 東 昱

（研究結果報告）

1. スルホベタイン鎖と疎水性鎖からなる高分子ミセルの温度応答性に対する疎水性度と添加塩の影響

スルホベタイン鎖(PSPP)と疎水性鎖(PEHA, P*n*BA, PEA, P*n*HA)からなるジブロックコポリマーをRAFT重合により合成し、純水で高分子ミセルを調製し、コア部分の疎水性度と添加塩が温度応答性に及ぼす影響を検討した。まず、スルホベタインホモポリマーの温度応答性について検討し、添加塩濃度、重合度、ポリマーの濃度を調節することで転移温度が制御できることが明らかになった。重合度とポリマーの濃度が増加するほど疎水性度が高くなり、転移温度も増加した。一方、塩濃度の増加と共に転移温度は低下し、さらには温度応答性が消失した。この観察結果は、温度応答性のメカニズムが分子内または分子間のイオンペア(塩)とその解消によるものであることを示唆した。さらに、添加塩のアニオン種により転移温度は変化し、その程度は、ホフマイスターシリーズの構造破壊性が強いイオン種の順番と一致した。その原因は、スルホベタインの化学構造的特性である。

コア部分の疎水性度とミセルの調製方法による高分子ミセルの温度応答性とミセル形成挙動を静的光散乱(SLS)、透過率、動的光散乱(DLS)、原子間力顕微鏡(AFM)および透過型電子顕微鏡(TEM)により観察した。EHA(水への溶解度は0.01 g/ 100 mL)をコアとして温度応答性を示さない高分子ミセルは、コア部分の疎水性度を低くする(水への溶解度:*n*BA=0.14 g/ 100 mL、*n*HA=2.00 g/ 100 mL)ことで温度応答性を発現した(温度応答性が発現しやすい順: EHA<*n*BA<*n*HA)。ブロック比の影響により温度応答性を示さなかった*n*BA-*b*-SPPでは、透析法でミセルを調製することで、平衡状態でミセルが再形成できて、より均一で小さいミセルを構築し、温度応答性が発現できることがわかった。一方、温度応答性を有する高分子ミセルの転移温度は、ブロック比、コア部分の疎水性度、高分子水溶液の濃度、添加塩濃度を調節することで制御できることが明らかになった。さらに、添加塩のイオン種の影響を検討し、ミセルの半径(R_h)は、ホフマイスターシリーズの構造破壊性が強いアニオン種の順($I^- > Br^- > Cl^- > F^-$)に減少することがわかった。これは、スルホベタイン鎖の化学構造的特性であり、ホモポリマーの結果と一致した。この研究成果は*Langmuir*誌(Kim et al. *Langmuir* **2023**, 39, 1444-1455)に掲載され、第71回高分子討論会、第73回コロイドおよび界面化学討論会、第14回在日韓国科学技術者協会共同分科会および第103回日本化学会春季年会で発表を行った。

2. デュアル温度応答性を示す高分子ミセルの創成

ブロックコポリマーの構造設計による二つの刺激応答性を有する高分子ミセルを創成し、その形成挙動、転移温度の制御および温度応答性の発現機構の解明について検討を行った。上限臨界溶液温度(UCST)型のポリマー(PSPP)と下限臨界溶液温度(LCST)型のポリマー(PEGMA)をRAFT重合により合成した。EGMA-*b*-SPPのブロックコポリマーの時は、UCST型の温度応答性のみを示した。しかし、BMAをEGMA鎖にランダムで追加してトリブロックポリマー(EGMA-*r*-BMA-*b*-SPP)にすることで、UCSTと

(研究経過並びに成果報告)

LCSTを同時に示した。これは、BMAの導入により疎水性度が高まりLCSTが発現しやすくなったのが原因と推測される。今後、ブロック比、水溶液の濃度、添加塩濃度および添加塩のイオン種を調節し、ミセルの形成挙動や転移温度について更なる検討を行う。この研究成果は、第68回高分子研究発表会、第71回高分子討論会および第72回高分子年次大会で発表を行った。

3.ホスフォベタイン含有ジブロック共重合体の自己組織化と添加塩効果の検討

ホスフォベタイン鎖(PMPC)のジブロック共重合体から3種類の自己組織体(ポリマーブラシ、高分子ミセル、PICミセル)を調製し添加塩効果を検討した。PMPCとイオン性鎖(アニオン性鎖としてPSSNaまたはカチオン性鎖としてPMAPTAC)または疎水性鎖(P*n*BA)とのジブロック共重合体を合成した。MPC-*b*-nBAを用いてポリマーブラシと高分子ミセルを調製した。MPC-*b*-SSNaとMPC-*b*-MAPTACをアニオンとカチオンの電荷数が等しくなるように水中で混合してPIC(Polyion Complex)ミセルを調製した。ブラシの構造変化の推定には、表面圧ー分子店有面積(π-A)測定により検討を行った。そして、高分子ミセルとPICミセルにおいては、AFM、DLS、^{1}H NMRにより評価を行った。まず、 π-Aを用いたポリマーブラシの観察結果、0.01~0.1 Mの低塩濃度ではブラシの構造変化にイオン種ごとの大きな差は見られなかった。一方で、1.0 M前後の高塩濃度中では各イオン種に応じた構造変化が観察された。アニオン種について比較すると、ポリマーブラシは$H_2PO_4^-$>SO_4^{2-}>Cl^->NO_3^->SCN^-の順に収縮量が大きくなり、ホフマイスターシリーズのアニオンの塩析作用の順序にほぼ一致した。しかし、カチオン種ではホフマイスターシリーズの傾向が観察されなかった。この結果から、PMPCは高塩濃度条件でアニオン種と顕著に相互作用を起こすことが示唆された。

同様に高分子ミセルとPICミセルにおける添加塩効果を検討し、高分子ミセルの場合、ブラシと同様にアニオン種依存性を示し、その程度はホフマイスターシリーズの塩析作用の順序に一致した。しかし、カチオン種では依存性が見られなかった。アニオン種と特異的に相互作用する様子は、PICミセルにおいても観察された。従って、この性質はモルフォロジーに依存しないPMPC固有の性質であると考えられたため、PMPCホモポリマーに様々な塩を添加して^{1}H NMRとFT-IRによりピークの変化を観察した。その結果、アニオン種によりピークのシフトが見られ、その変位の順序はホフマイスターシリーズに一致した。カチオン種依存性を示さない原因としてはPMPCの側鎖末端の第四級化アンモニウムカチオンの静電引力によるアニオンの局在にあると推測される。添加塩はPMPCの高次構造変化に関与するのではなく、PMPC周辺の水分子と相互作用することでPMPCの水和状態に影響を与えているではないかと考えられる。この研究成果は、 第71回高分子討論会、第73回コロイドおよび界面化学討論会で発表を行った。今後、Langmuir誌に投稿する予定である。

・発表論文

1. Kim et al. *Langmuir* 2021, 37, 14733-14743.
2. Kim et al. *Colloid Polym. Sci.* 2022, 300, 125-138.
3. Kim et al. *Langmuir* 2023, 39, 1444-1455.

７． ボックスカルバートに作用する地震時三次元周面せん断力の実験的解明

京都大学大学院　工学研究科　助教　宮﨑　祐輔

（研究結果報告）

道路盛土においてアンダーパスとして建設されるボックスカルバートは，過去の地震において段差被害や目開きなどの供用性を喪失する被害を繰り返し経験している．この被害を回避するためには，周辺地盤との一体性を喪失するメカニズムを解明することが一つの方策として考えられる．本研究ではこの一体性の喪失を地盤から構造に伝達する応力を計測的に解明するアプローチをとる．初年度では，小型3軸力覚センサを介して，土中の構造物に作用する直応力とせん断応力を同時に計測可能であることを要素実験により示した．最終年度においては，繰り返しせん断過程における小型3軸力覚センサの計測精度を検証した．さらに，遠心力載荷実験装置を用いて実物規模の寸法と自重応力状態を再現した，ボックスカルバートを含む盛土模型に対する振動実験を実施し，構造物に作用する地震時の直応力，せん断応力関係を計測することを試みた．以下に成果を報告する．

1．単調および繰り返し定圧一面せん断試験による小型3軸力覚センサの計測精度検証実験の構築

図1に，せん断応力計測に関する概略図を示す．**図1(a)**に示す小型3軸力覚センサに対して，受圧面の治具を組み合わせることで，地盤から作用する直応力（z方向）とせん断応力（x，y方向）を計測する．直応力およびせん断応力計測のキャリブレーションには，定圧一面せん断試験装置を用いた．一面せん断試験装置は，ある地盤要素のせん断破壊面を二分割された金属箱により規定することで，その面内のせん断応力を計測する装置である．金属箱内は円孔形状となっており，内部に実験対象とする土試料が充填される．この装置において，二分割された金属箱の上箱の内部に小型3軸力覚センサを埋め込み（**図1(c)**，**(d)**），下箱には砂試料を充填することで，所定の直応力条件における砂試料に作用する単調および繰り返しせん断応力を計測する機構を開発した．

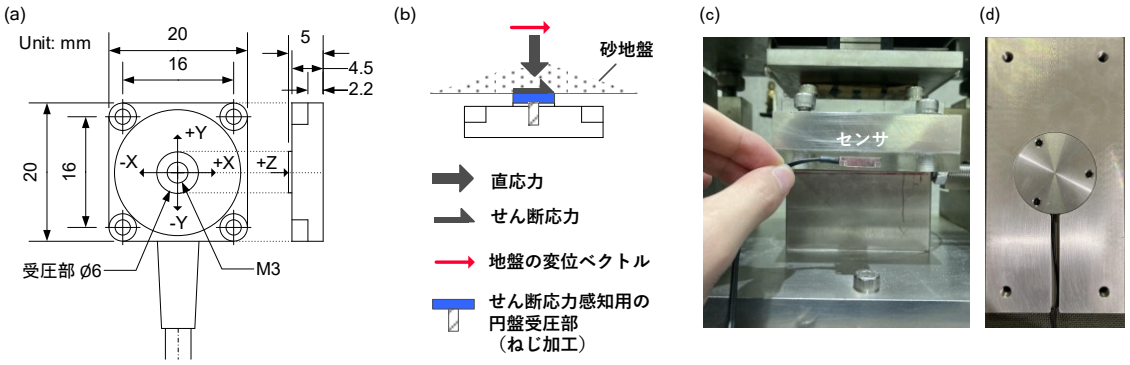


図1 地震時周面せん断応力の計測：(a) 3軸力覚センサの寸法 (b) せん断応力の計測機構 (c) 定圧一面せん断試験装置とセンサの設置関係 (d) 金属箱内部へのセンサの埋め込み状況（金属製の円盤内部にセンサを埋め込む）

2．繰り返しせん断過程における小型3軸力覚センサの計測精度の検証

上述した計測機構により，相対密度45%,85%にそれぞれ調整した豊浦砂と小型三軸力覚センサの円盤受圧部の境界面を繰り返しせん断した．**図2**に，垂直応力78.4 kPaにおける，繰り返しせん断過程の計測結果を二種類の相対密度条件について示す．同図には小型三軸力覚センサから算出したせん断応力と試験装置から計測されるせん断応力の二種類を示している．図より，試験装置と小型三軸力覚センサからそれぞれ得られるせん断変位-せん断応力の履歴曲線がよく一致して

いることがわかる．相対密度85%の試験結果では，履歴曲線の一致程度がさらに改善している．このことから，乾燥砂の地盤と構造物が接する境界面においては，繰り返しせん断応力の履歴を精度良く計測可能であり，密な砂地盤の条件でより精度が改善するといえる．本実験では，異なる垂直応力条件による比較を実施しており，その分析結果を今後論文として発表する予定である．

3．ボックスカルバートに作用する地震時の直応力・せん断応力関係

写真1に三軸力覚センサを搭載したボックスカルバート模型，ボックスカルバートを含む盛土模型をそれぞれ示す．ボックスカルバートの側壁及び底板の中央部において，**図1(a)**に示す機構により三軸力覚センサを設置した．遠心載荷速度は50Gとした．また，入力波は1 Hz，20波の正弦波であり，最大変位振幅を調整して入力した．以下に結果の一例を示す．

図3に，三軸力覚センサにより計測したカルバート底部のせん断応力および直応力の時刻歴を示す．同図は地震動の入力開始時点から終了までの挙動を抜粋して示している．せん断応力および直応力の時刻歴のいずれも1 Hzと3 Hzの複合的な振動を示しており，地震動に対して構造物に作用する周面せん断力を計測できていたと考えられる．また，**図4**に，カルバートの振動方向の応答速度と底板部で計測したx, y方向のせん断応力および直応力（z方向）の関係を示す．x方向は振動方向と直交し，y方向は振動方向と一致する．図より，直応力は，カルバートの応答速度と相関性が小さいことがわかる．x, y方向のせん断応力については，応答速度の変化に対して一定の応力範囲で振動している．ただし，定圧一面せん断試験で確認された明瞭な相関性を確認することはできない．センサのノイズの除去方法や，計測位置について再考する必要があるものの，ボックスカルバートに作用する三次元地震時周面せん断力の計測が小型三軸力覚センサにより実現できると考えられる．

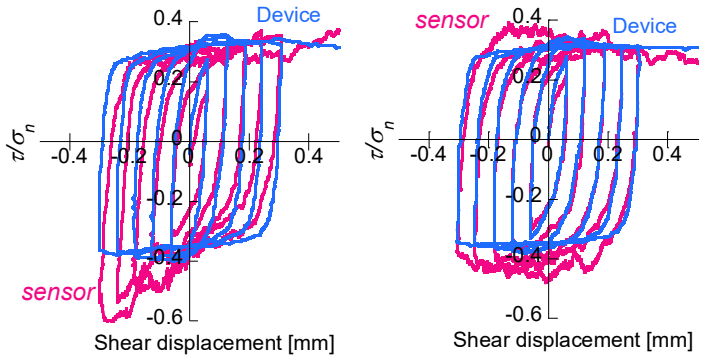


図2 定圧一面せん断試験（78.4 kPa）の計測結果：左が相対密度45%，右が相対密度85%

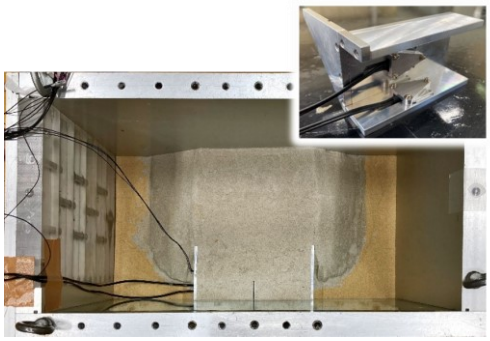


写真1 三軸力覚センサを搭載したカルバートを含む盛土模型

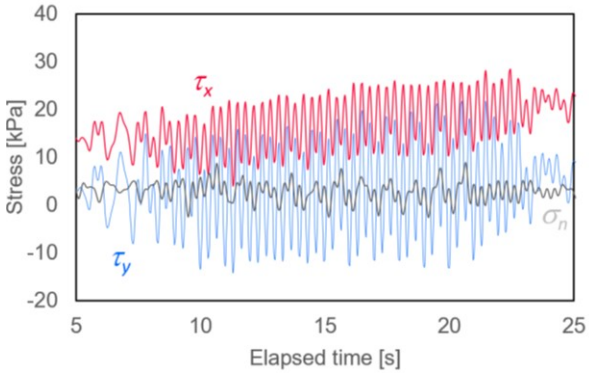


図3 振動過程におけるせん断応力および直応力の時刻歴

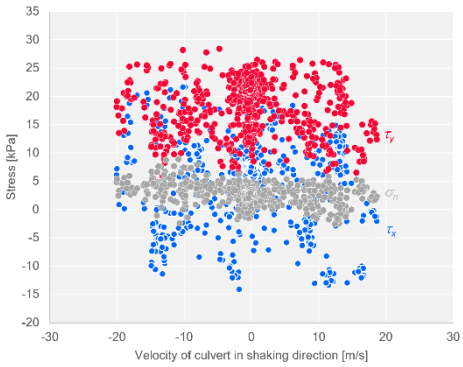


図4 カルバートの応答速度と各種応力の関係

８． マイクロ流路を利用した薬物共結晶の高速合成と共結晶形成ダイナミクスの解析

東京工業大学　物質理工学院応用化学系　助教　織田　耕彦

（研究結果報告）

背景　難水溶性を有する医薬物質の生体利用能を向上させる方策として，薬物と別の化学物質（共有体）が結晶構造を形成する「共結晶」の合成が注目されている．粉砕法，加熱法，貧溶媒法は現在主流の共結晶合成手法であるが，粉砕法（*J. Am. Chem. Soc.*，113（1991）2586）と加熱法（*J. Pharm. Sci.*，99（2010）1693）は，局所的な摩擦熱や加熱操作に起因した薬物の熱変性が生じることが問題とされている．貧溶媒法（*J. Pharm. Biopharm.*，85（2013）854）は，加熱操作を経ないため薬物の熱変性は回避されるが，貧溶媒として有機溶媒を大量使用する点が問題視されている（*Adv. Drug. Deliv. Rev.*，117（2017）178）．対して，超臨界CO_2の貧溶媒効果を利用した「超臨界貧溶媒法」（*Amer. Assoc. Pharm. Sci.*，13（2012）1396）では，薬物・共有体を含有する良溶媒に超臨界CO_2（貧溶媒）を接触させることで再結晶化を行う．また，CO_2を共有体として，薬物と超臨界CO_2を接触させるのみで共結晶を作製することもできる．何れの場合も超臨界CO_2が有機溶媒（貧溶媒）を代替するため，従来の貧溶媒法と比べて有機溶媒の使用量を大幅に低減することが可能である．一方で，回分操作による共結晶形成であるために，良溶媒－超臨界CO_2間での物質移動が典型的に律速段階となりやすい．物質移動が律速段階となることで，不均化状態が持続するため，共結晶の粗大化という問題が容易に生じる．これらに対して，フロープロセスでは，微小流路を用いた迅速混合によって均一相形成時間を大幅に短縮できるため，拡散律速条件を克服できる可能性がある．また，回分操作から連続プロセスに展開することで，共結晶の生産量を大幅に引き上げることもできる．以上より本研究は，従来の回分操作の課題克服を念頭に，共結晶フロー合成プロセスの構築を目的とした．

研究手法　本研究で構築した共結晶のフロー合成プロセスの模式図を図1に示す．Enoxacin（ENX）／Ethanol（EtOH）溶液とCO_2を同軸多重管反応器(Bored Through)で接触させることで，Enoxacin（薬物）とCO_2（共有体）の共結晶を作製した．圧力は10-20.0 MPa，温度は40-80℃，CO_2流量は200-400 mL/min（大気圧），EtOH溶液流量は0.20-0.30 mL/minとした．また，Enoxacin／EtOH 溶液と超臨界CO_2と5 h 接触させた後，超臨界CO_2だけを1 h流通させることで，生成物を乾燥させた．

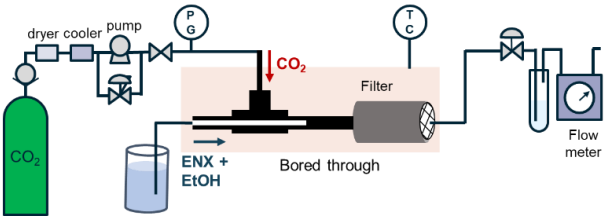


図1 共結晶のフロー合成プロセス

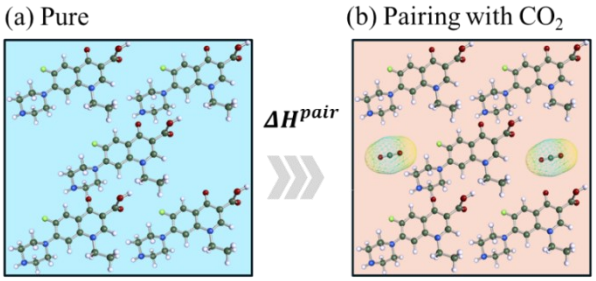


図2 CO_2共結晶の形成におけるエネルギー変

本研究では，CO_2共結晶の形成過程を量子科学計算で再現することで，共結晶形成指針の獲得を試みた．具体的には，CO_2共結晶が形成するための条件，つまりはCO_2がEnoxacinに内包されるための条件は，Enoxiacin分子とCO_2分子がペアを形成する際のエネルギー変化（ΔH_s^{pair}）が負であることが挙げられる（図2）．この過程に，合成条件（CO_2圧力・良溶媒の種類）が与える影響を検証し，CO_2共結晶の形成指針を獲得すべく，量子科学計算（COSMO法）から得られる分子情報（分子表面電荷密度，分子体積）を熱力学関係に導入することで，エネルギー変化（ΔH_s^{pair}）を理論的に算出した．

（研究経過並びに成果報告）

結果と考察　フロー装置（80 ℃，20.0 MPa，管長さ4 cm）と回分装置（40℃，20.0 MPa, 2h）で得た生成物のXRD結果を図3に示す．何れにおいても，Enoxacin無水和物（原料）と異なる位置にピークが出現しており，CO_2共結晶が形成したことを示している．また，未反応のEnoxacin無水和物のピークが完全に消え，CO_2共結晶の形成が完了していることも確認できる．更に，フロー生成物のTG-mass分析からも，160℃付近で顕著に重量が減少し，同温度域においてCO_2が放出されることが確認されており，CO_2共結晶の形成が支持されている．また，図4に示すように，原料薬物の粒径が約 30 μmであったのに対して，生成物が約 7.5 μmであった．更に，BET 比表面積測定からも，表面積が12.8 m^2/gから15.8 m^2/gへと大きくなっていることが示された．これらの結果から，超臨界貧溶媒フロープロセスを用いることで，より微小な共結晶の形成が可能であることを示された．しかしながら，フロー作製では収率よく共結晶を作製できる条件が限定的であった．

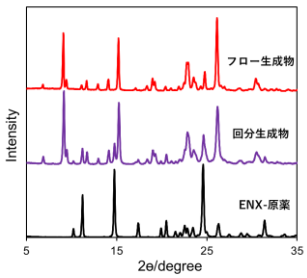


図3 生成物のXRD結果

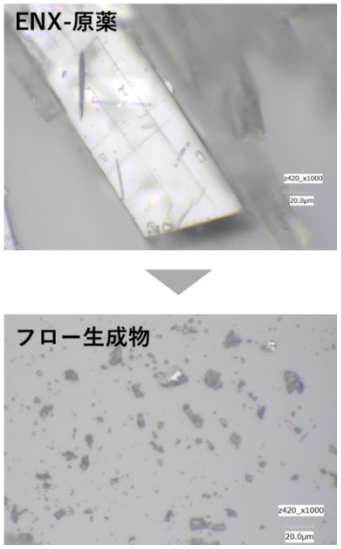


図4 原薬と生成物の顕微図

そこで，フロープロセスにおける共結晶作製条件の最適化を行った．温度，圧力，溶液流量，反応管長さを変更した際の収率の変化を表1に示す．結果を要約すると，高温条件（60℃以上），高圧条件（15 MPa以上），高滞留時間条件（反応管長さ4 cm以上）が，高収率を達成する上で重要であることが明らかとなった．本プロセスでは，貧溶媒である超臨界CO_2がEtOH（良溶媒）と均一相を形成し，Enoxacin溶解度を低下させることで，Exnoxacin-CO_2共結晶を析出させている．また，高温高圧条件では，EtOHとCO_2が平衡論的に均一相を形成しやすい．従って，高温高圧条件では，EtOHとCO_2が均一相を形成し，Enoxacinの溶解度がより顕著に低下したため，高い収率が得られたと考えられた．また，時間依存性の実験から，超臨界CO_2とEtOHの均一相形成には，7 min以上の滞留時間（接触時間）が必要であることも示唆された．

表1 各形成条件における共結晶の形成収率

No.	Temp. [℃]	Pres. [MPa]	Sol. Flow [mL/min]	Length [cm]	ρ_{CO2} [g/cm3]	space time [min]	Yield [%]
1	80	20	0.2	4	593.89	7.00	27.0%
2	**60**	20	0.2	4	723.68	7.00	15.6%
3	**40**	20	0.2	4	839.81	7.00	0.0%
4	80	20	0.2	**2**	593.89	6.62	0.0%
5	80	20	**0.25**	4	593.89	5.60	15.8%
6	80	20	**0.3**	4	593.89	4.66	0.0%
7	80	**10**	0.2	4	221.6	0.75	0.0%
8	80	**15**	0.2	4	427.15	0.75	18.4%

量子化学計算と統計熱力学計算を併用することで，CO_2のモル分率に対するエネルギー変化（ΔH_s^{pair}）を理論的に算出した（図5）．CO_2のみでは，CO_2分率が増大するするにつれて，ΔH_s^{pair}が減少，つまりはCO_2共結晶が安定化する挙動が見られた．この結果は，CO_2圧力の増大が，CO_2共結晶の形成に有利に働くことを裏付けている．また，AC（Acetone）・EA（Ethyl acetate）を共存させた場合では，ΔH_s^{pair}がCO_2分率に対して増大する傾向を示した．この結果は，これらの溶媒を貧溶媒として用いた場合には，CO_2共結晶の形成が阻害される可能性があることを示唆している．

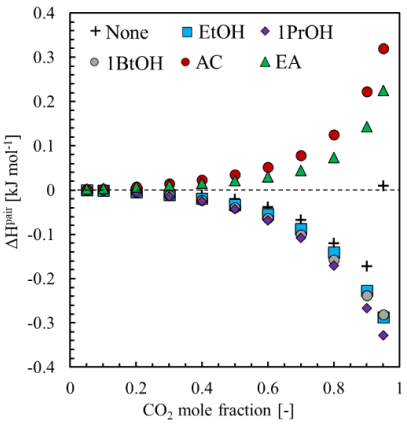


図5 CO_2分率に対するΔH_s^{pair}の変化

成果報告（学会発表）

1. 秋山 星佳, Hao Yingquan, 織田 耕彦, 下山 裕介, 分子情報と熱力学モデルに基づく共結晶探索・設計システムの構築, 化学工学会第 52 回秋季大会, VF117, オンライン, 2021. (口頭発表)
2. 高橋 龍二, 織田 耕彦, 下山 裕介, 画像解析を駆使した超臨界貧溶媒プロセスの設計, 化学工学会新潟大会 2022, 新潟, D208, 2022. (口頭発表)

９． 卵殻を活用したクロマトグラフィー充填剤の開発

慶應義塾大学　理工学部　准教授　蛭田　勇樹

（研究結果報告）

【研究背景】

HPLCのカラム充填剤には多孔性シリカゲルをベースとした充填剤が一般的に使用されている。特に、シリカゲル担体にオクタデシルシリル（ODS）基を化学修飾し、疎水性相互作用によって成分を分離するODSカラムは、最も汎用性が高い逆相カラムである。しかし、酸性酸化物であるシリカゲルは、高pH条件下で溶解および修飾の脱離が生じるため、アルカリ性移動相の使用および塩基性サンプルの分析がカラムの安定性や寿命に悪影響を及ぼす。そのため、シリカゲルカラムに使用可能な移動相のpHは一般的に2-8程度と制限されている。しかし、医薬品などに多く存在する塩基性化合物の分取・分析においては、塩基性化合物はpH 2～8で正に帯電し、充填剤表面に存在する残存シラノール基との間に静電相互作用を生じて吸着が起きるため、ピークのテーリングや保持時間の変動による分離能や再現性の低下を生じる。したがって、塩基性化合物を長期的に良好に分離するためにはアルカリ性移動相を用いることができる高アルカリ性耐性充填剤が求められる。卵殻は、食品製造業や家庭及び飲食店等において、大量に生じる廃棄物であり、年間約30万トンも廃棄されている。環境保全の観点から土壌改良剤などへの活用の努力にも関わらずその大半は焼却・埋め立て処分されている。そのため、安価に大量に入手可能である。さらに、炭酸カルシウムベースのバイオミネラルであり、多孔性構造を持ちアルカリ耐性が高い。本研究では、卵殻を母体とした分取カラム用充填剤の商業スケールで製造可能な合成法の確立と有機合成における目的化合物の分離精製へと応用した。さらに、卵殻粉末を分級することで、分析カラムとしても使用できるレベルまで分離能を向上させ、豚全血にスパイクした治療薬物モニタリング（TDM）の対象薬剤の血中濃度の定量へ応用した。

【実験方法】

卵加工会社から購入した卵殻粉末にカルシウム除去剤で表面処理を施し、濃度と反応時間を最適化することで卵殻表面に均一な多孔質構造を露出させた。生体高分子等の不純物を酸化剤によって除去した後、研究代表者の先行研究 (Y. Hiruta., et al., *J. Mater. Chem. B*, **2019**, *7*, 4771-4777) と同様に、修飾ポリマーとしてポリマレイン酸オクタデセン交互ポリマー（Poly Maleic Acid-*alt*-1-Octadecene: PMAcO）を静電吸着させることで充填剤Eggshell-PMAcOを作製した。Eggshell-PMAcOをセミ分取用カラムに充填し、HPLCシステムによってカラムの性能評価を行った。中性条件下における基礎特性評価、およびシリカゲルカラムが使用できないアルカリ性条件下における塩基性薬剤の分離実験を行った。天然物であるステモナアルカロイドの全合成において、重要な中間体であるデヒドロステモニンを含む2つのジアステレオマーの分離、核酸医薬品の中間体の精製に応用した。さらに、分離効率向上および背圧低減を目的として、サイクロンおよび沈降分離による卵殻粉末の分級を行い、Eggshell-PMAcOを作製し分析カラムとした。豚全血にスパイクされた真菌感染症の治療に用いられるボリコナゾール、分子標的治療薬であるイマチニブの血中濃度の定量へと応用した。

（研究経過並びに成果報告）

【結果と考察】

アルキル鎖の長さが異なる10種類のアルキルベンゼンおよび5種類のステロイドの保持挙動を評価した。アルキル鎖の長さが長くなるほど保持時間が長くなったことから、表面に修飾されているPMAcOのオクタデセン基によって逆相の保持挙動を示すことがわかった。ステロイドに関しては、疎水性度を示すlog*P*値とは異なった順序で溶出してきた。これはEggshell-PMAcOカラムが単純な逆相の保持挙動のみならず、炭酸カルシウムもしくはPMAcO由来のカルボン酸によって、その他の分離モードによってステロイドの保持挙動に影響したことを示している。

アルカリ性移動相（アンモニア水溶液、pH＝11.5）を用いて、5種類の三環系抗うつ薬の分離について検討した。pK_aがアンモニアよりも高い化合物については、ピークのテーリングが見られた。これはアンモニア水溶液では塩基性が不十分で完全に分子型にできなかったためであると考えられる。アンモニアよりもpK_aが低い化合物に関しては良好なクロマトグラムを得ることができた。そのなかで、イミプラミンとクロミプラミンの2種類の分離性能について評価を行った。それぞれ5 mgずつ合計10 mgを完全分離することができた。それに加え、アルカリ性移動相を2,000分間流し続けて連続分析を行った後においてもカラムの劣化が見られず十分な耐久性が示された。デヒドロステモニンを含む2つのジアステレオマーの分離にも成功し、^{1}H NMRより分離した試料が分解するすることなく回収可能であることが示された。5-メチルウリジンの5′-位と2′-位をそれぞれDMTr基と*tert*-ブチルジメチルシリル (TBS) 基で順に保護して2′-*O*-TBS-5′-*O*-DMTr-5-メチルウリジンを合成する過程においてもEggshell-PMAcOカラムを用いて精製することが可能であった。

サイクロンシステムによって得た粒度分布の異なる3種類の粒子に対し、沈降分離を行い4 μm以下の微粒子を減少させることに成功した。分級した粒子を充填したカラムは、未分級の粒子を充填したカラムよりも高い分離効率および低い背圧を示した。中性移動相中で、中性薬剤のボリコナゾールをスパイクした豚全血サンプルを使用し、ボリコナゾールの定量分析に成功した。また、水の代わりにpH = 10.8に調製されたホウ酸ナトリウムバッファーを使用したアルカリ性移動相中で、塩基性薬剤のイマチニブをスパイクした豚全血サンプルを使用し、イマチニブの定量分析に成功した。以上のように、本研究では、卵殻にPMAcOを修飾することによって分取カラムおよび分析カラムとして十分な性能を有した、アルカリ性耐性逆相カラムを開発した。

【本研究で得られた成果】

1. T. Yoshii, K. Nakano, T. Okuda, D. Citterio, **Y. Hiruta**, “Evaluation of separation performance for eggshell-based reversed-phase HPLC columns by controlling particle size and application in quantitative therapeutic drug monitoring”, *Analytical Methods* **2023**, *15*, 1790-1796
2. T. Yoshii, A. Sakama, K. Kanamori, K. Nakanishi, H. Imai, D. Citterio, **Y. Hiruta**, “Fabrication process development and basic evaluation of eggshell-based column packing material for reversed-phase preparative separation”, *Journal of Chromatography A* **2023**, *1688*, 463722
3. T. Yoshii, M. Mochida, K. Kaizu, Y. Soda, K. Kanamori, K. Nakanishi, T. Sato, H. Imai, D. Citterio, **Y. Hiruta**, “Amphiphilic Copolymer-Modified Eggshell-based Column Packing Materials for the Preparative Separation of Basic Drugs”, *ACS Applied Polymer Materials* **2022**, *4(10)*, 6949-6957
4. K. Kaizu, M. Mochida, H. Imai, D. Citterio, **Y. Hiruta**, “Quantitative evaluation of reversed-phase packing material based on calcium carbonate microsphres modified with an alternating copolymer”, *Journal of Chromatography A* **2022**, *1677*, 463294

10.　無意識生活動作のセンシングに基づく整形疾患スクリーニング手法の確立

慶應義塾大学　理工学部　准教授　杉浦　裕太

（研究結果報告）

本研究では、日常生活動作から整形疾患を推定可能なスクリーニング手法の確立を目指した。関節、神経の変性が主体の整形外科疾患では、非常に緩徐に症状が進行するために患者自身が症状を自覚しにくい。自覚した時点ではかなり病状が進行し、結果的に手術などの侵襲の大きい治療を選択せざるを得ないことも多い。一方で関節、神経の変性は初期段階であっても特徴的な動作パターンを呈することが知られている。熟練した医師はこの初期段階の動作パターン変化を見極めることができるが、患者自身や患者の周辺の人が把握することは至難である。病院外の日常生活空間で、動作パターンをセンシングし疾患の初期症状をスクリーニングすることができれば、早期発見、治療、重症化予防につなげることができると考えた。

以下の2つの疾患に着目をし、この疾患をスクリーニングするアプリケーションを開発した。

手根管症候群（CTS）：手関節部の手根管を通る正中神経が圧迫されることで罹患し、中高年の女性に好発する末梢神経障害。母指から環指にかけての痺れや感覚障害が緩徐に進行し、重症化すると母指球筋の萎縮による母指の対立障害が生じる。有病率は2～4%。

頚髄症（CM）：頚椎症性脊髄症や頚椎後縦靭帯骨化症などの疾患により、緩徐に脊髄を圧迫され、巧緻運動障害や歩行障害などの症状を引き起こし、日常生活に支障をきたす状態。広く知られているスクリーニングとして手指の把握を素早く行う10秒テストがある。

本研究で開発した疾患スクリーニングシステムを備えたモバイル端末を所持することで、生活者に検査の意識を与えないまま疾患の有無や重症度を判定した。研究期間内で3つのスクリーニング手法を考案し、具体的にプロトタイプを開発し、システムの評価を実施した。具体的には、①モバイル端末画面操作ログを利用した疾患推定手法[1]、②タブレットでの書字運動ログを利用した疾患推定手法[2]、③モバイル端末内蔵カメラを利用した疾患推定手法[3]、の3つ手法を確立した。さらにこれらを統合したコンセプト論文が掲載される予定である[4]。

[主要な発表文献]

1)　Takafumi Koyama, Shusuke Sato, Madoka Toriumi, Takuro Watanabe, Akimoto Nimura, Atsushi Okawa, Yuta Sugiura, Koji Fujita, A Screening Method Using Anomaly Detection on a Smartphone for Patients With Carpal Tunnel Syndrome: Diagnostic Case-Control Study, JMIR Mhealth Uhealth 2021;9(3):e26320.

2)　Takuro Watanabe*, Takafumi Koyama*, Eriku Yamada, Akimoto Nimura, Koji Fujita, and Yuta Sugiura, The Accuracy of a Screening System for Carpal Tunnel Syndrome using Hand Drawing, Journal of Clinical Medicine, MDPI. * These authors contributed equally.

3)　Takuya Ibara, Ryota Matsui, Takafumi Koyama, Eriku Yamada, Akiko Yamamoto, Kazuya Tsukamoto, Hidetoshi Kaburagi, Akimoto Nimura, Toshitaka Yoshii, Atsushi Okawa, Hideo Saito, Yuta Sugiura, Koji Fujita, Screening for degenerative cervical myelopathy with the 10-s grip-and-release test using a smartphone and machine learning: A pilot study, Digital Health, accepted.

4)　Takuro Watanabe, Chengshuo Xia, Koji Fujita, Yuta Sugiura, Screening for Carpal Tunnel Syndrome using Daily Behavior on Mobile Devices, Computer, Special Issue on Computing in Telemedicine，2023, accepted.

(研究経過並びに成果報告)

成果①：モバイル端末画面操作ログを利用した疾患推定手法[1]

本研究ではスマートフォンを用いたゲームプレイ中の母指の運動データをCTSのスクリーニングに利用した。患者と非患者のデータ数の偏りの問題を解決するために、非患者のみのデータを使って推定モデルを作る異常検知の方法を応用することを考えた。具体的にはオートエンコーダによる手根管症候群のスクリーニングを行うシステムを実装した。本システムを用いて手根管症候群患者の検出精度の評価実験を行ったところ、感度は94%、特異度は67%、AUCは0.86となった。さらに母指の運動方向を限定して推定精度がどのように変化するかどうかを調査した。

成果②：タブレットでの書字運動ログを利用した疾患推定手法[2]

スタイラスを用いたタブレット上の描画行動で、CTSとCMのスクリーニングができるか検討をした。参加者は、タブレット上に表示された特定の形状をスタイラスで描き、スタイラスの動きや圧力などのデータを記録した。このデータを利用し、サポートベクターマシン（SVM）で特徴を学習し、患者と非患者を分類した。CTSのスクリーニングでは、感度82%、特異度71%の結果を得た。一方、CMのスクリーニングでは、感度と特異度がそれぞれ76%で、最良のモデル（三角波形）でAUCが0.80という結果が得られた。これらのモデルは、高い精度でCTSとCMを識別することができ、病院外でも有用な疾病スクリーニングシステムの開発に適用可能である。

成果③：モバイル端末内蔵カメラを利用した疾患推定手法[3]

10秒間の手指のグーパー運動を実施することで、CTSとCMのスクリーニングを実施できるか検討をした。このシステムはスマートフォンのフロントカメラで手の動画情報を抽出する。その後、Googleが提供する骨格抽出モデル（MediaPile）を用いて手の三次元情報に変換する。CTSとCMの患者群と対照群が参加し、テスト中に撮影された映像を分析した。患者がCTSかCMを罹患しているかどうかを推定するために、SVMを使用した。また、重症度を推定するためにランダムフォレスト回帰分析をした。最終的な分類モデルは、CTSに対して感度89％、特異度83％、AUC0.894、CMに対して感度90.9%、特異度88.2%、AUC0.93を示した。各推定スコアと複数の標準的な評価スコアとの間には良好な相関が確認できた。このシステムは、高い精度と利便性を備えているため、地域住民や非専門医でもCTSとCMのスクリーニングツールとして有用である。

上記の成果を統合して、日常生活動作での整形外科疾患推定に関するコンセプト論文としてまとめあげ、Computerに投稿し採択されたため、後日掲載される予定である[4]。これにより広く成果を広めたいと考えている。

11. $CsPbBr_3$ペロブスカイトナノ結晶蛍光体の自己回復機能の改善

慶應義塾大学　理工学部　専任講師　磯　由樹

（研究結果報告）

著者の先行研究では、オレイン酸(OA)とオレイルアミンが表面リガンドとして吸着している$CsPbBr_3$ナノ結晶(NCs)を光劣化させてから暗所で保管すると、自己回復する現象を報告した[*J. Mater. Chem. C*, 7, 8546 (2019).]。これらの現象は、光を吸収して励起した際に粒子表面付近の励起子の影響でOAなどの表面リガンドが脱離し、光照射を止めた後に再吸着したことによると考えられる。したがって、表面吸着種の種類により、光劣化と自己回復の挙動に違いが現れると予想される。本研究では、パーフルオロデカン酸(PFDA)を$CsPbBr_3$ NCsに吸着させて光安定性と自己回復の変化について調査した。

$CsPbBr_3$ NCs は先行研究と同様に合成した。得られた$CsPbBr_3$ NCs (OA-NCs)の分散液にPFDAのトルエン溶液（0.3 mMまたは3.0 mM）を加え、PFDAを表面リガンドとして吸着させた。遠心分離と真空乾燥により、OA-NCsとPFDA-NCsの固体試料を作製した。ナノコンポジット膜を作製するため、エチレン酢酸ビニル共重合(EVA)樹脂をOA、オレイルアミンおよび1-オクタデセンを混合したトルエンに溶解し、ここにOA-NCsまたはPFDA-NCsを分散させた。これをシャーレ上で乾燥し、得られたナノコンポジット膜を2枚のガラス基板で挟んだ。Fig. 1のように各膜試料(OA-NCs@EVAおよびPFDA-NCs@EVA)に平面青色LEDで光照射を72 hした後、暗所で168 h保管した。

乾燥したOA-NCsとPFDA-NCsの固体試料の表面リガンドの分析を行ったところ、Fourier変換赤外吸収スペクトルより、いずれもオレイン酸が吸着していた。X線光電子分光法により、PFDA-NCsだけフッ素のピークが検出された。したがって、PFDA-NCsの表面にはOAとPFDAの両方が吸着していることがわかった。EVA樹脂を用いて作製したナノコンポジット膜の光照射および暗所保管による外観の変化をFig. 2に示す。いずれの膜試料も青色LED光の照射で黒色化し、その後の暗所保管中に黄色に戻った。これらの現象は先行研究で観察されたものと同じであることから、それぞれ表面リガンドの光誘起脱離と再吸着に起因する現象と考えられる。Fig. 3に蛍光強度の変化を示す。0.3 mMおよび3.0 mMのPFDA溶液を添加した試料の蛍光強度は、照射開始24 h後にそれぞれ初期強度の110% および131%まで増加した。これらはFig. 4のような表面リガンドの吸着状態の最適化により光活性化現象が生じたと考えられ、PFDAの量が多いほどその最適化の影響が強く現れたと言える。その後は光照射を終えるまで単調減少に転じたが、これは表面リガンドの光誘起脱離に伴う表面欠陥の増加が支配的になったことに起因する。暗所保管中はPFDA溶液の添加量が多いほど自己回復が起きにくくなった。NCs表面から脱離したPFDAはOAよりも再吸着しにくいと考えられる。以上の結果より、表面修飾剤の種類が自己回復現象に影響することが明らかにされた。その選定により回復の程度だけでなく速度も改善する余地があると考えられる。さらに、PFDAは光活性化現象により蛍光強度を一時的に増大させる効果があることも示された。

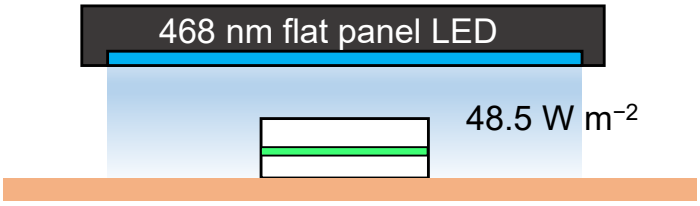


Fig. 1 膜試料への光照射方法.

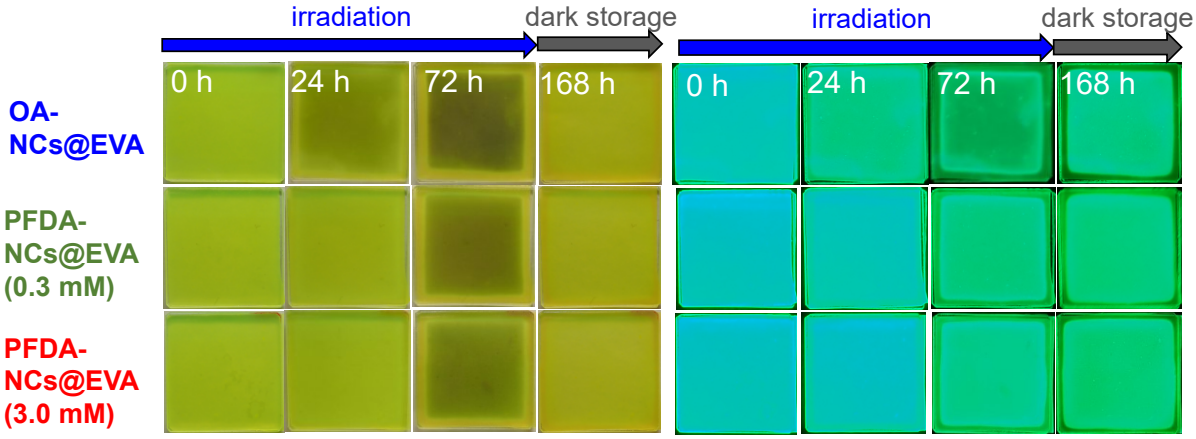


Fig. 2 各膜試料の光照射と暗所保管による外観の変化. 白色光下(左)と紫外光下(右)で撮影.

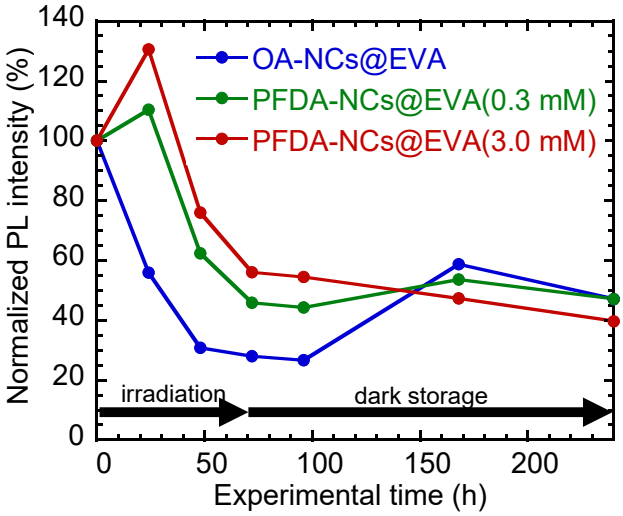


Fig. 3 各膜試料の蛍光強度の変化. 初期強度が100%に規格されている.

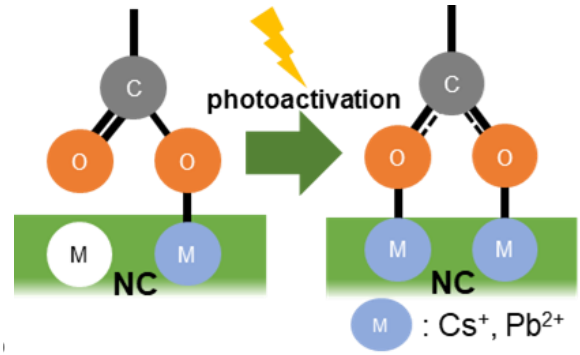


Fig. 4 カルボン酸系表面リガンドの配位数が光活性化で増大する場合の推定されるイメージ.

第６５回贈呈分（２０２２年度）

12.　二次元ファンデルワールス物質における量子電子相制御

東京大学　大学院工学系研究科　准教授　ヒルシュベルガー マクシミリアン

(研究結果報告)

ファンデルワールス物質は、弱い静電気力で結合した2次元シートを有します。そのため、容易に剥離して独立した単層を形成することができ、新たな物性や有用な機能用途が出現する可能性を秘めています。有名な例は、炭素の2次元シートであるグラフェンです。グラフェン以外にも、この10年で多くの二次元材料が発見されています。中でも磁性材料は、結晶性が高く、積層・結合して新しい界面を形成できるため、磁性と電気分極の相互制御が可能なマルチフェロイックデバイスの設計に利用できることから、基礎科学と工学のフロンティアと考えられています。

この1年間は、みずほ財団の支援を受けて、2次元ファンデルワールス（vdW）磁性体の研究を行ってきました。私たちは、ヘリ磁性秩序、いわゆるスピンテクスチャを持つvdW磁性体を探しました。この磁性体では、スピンがベクトルqに沿って一定の回転指向性（ヘリシティ）で空間中を周期的に回転します。言い換えれば、qはヘリ磁気秩序の「方向」を示しており、磁気秩序はqの方向に沿ってねじれるが、qに垂直な平板は平行な強磁性を形成します。これまでの文献では、vdW型ヘリ磁性体の報告は限られており、存在するものはqが2次元vdW層に垂直な場合が多かったです。このような場合、単層の磁気秩序は強磁性であり、ヘリ磁性ではありません。

研究代表者と研究グループの2人は、DyTe3が、qがvdW層面内にあり、垂直でないヘリ磁性金属の珍しい例であることを突き止めました。磁性材料研究の「現状」を考えると、これは新しいデバイスやインターフェースの設計を可能にする重要な前進です。私たちはまず、みずほ財団の支援で購入した箱型炉を用いたフラックス法により、DyTe3の単結晶を合成しました。この技術は、テルル元素に少量のジスプロシウムを加えた液体を800℃程度まで加熱し、ゆっくりと冷却するもので、冷却過程で成長条件の最適化を行い、幅20×20mm、厚さ約0.1mmの単結晶板を形成します。

単結晶の品質は、東京大学の共同研究室において、3つの手法で評価します： まず、数個を採取して粉砕し、強いX線を当てて回折パターンを解析します。この方法で、結晶空間群Cmcm（#63）のDyTe3の結晶構造または周期格子が確認されました。第二に、vdW構造の数層を除去して清浄な表面を作り、エネルギー分散型X線分光法（EDX）を用いて、DyTe3の1：3元素組成を確認します。第三に、この材料のフレーク（～2x2x0.05 mm）に細い金線を取り付け、みずほ財団の支援を受けているロックインアンプを用いて電流に対する電圧応答を検出することにより、抵抗値を測定しました。試料の冷却に伴う抵抗値の変化、特に極低温での抵抗値から、本結晶の格子欠陥の濃度が極めて低いことが確認されました。より正確には、-271℃での抵抗値は室温での値より300以上低く、まさに優れた材料品質であることがわかります。

次に、この単結晶をJRR-3（東海村）に運び、ビームライン5G-PONTAで詳細な中性子散乱実験を実施しました。JRR-3のような世界最先端の研究施設があることは、日本の材料科学の重要な強みであり、共同研究の可能性に感謝しています。このビームラインでは、私たちの最高の結晶であるDyTe3に強力な磁性中性子ビームを当てます。この中性子の偏向（散乱）を、磁気構造のモデル計算と比較することで、ファンデルワールス磁性体DyTe3におけるナノメートル周期のヘリ磁性スピ

（研究経過並びに成果報告）

ンテクスチャを特定しました。特に、磁気モーメントの向きを高精度に決定できる偏光中性子散乱という手法を用いました。

また、茨城県つくば市のKEKが運営するシンクロトロン（リング型加速器）施設「フォトンファクトリー」で、X線の散乱でも結果を確認しました。中性子実験と同様に、強いX線ビームを試料に当て、検出器での回折や散乱パターンをモデル計算と比較することができます。X線実験は、私たちの中性子散乱の結果を確認するものです。

研究プロジェクトの最終段階として、DyTe3における磁気秩序の起源を多くの理論計算によって説明することが重要であることがわかりました。図1（a）に示すように、DyTe3の結晶構造は、金属テルルシートと、ジスプロシウムとテルルからなる絶縁シートが積層したものであることがわかります。Dyイオンのみが磁性を持ち、この構造では金属層と絶縁層の境界に配置される。化学結合の性質は、金属と絶縁体では大きく異なり、それぞれ非局在化学結合と「共有結合」を持っています。DyTe3では、金属結合と共有結合が磁性イオンの部位に収束しています。この状況は、従来にないほど弱い磁気異方性を生み出し、それゆえヘリ磁性秩序が存在することが許されると計算されました。

以上のように、新しいタイプの磁気異方性を持つ層状ヘリ磁性体を発見し、その磁気構造を定量的に決定し、膨大な計算によって観測結果を説明することができました。この成果は、本報告書に添付された投稿原稿にまとめられており、2次元材料研究の全く新しい側面を形成する基礎となる可能性があります。なお、本研究の主要な部分を担当した東京大学大学院修士課程学生の教育支援については、みずほ財団に感謝いたします。

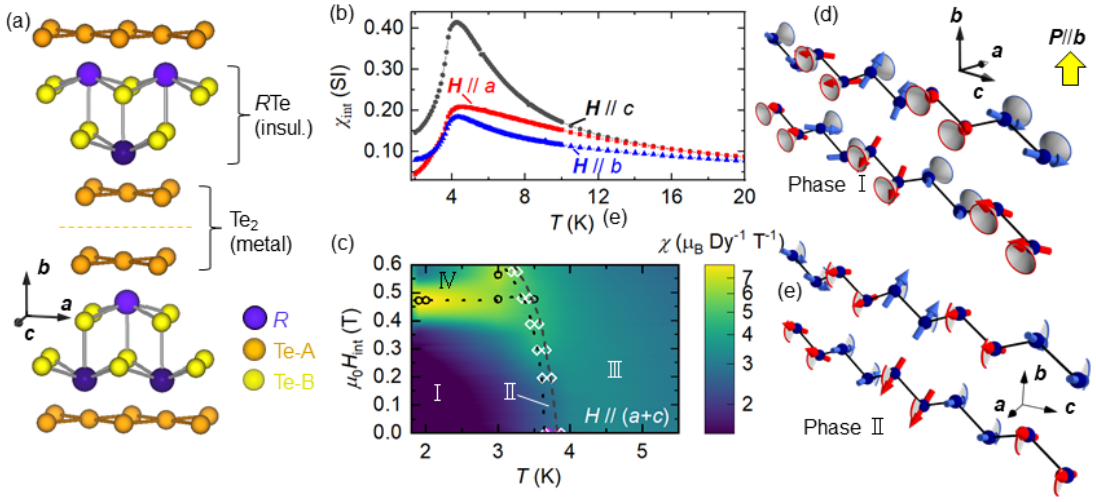


図1：（a）DyTe3の斜方晶（ほぼ正方晶）結晶構造、破線は劈開面を示します。注：結晶学的なb軸はファンデルワールス（vdW）層に対して垂直です。(b)磁化率、(c)相図。このデータは、材料の予備的な特性評価に使用されます。印加した磁場に平行な磁気スピンモーメントの大きさを検出し、磁気相互作用の強さと各磁気モーメントの方向を測定します。(d,e）磁気構造を定量的に決定するために、東海村のJRR-3にて偏光中性子散乱を行いました。散乱ビーム強度の定量的解析から決定されたI相のヘリ磁性（コーン型）構造とII相のファン型構造を示します。ヘリ磁性相Iは、磁気スピンの反強磁性成分（アップダウン）とサイクロイド成分の両方からなる、新しいタイプの磁気秩序を表しています。この磁気秩序は、磁気スピンが秩序ベクトルq（図ではc軸に平行）に沿って伝播するとき、空間の3方向すべてを指し示すことができるため、「非コプラナー」と呼ばれます。データはS. Akatsuka, S. Esser, *et al.*, submitted (2023)より引用しました。

13.　マイクロデバイスと自動化によるコンビナトリアルなオルガノイド培養

京都大学大学院 工学研究科 マイクロエンジニアリング専攻　助教　藤本　和也

（研究結果報告）

[研究目的]

本研究の最終的な目標は、マイクロ流体デバイスと自動分注装置を組み合わせることでオルガノイドの培養をコンビナトリアル化し、疾病のメカニズム解明や薬剤開発に向けた系統的な実験手法を開発することである。オルガノイドは臓器の機能・構造を生体外で部分的に再現できることから、生体内では不可能な高い時間・空間分解能で発生過程や機能の変化を観察・操作することが可能である。オルガノイドを利用した発生メカニズムの理解の進展や疾病・創薬モデルの創成など複数の観点から大きな期待が寄せられている。オルガノイドは空間的・機能的に複雑な構造を持つことから、再現性よく安定した培養を行うことが難しい。オルガノイドの培養過程を自動化することで、実験プロセスの安定化と効率化を実現し、オルガノイドの発展過程のより高度な解析や機能の評価を目指す。

[研究結果]

研究目的に向けて、オルガノイド培養に利用可能な分注機の検討と、オルガノイド培養の過程を再現可能なデバイスの設計・製作を行った。デバイスを用いた腎臓オルガノイドの効率的な培養を目指し、前駆細胞の細胞塊形成と気液界面培養を手作業での移動の必要なく維持できるデバイスの確立を目指した。まず線維芽細胞を用いて設計したデバイス内でスフェロイド形成が可能であることを確認するとともに、このデバイスを用いてスフェロイドにダメージを与えることなくピペッティングによる培地交換が可能であることを確認した。

従来オルガノイド培養の自動化のためにマイクロ流体デバイスの利用を提案した例では、デバイスの天井部が閉鎖された流路構造を用いる例が多かった。しかし、閉鎖された流路系での培養では培養系全体の体積が制限されることや細胞の一様な導入が困難であること、作成されたオルガノイドの取り出し、解析に多くの作業が必要となることなどの課題があった。そこで立体培養に用いられるウェルプレートの構造を参考に、傾けることで紡錘形状の構造に重力により細胞を凝集させる形状と、スフェロイドを保持して培地を供給する構造を有するデバイスを設計・製作した。

腎臓オルガノイド形成にはiPS細胞から誘導した腎臓前駆細胞が必要であるが、この細胞はデリケートであるためまずヒト初代線維芽細胞を用いて設計したデバイスによるスフェロイド形成を評価した。それぞれ2×10^5個ずつの細胞が含まれるよう懸濁した細胞をデバイスに導入し、インキュベータ内で24時間培養したところ凝集した細胞が一体となりスフェロイドを形成した。

さらに、スフェロイドを形成したデバイスに対して、自作した分注機により線維芽細胞培地を交換した。培地を保持する部分と細胞塊の形成・培養を行う部分を分離したことにより、単純な位置決めのみでを交換してもスフェロイドは損傷を受けず、スフェロイド形成後連続して培養が可能であることを確認した。

（研究経過並びに成果報告）

［研究経過］

当初使用を計画していた分注機の使用が困難であることが判明したため、同等機能をもつ機器を独自に試作した。研究計画申請時にはOpenTronsのOT-1を研究に使用する予定であったが、研究開始までに当該機器が後継機種に代替され、価格・仕様の変化により使用が困難となった。このため、溶液の分取・分注を行うピペッタがxyzに移動する必要最低限の機能をもつ分注機を設計・試作した (図1)。市販の直動コンポーネントと購入した自動ピペットを組み合わせ必要な機能を実現した。

並行して、開放系のオルガノイド培養デバイスのコンセプト検討と設計を進めた。従来オルガノイド培養の自動化のためにマイクロ流体デバイスの利用を提案した例では、デバイスの天井部が閉鎖された流路構造を用いる例が多かった。しかし、閉鎖された流路系での培養では培養系全体の体積が制限されることや細胞の一様な導入が困難であること、作成されたオルガノイドの取り出し、解析に多くの作業が必要となることなどの課題があった。そこで、デバイス全体を傾けることで重力によって細胞塊を形成し、その後水平に戻すことでオルガノイド培養に必要な気液界面状態を形成することが可能なデバイスを設計した(図2)。

3Dプリンタを用いて設計したデバイスの型を成型し、生体適合性を有するポリジメチルシロキサン(PDMS)を型に流し込んで焼成することでデバイスを作成した。3Dプリントした型を用いて作成したデバイスは表面粗さが大きいため、多くの細胞が紡錘形状の先端に到達する前に表面に補足された、スフェロイドが形成されなかった。作成した型を表面処理して粗さを抑制したところ、デバイス底面にトラップされる細胞が減少し、スフェロイドの形成を実現することができた。細胞培養デバイスの研究では従来半導体のリソグラフィによる加工や切削加工によって型を作成することが多かったが、本研究で実証したように3Dプリンタを利用することで、試作に要する時間と労力の大幅な削減と形状自由度の向上が実現し、今後研究を効率よく進めることができる。

［成果報告］

マイクロ流体デバイスを用いたオルガノイド培養の効率化に向けて、デバイス設計及び3Dプリンタを用いたデバイス作製を実現した。また、デバイス内での培養に使用可能な分注機を試作した。これらの要素技術に基づいて、ヒト初代細胞のスフェロイドを形成し、自動分注機による培地交換が可能であることを実証した。

計画変更により分注機の検討・試作期間を要したためにオルガノイド培養の実証には至っていないものの、研究目標の実現可能性を示すことができた。現在腎臓オルガノイド培養の実証に向けて実験を継続しており、オルガノイド培養の効率化を実現し、その成果の公表に向けて研究を進める。

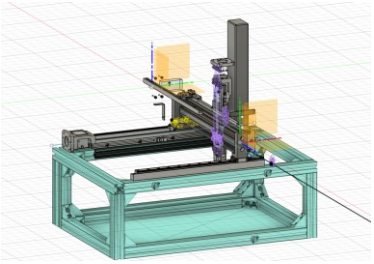


図1. 分注機の設計図

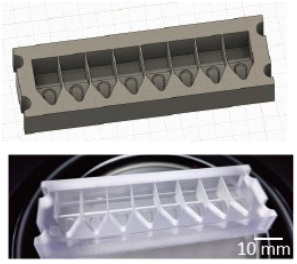


図2. 設計・製作したデバイス

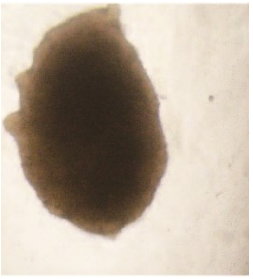


図3. 線維芽細胞スフェロイド

14.　核酸増幅法による人工酵素DNAの多数形成を利用した
RNA検出用電気化学バイオセンサの開発

早稲田大学　先進理工学部　助教　林　宏樹

（研究結果報告）

本研究では、昨今の新型コロナウイルスによるパンデミック等の影響により、注目されているリボ核酸（RNA）検出による病原性ウイルス感染症や癌の診断に向けて、核酸増幅法を適用した電気化学センサの同分子検出可能性を検討した。具体的には、初めに電気化学センサの開発を目的として、Target RNAを特異的に捕捉するDNAプライマーの電極表面に対する固定化条件を探索した。その後、DNAプライマーを開始点としてTarget RNAに依存した核酸増幅反応を引き起こした電極に、鉄ポルフィリンのひとつであるヘミンを添加することで、酸化還元反応種に対して触媒作用を有する人工酵素DNA（DNAzyme）の多数形成に伴う電流値変化の測定を目指した（図1）。

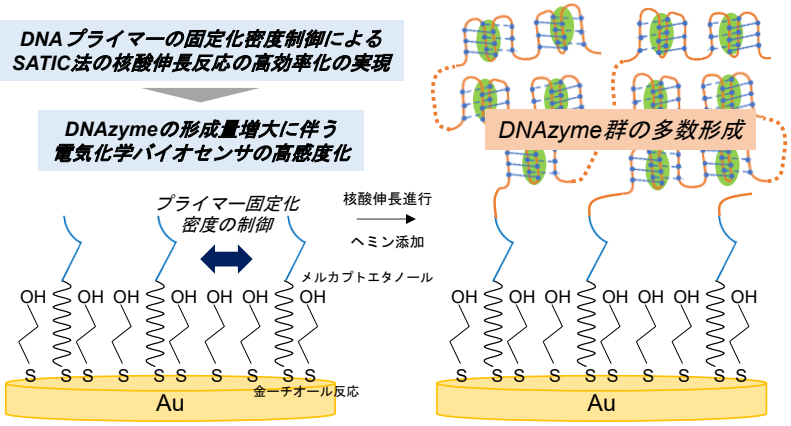


図1　本研究で開発したRNA検出に向けた核酸増幅法を適用した電気化学センサの概略

研究項目1：DNAプライマー固定化金電極の形成とSATIC法による核酸増幅の反応条件の探索

初めに、Target RNAを特異的に捕捉して核酸増幅反応の開始点となるDNAプライマーを、金電極表面に金ーチオール反応を介して固定化する際の条件探索を試みた。DNAプライマー濃度を変化させた際の固定化密度を、金電極からのチオール還元脱離反応を起こした際に測定した電気量から算出し、Target RNA検出時のセンサ応答と比較した。その結果、DNAプライマーの溶液濃度に依存して固定化密度が増加することを確認した。一方、各DNAプライマー濃度で作製したセンサを使用して取得した1 μM Target RNA検出時の応答は、DNAプライマー濃度が100 nMにおいて最大となることが確認された（図2）。これは、100 nM以下の条件ではDNAプライマー固定化量に依存してTarget RNAの捕捉量および核酸増幅反応の開始点が増加したことに起因すると考えられる。一方、100 nM以上の条件では、DNAプライマー間の固定化距離が、核酸伸長を担うDNAポリメラーゼのサイズに比べて小さくなり、立体障害によって反応効率が低下したことが予想される。続いて、Target RNA濃度に対する電流値変化を取得するために、核酸増幅時間の選定を試みた。1 μM Target RNAを検出時の増幅時間を変化させたところ、反応時間の増加に伴い電流値変化量が増加し、120分以降で飽和することが確認された。以上の結果から、DNAプライマーの固定化時の溶液濃度およびTarget RNA検出時の増幅時間を決定した。

(研究経過並びに成果報告)

研究項目2：核酸増幅法を適用した電気化学バイオセンサによるRNA検出能の評価

研究項目1より、SATIC法によって形成したDNAzymeの反応に由来する電流値を取得可能となったプライマー固定化金電極のTarget RNA検出能を評価した。初めに、Target RNAに対する特異性を評価することを目的として、Target RNAに対して塩基配列がプライマーと相補的ではないNon target RNA添加時の応答を測定した。その結果、Non target RNA検出時にはほとんど電流値が変化しなかったのに対して、Target RNA添加時のみDNAzymeに由来する過酸化水素の還元電流が観測された。従って、本センサが特定の塩基配列を有するRNAを特異的に検出可能であることが示された。続いて、RNA濃度変化に対する電流値変化量を測定することにより、定量検出能を評価した。その結果、1 pM ~ 1 nMのTarget RNA濃度に依存した電気化学的なセンサ応答が観測された（図3）。従って、本研究で開発した核酸増幅法を適用した電気化学的バイオセンサは、Target RNAを特異的かつ定量的な検出を可能とすることが示された。今後は、塩基配列が1つのみ異なるOne base-mismatched RNAとの応答の差異の比較や、さらに低濃度のTarget RNAを短時間で検出するための測定条件の探索を試みることで、ウイルス検査に求められる感度を有するバイオセンサ開発を目指す。

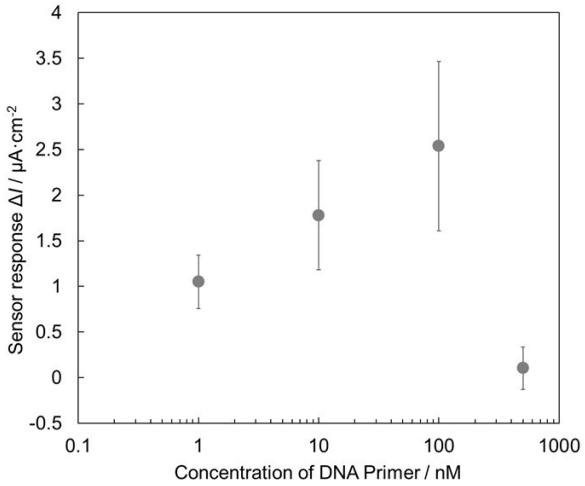


図2 電極固定化時のDNAプライマー溶液濃度と1 μM Target RNA検出時のセンサ応答

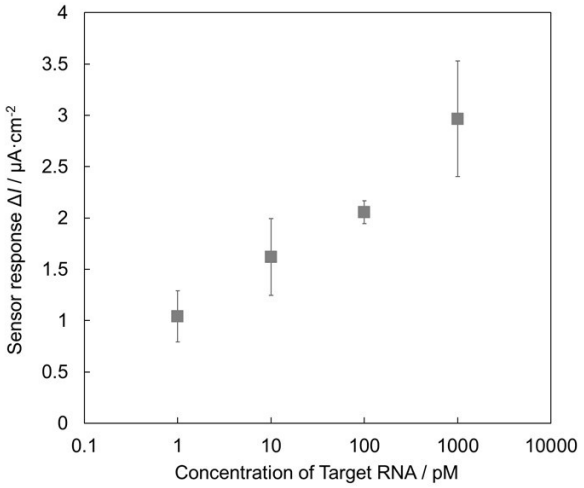


図3 Target RNA濃度に対するセンサ応答

本研究で得られた成果は、当初予定をしていたウイルス検査に求められる感度まで到達しなかった点は残念であるが、新型コロナウイルスによるパンデミックで顕在化されたRNA検出法の需要を満たすことが期待されるため、今後も継続して研究を遂行していく。また、得られた研究成果については、現在論文化の準備を進めている。このような研究成果及び今後の研究に向けたデータを得るにあたり、みずほ学術振興財団の皆様からの多大なるご支援に心から御礼申し上げます。

研究業績

1. （学会発表）江南陽裕，林宏樹，藤田博仁，黒岩繁樹，大橋啓之，桒原正靖，門間聰之，逢坂哲彌，「RNAの高感度検出に向けた半導体バイオセンサへの等温核酸増幅法の適用」，2022年秋季電気化学大会（第71回化学センサ研究発表会），神奈川（2022年9月）

15.　ブラシ構造の最適デザイン原理の定式化による幾何学的な摩擦制御機構の解明

慶應義塾大学　理工学部機械工学科　専任講師　佐野　友彦

(研究結果報告)

蓮の葉の撥水構造を利用した傘など，自然から着想を得て人工物に応用する分野をバイオミメティクスという。地球上に初めて生命が誕生してから約 35 億年、様々な生物が多種多様な進化を遂げてきた。生物がそれぞれの環境に合わせて適応させてきた構造や特性から新たなひらめきを得ることはあらゆる分野において思いもしないイノベーションをもたらすことが期待される。例えばヤモリは垂直のガラス面をよじ登る驚異的な運動機能を有する。その機能を担うものは、ヤモリの手足表面に生えている多数の毛の接触構造であると言われている。手足が接地した際に毛が座屈し、実効的な表面積が増すためである。本研究では、ヤモリの手足から着想を得て、毛の集合体(ブラシ)の摩擦特性を明らかにすることを目的とした。ブラシ状構造物の力学特性の多くは、流体中の抵抗特性に焦点を当てている。例えば流体中のブラシの挙動を決めるのは毛の密度であり、毛の配置や配向に依存しない。密度が高くなると流体力学的相互作用の働きがより強くなり、ブラシが剛性化することが知られている。本研究では扁平な毛（リボン状）を有するブラシ状構造物を作成し、一定の垂直荷重の元で牽引試験を行い、摩擦特性を調べた。扁平な毛は楕円形状の断面をもつように設計した。これは滑る向きと楕円形状の関係により摩擦特性を最適化できるのではないかと考えたためである。本研究を通して、毛の曲がりやすさがブラシの摩擦に与える影響を明らかにした。

ブラシを宙づりにし、1 次元的にのみ移動できるよう拘束し、ブラシの接地面（表面を薄いゴム膜で覆ったアクリル板）をロードセルで水平に引っ張ることにより摩擦力を測定した。摩擦力の測定には垂直荷重を精密に測定し、水平方向への移動をスムーズに行う必要がある。そのためブラシの上下運動と接地面がそれぞれ滑らかに移動できるようにエアベアリングを用いたローラーを用いた。ブラシは 3D プリンタで型を作成し、液状のシリコーンゴム ELITE DOUBLE 22(Zhermack 社) を流し込むことにより成型した。ブラシ全体の面積は 64mm×64mm とした。またゴムの粘着性のある摩擦（スティックスリップ）運動を避けるために、ブラシ表面と接地面双方にベビーパウダーを塗布した。これにより、両者が滑らかにすべり、再現性の高い動摩擦係数が得られる。

以下のような 3 種類の条件のもと、毛の曲がりやすさを変化させることで実験を行った。

1. 引張方向に対する毛の角度 ϕ

引張方向に対する毛の長軸の角度ϕの変化による曲がりやすさの変化の影響を調べた。$\phi = 0$ に比べて $\phi > 0$ の場合に摩擦係数 μ が顕著に大きくなることがわかった。$\phi>0$ のときのブラシは垂直抗力を変化させても常に同一の方向に毛が曲がっている。しかし、$\phi=0$ のとき、垂直抗力を変化させると異なる場所の毛がランダムな方向に曲がっていることが実験によって明らかになった。このことにより、接触面積や接触の状態に変化が生じることで、動摩擦係数の大きな低減につながっていることが考えられる。

(研究経過並びに成果報告)

2. 毛の断面形状 a/b

断面形状による毛の曲がりやすさの変化が摩擦に与える影響を調べるために、毛の断面積一定の下、アスペクト比 a/b を変化させた。アスペクト比 a/b が大きくなると動摩擦係数が顕著に大きくなることがわかった。アスペクト比が大きくなると毛が曲がりやすくなり、このことで動摩擦係数が大きくなったと考えられる。

3. 毛の密度 n

毛の密度による曲がりやすさの変化が摩擦に与える影響を調べるために、ブラシを成型する基盤の面積一定の下で、毛の本数を 49 本、100 本、200 本と増やし、毛の密度 n を変化させた。49 本、100 本のときの動摩擦係数はほぼ同値となったが、200 本になると大きく下がる。これも上記 2 項目と同様、毛の曲がりやすさが摩擦に影響を与えているためと考えられる。200 本の場合、個々の毛が支える重量が小さくなるため毛があまり曲がらず、動摩擦係数が小さくなったのではないかと考えられる。

本研究では、ブラシ状の構造が摩擦に与える影響を明らかにした。粘性流体中のブラシ状構造物の挙動を決定しているのは密度のみであったが、本研究では毛のしなやかさが動摩擦係数を決定する要因であるということが分かった。毛が曲がることにより、ヤモリの手足と同様に接触面積が変化しているためと考えられる。すなわちブラシ構造の摩擦法則は、Coulomb-Amontons の法則のように単純なものではなく、ブラシの曲げやねじりを考慮に入れる必要があることが示唆された。スペースの都合で省略したが、ブラシの沈み込み深さをそれぞれの実験条件において測定した。沈み込みやすい（曲がりやすい）構造であれば、摩擦係数が増大し、逆に曲がりにくい構造であれば摩擦係数は小さくなっている事がわかった。この実験事実からも、ブラシの摩擦特性は毛のしなやかさと深く関係していると結論づけられる。このブラシ状構造の特性を利用することで、本来の材料とは異なる摩擦係数をもつものにデザインすることが可能であり、本研究は「摩擦を制御する」という新たなバイオミメティクスの可能性を提示する。