

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 9 月 3 日現在

機関番号：54101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13983

研究課題名(和文)自己保存能をもつ自己複製ベシクルの構築

研究課題名(英文)Construction of self-reproducing vesicles with self-conservation

研究代表者

高倉 克人(Takakura, Katsuto)

鈴鹿工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：60396843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：NMRスペクトル測定より、1本鎖型両親媒性アセタール誘導体(N1)と1本鎖型両親媒性アセトフェノン誘導体(N2)との間でアセタール交換反応が進行して2本鎖型両親媒性分子(V)が生成することが見出された。さらに、Vを主成分として構成されるベシクルに対してN1とN2を添加すると、ベシクルを反応場とした膜分子生産に伴うベシクルの増殖、すなわちベシクルが自己生産されることが顕微鏡観察により示された。

研究成果の概要(英文)：The  $^1\text{H}$  NMR spectroscopic study revealed that the migration of the dodecane-1,2-diol from the amphiphilic acetal derivative (N1) to the amphiphilic acetophenone derivative (N2) occurring within amphiphilic aggregates in water proceeded to form double-chained amphiphile (V) with conversion of 60%, accompanying with the morphological transformation of amphiphilic aggregates from micelles to vesicles. Because this migration reaction was confirmed to be accelerated by p-dodecylbenzene sulfonic acid (p-DBSA), the mixture of precursors (N1, N2) was added to giant vesicles composed of V and p-DBSA (10:1). As a result, the enlargement and division of vesicles was observed after the addition of precursors. This system can be regarded as an preliminary system for an self-reproducing vesicle.

研究分野：有機化学・分子集合体の化学

キーワード：ベシクル 自己複製ベシクル 両親媒性分子 転移反応

### 1. 研究開始当初の背景

両親媒性分子が水中で自己集合することにより形成される袋状の二分子膜であるベシクルが、自らの構成分子を化学反応により生産し、これによる構成分子数の増加に伴い同じ組成のベシクルが増殖する超分子系である自己複製ベシクルは、細胞分裂に類似した動的細胞モデルとして興味深い<sup>1)</sup>。近年、栗原・菅原らは、生体分子とは素性の異なる膜構成分子を用い、ベシクルに内包された DNA 鎖の複製と同期して増殖する自己複製ベシクルの構築に成功した<sup>2)</sup>。この系は、Szostak により提唱された生命の三要素<sup>3)</sup>である“自身と外界を区別する境界”、“自身の構成成分を化学反応により合成する触媒”、“自己保存のための情報”を併せもった最初の人工細胞モデルとして、世界的に高い評価が与えられている。一方で、ベシクルに内包された DNA の塩基配列とベシクル膜を構成している両親媒性分子の構造との間に関係がないことため、この系には、ベシクルに内包された DNA のもつ遺伝情報が自己保存のための情報を担っているとは言いきれない面がある。原初の生命あるいは前生物的な分子集合体の成立をモデル化する立場からは、現存の生命のもつ複雑な遺伝情報伝達系よりも単純ではあってもベシクル構成成分のもつ構造的な情報が次世代のベシクルに伝えられる系の構築が求められている。

### 2. 研究の目的

本研究は、最近研究申請者らが発表した両親媒性分子間長鎖アミン転移反応<sup>4)</sup>を開発する際に考案した概念に基づいて、立体選択的両親媒性分子間長鎖転移反応を、生体細胞が養分から細胞膜の成分を生産する際の代謝に見立て、細胞類似の自己集合体であるベシクルを構成する分子の立体化学が次世代のベシクルに“遺伝”する、自己保存型新規動的細胞モデルを構築することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 1本鎖型両親媒性アセトフェノンおよび、それと分子間転移反応を起こす反応相手として、アセタール部位に不斉炭素をもつ両親媒性アセタールを合成した。また、別途に両親媒性マレイミドへの長鎖アルキルチオール付加を利用した2本鎖型両親媒性分子生成反応系に関する分子を合成した。

(2) 核磁気共鳴分光法により、水中での両親媒性分子間転移反応の挙動を測定した。

(3) 光学顕微鏡観測により、両親媒性分子間転移反応の進行に伴う会合体の形態変換および、反応生成物を膜分子とするベシクル

の自己複製挙動を観測した。

### 4. 研究成果

水溶液中で起こる1本鎖型両親媒性分子間の長鎖を含む部位の転移反応について核磁気共鳴分光法による測定を行ったところ、両親媒性分子間アルキルチオール転移反応については反応開始15分後に、反応率80%で平衡に達することが分かった。

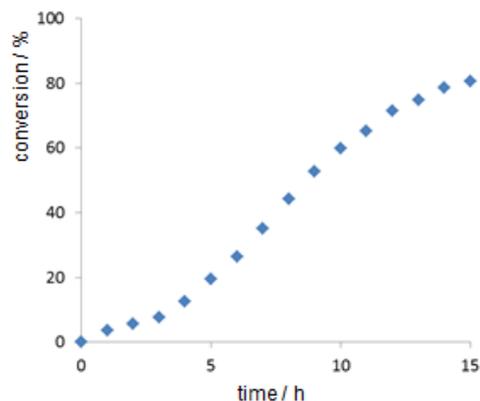


図1. 両親媒性分子間アルキルチオール転位反応 (各 10 mmol 重水溶液, 30°C) の変換率の時間変化

また、両親媒性分子間アセタール交換反応においては無触媒条件下では反応の進行が非常に遅かったのに対し、*p*-ドデシルベンゼンスルホン酸 (DBSA) を触媒として添加した場合には反応が進行して60%の反応率で平行に達することが見出された。図2に示されるように、生成物のうち会合体から水中に拡散していくメチルケトン由来のシグナル (2.57 ppm) が鋭い線形を与えたのに対し、会合体を形成する出発物のメチルケトン由来のシグナルが幅広化していくことから、反応の進行に伴い会合体がミセルからベシクルに形態変換したことが示唆された。

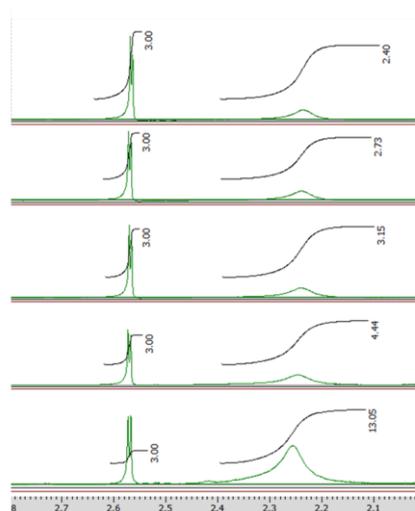


図2. 両親媒性分子間アセタール交換反応 (各 10 mmol 重水溶液, 30°C, *p*-DBSA を 10 mol% 添加) の進行に伴う <sup>1</sup>H NMR スペクトル変化

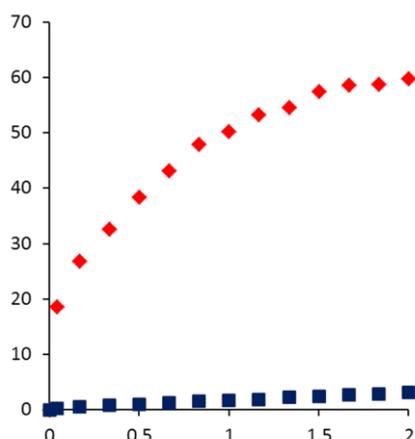


図3. 両親媒性分子間アセタール交換反応 (各 10 mmol 重水溶液, 30°C) の反応率の時間変化 (■: 無触媒条件, ◆: 10 mol% *p*-DBSA を添加)

これらの両親媒性分子間転移反応では、2分子膜をつくりやすい2本鎖型両親媒性分子が生成物となる。そのため、反応の進行に伴い水中で両親媒性分子が形成する会合体がとして直径 1 $\mu$ m 以上の大きさをもつベシクルが形成されることが光学顕微鏡観測により確認された。

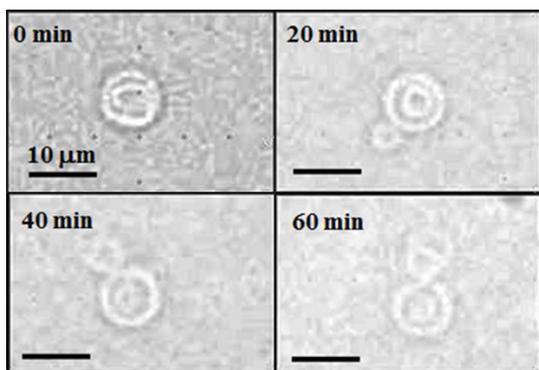


図4. 両親媒性分子間アセタール交換反応を膜分子生成反応とするベシクルの自己複製的挙動。

両親媒性分子間アセタール交換反応系においては、反応生成物と 10 mol% の *p*-DBSA より作製したベシクルに対して反応物である2種の1本鎖型両親媒性分子の等量混合物を添加したところ、ベシクルが肥大を伴い分裂する挙動が観測された。この現象は、ベシクルが自らの構成分子を生産しながら増殖していく自己複製ベシクルに成り得るものである。

研究期間中に、当初の目標として挙げていた反応生成物の立体化学を制御することは達成できず、また、転移反応の変換率を向上させるという課題は残されたが、不斉炭素を反応部位に含む両親媒性分子間転移反応系の構築と、反応の進行に伴うベシクルの肥大・分裂を達成できたことから、今後研究を

継続して、本研究課題の目標を達成するための基礎的知見は得られたと考えられる。

#### <引用文献>

1) (a) K. Takakura, T. Toyota, T. Sugawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8134. (b) K. Takakura, T. Sugawara, *Langmuir* **2004**, *20*, 3832. (c) H. Takahashi, Y. Kageyama, K. Kurihara, K. Takakura, S. Murata, T. Sugawara, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8791.

2) J. W. Szostak, D. P. Bartel, P. L. Luisi, *Nature* **2001**, *409*, 387.

3) K. Kurihara, M. Tamura, K. Shohda, T. Toyota, K. Suzuki, T. Sugawara, *Nature Chem.* **2011**, *3*, 775.

4) K. Takakura, T. Yamamoto, K. Kurihara, T. Toyota, K. Ohnuma, T. Sugawara, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2190.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 7 件)

① 高倉 克人、小阪 流星、両親媒性分子間長鎖転移反応にもとづく自己複製ベシクルの構築、日本油化学会第 55 回年会、2016

② 高倉 克人、*S*-オレイルチオ尿素塩酸塩の自己集合、第 47 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2016

③ 小阪 流星、柴原 悠、高倉 克人、可逆なアルドール反応に基づく両親媒性分子間長鎖転移反応、第 22 回高専シンポジウム、2017

④ 中川 雄、小林 裕哉、高倉 克人、可逆な Diels-Alder 反応に基づく両親媒性分子間長鎖転移反応、第 22 回高専シンポジウム、2017

⑤ 高倉 克人、宇佐美 将誉、川添 大、宮本 康太郎、スガル ガンツェツェグ、両親媒性分子間長鎖アルキルチオール転移反応に伴う会合体の形態変換、第 97 回日本化学会年会、2017

⑥ 高倉 克人、河口 祐飛、小阪 流星、両親媒性分子間アセタール交換反応に基づく会合体の形態変換、日本油化学会第 55 回年会、2017

⑦ 高倉 克人、河口 祐飛、小阪 流星、両親媒性分子間アセタール交換反応にもとづく自己生産型ベシクルの構築、第 48 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、2017

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

高倉 克人 (TAKAKURA, Katsuto)  
鈴鹿工業高等専門学校・生物応用化学科・  
准教授  
研究者番号：60396843