

令和 4 年 10 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14083

研究課題名(和文)キラルミセル界面における相互作用の解析

研究課題名(英文)Chiral recognition capability of chiral micelle at the micellar surface

研究代表者

鈴木 望 (Suzuki, Nozomu)

名古屋大学・工学研究科・特任助教

研究者番号：00779845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：アキラルな両親媒性分子(AS)とキラルな両親媒性分子(CS)が形成する混合ミセルで、ミセルの混合分率に対してラセミの薬物に対する不斉選択性が非線形に変化する現象を見出した。このメカニズムはASが分子取込を阻害する性質を持っていることによって生じており、結果的にCSと薬物の相互作用が主要になっていることによることを明らかにした。また非線形現象が起こるその他の可能性には臨界ミセル濃度がASやCSで異なっていることや、ASの立体配座が変化することなどが理論的にあり得ることも分かった。しかし、本系では影響が小さいことも明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義として、生命がなぜL-アミノ酸やD-糖、キラルな脂質などのホモキラルな物質からできているのか?について、キラルな細胞膜の役割という視点から焦点を当てる意味で意義深いと考えているSymmetry 2019, 11, (8), 966。

社会的意義として、薬剤の多くはキラル化合物であり、ミセルを利用したキャピラリー電気泳動法を用いた光学分割は分離能が高くこれらの化合物の光学純度を求めるのに適している一方、キラルな両親媒性分子は高価であることが多い。本研究ではより安価なアキラルな分子でキラルな分子を置き換えられることを意味している。

研究成果の概要(英文)：We found that mixed micelle of chiral and achiral surfactants shows non-linear enantioselectivity depending on the surfactant composition. We theoretically investigated three possible mechanisms on the phenomenon. (1) The difference in the partition coefficients between chiral and achiral surfactants, (2) difference in critical micelle concentration (3) conformational change of achiral surfactant to chiral conformation with the help of surrounding chiral surfactants. We found all mechanisms are possible at certain circumstances and (1) was found to be the dominant driving force for the case we found.

研究分野：高分子化学

キーワード：光学分割 キャピラリー電気泳動 両親媒性分子 キラリティー

1. 研究開始当初の背景

薬剤の約 70%はキラル化合物であり、そのキラリティーによって薬効や毒性が異なる事例が報告されている。そのため、これらのキラル化合物の純度を決定する光学分割法は重要な技術である。光学分割法の一つにキャピラリー電気泳動法がある。キャピラリー電気泳動法は HPLC と比べて高い理論段数をもつため、短時間で高分離能の分析が可能であるという利点がある。キャピラリー電気泳動法を用いて光学分割をする場合、その分離剤にはシクロデキストリン誘導体などのキラルな単分子や両親媒性分子の超分子集合体であるキラルミセルなどを用いる。しかし、キラルな化合物や両親媒性分子はアキラルまたはラセミの化合物と比較して、一般的に高価であるという問題点がある。

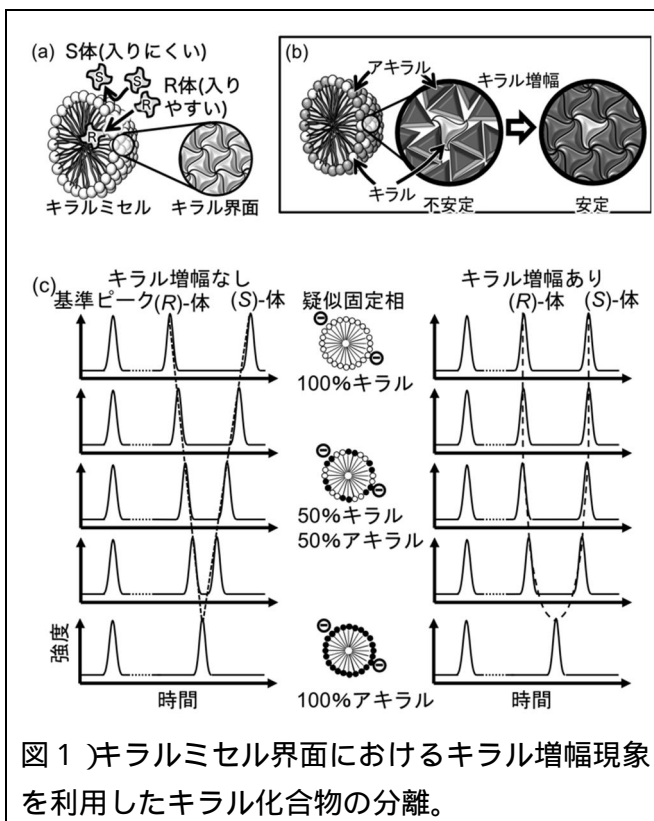


図1)キラルミセル界面におけるキラル増幅現象を利用したキラル化合物の分離。

という問題点がある。キラルなミセルを用いる場合、この問題を解決する一つの可能性として、安価で入手が容易なアキラルな両親媒性分子とキラル両親媒性分子を混合した混合ミセルを用いることが考えられる。もしも、両親媒性分子間の相互作用により、アキラル両親媒性分子の立体配座がキラルになると(図 1b)、キラルな両親媒性分子と同程度の不斉選択性を獲得し、純粋なキラル両親媒性分子しか用いない場合と同程度の分離能が得られる可能性がある(図 1c)。このようにアキラル分子の配座がキラルな立体配座へ偏る現象は、1次元らせん超分子構造体やらせん高分子においては Sergeant-and-soldiers principal として知られているが、図 1b に示すような球状のミセルでは未だ確立されていない。このような配座の変化を自在に制御できれば少量のキラル両親媒性分子でもキラル化合物の分離ができる可能性がある。このような現象が起こると、ミセルの分離係数がキラル両親媒性分子のモル分率に対して非線形になることから、この現象を以下非線形現象と呼ぶことにする。

2. 研究の目的

本研究では、以下の二点を目的とする。

- (1) 上記のような不斉選択性における非線形現象を観測すること。
- (2) その非線形現象のメカニズムを実験的 / 理論的アプローチによって解明すること。

3. 研究の方法

本研究では、非線形現象を確認するために、図 2 に示すキラルな両親媒性分子(DDN-L-Ala)とアキラルな両親媒性分子(DDN-2-MeAla または DDN-Gly)の混合ミセルをキャピラリー電気泳動の疑似固定相として用い、図 2 に示す溶質(solute)のラセミ体を分離した。

#### 4. 研究成果

図2に示す薬剤 Bupivacaine のラセミ体を分離したところ、DDN-L-Ala と DDN-2-MeAla の組み合わせのみ両親媒性分子の組成に対して非線形な分離係数を示した(図3)。これにより目的(1)については達成された。

次に目的(2)を達成するために種々の方法により、メカニズムの解明に取り組んだ。もしも、観測した非線形現象が図1bの様な両親媒性分子の立体配座の変化に伴うものである場合には円二色性スペクトルにおいても非線形な増加が観測されるはずである。しかしながら、図4に示すとおり、臨界ミセル濃度(CMC)(4.8-7.3 mM)以上(25 mM)のときに非線形性は確認されなかったため、その他の原因がある可能性が示唆された。

可能性の一つはキラルな両親媒性分子(DDN-L-Ala)の方がアキラルな両親媒性分子(DDN-2-MeAla)よりもミセルを形成しやすく、混合ミセルの状態ではキラルな両親媒性分子の方がミセル中に多く存在するため、見かけ上キラル選択率が上がっていることである。もう一つの可能性は、キラル化合物の取り込みやすさがアキラルな両親媒性分子に対して著しく高くなっているため、溶質が優先的にキラルな両親媒性分子に取り込まれるというメカニズムである。

まず、CMCの値の違いについては、DDN-2-MeAlaが7.3 mM、DDN-L-Alaは4.8 mMであり、確かにキラルな両親媒性分子の方がミセルを形成しやすいことが示唆された。

しかし、混合ミセルを形成させた際の両親媒性分子の濃度(25 mM)に対し、その差は10%程度とわずかであり、主な原因では無いことが示唆された。

次に、取り込みやすさの影響を定量的に評価するため、数理モデルの構築に取り組んだ。モデルを用いて試算した結果(calculation)を図3に示す。 $K^*$ とは $V^*$ は、キラルな両親媒性分子の分配係数とミセルの体積、 $K$ と $V$ はアキラルな両親媒性分子の分配係数とミセルの体積を示す。僅かに実験結果を下回るものの、キラル化合物の選択性が非線形に変化していることがわかる。

今回の結果は、アキラルな両親媒性分子がキラルな両親媒性分子の分離度を損なうことなく、ミセルを形成するのを助ける場合があることを示しており、僅かなキラルな両親媒性分子しか系

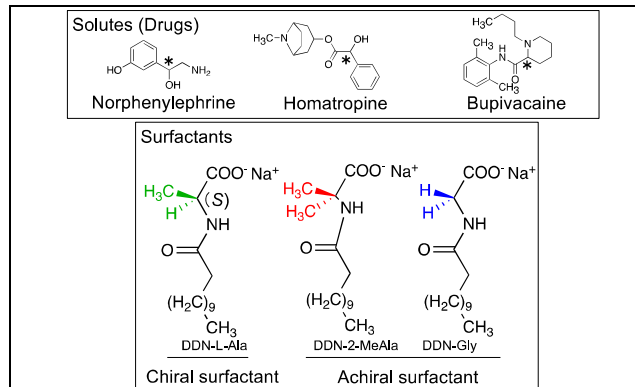


図2) 両親媒性分子及び分析物の化学構造

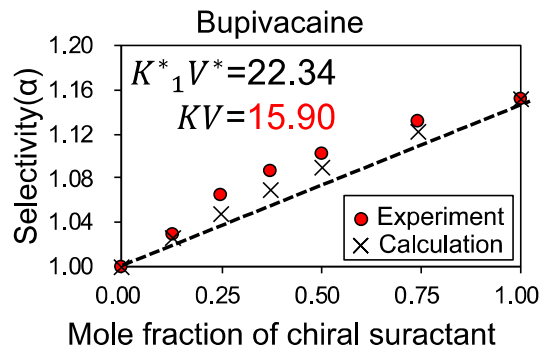


図3) 分離係数とキラル両親媒性分子のモル分率の関係

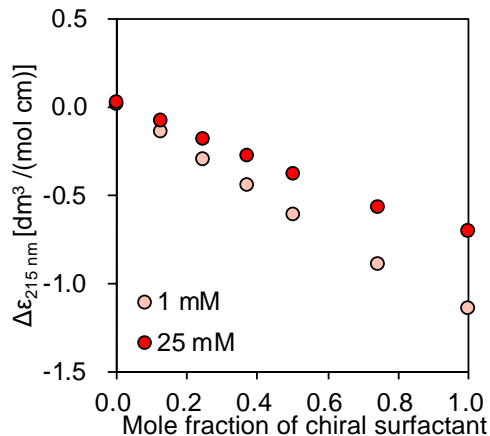


図4) DDN-2-MeAla / DDN-L-Ala 混合溶液の 215 nm における

中になくても混合ミセルがキラル化合物をキラル識別可能であること意味する。当初考えていたメカニズムとは異なるものの、結果としてはアキラルな両親媒性分子を加えても分離能が低下しないという非線形現象が実現できた。本研究でこのような非線形現象が見られるメカニズムが分かったので、それぞれのメカニズムに起因する非線形現象が起こりうることについても実験的に証明していく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Nozomu, Kinoshita Mariko, Miyabe Kanji	4. 巻 90
2. 論文標題 Kinetic Study of Chiral Intermolecular Interactions by Moment Analysis Based on Affinity Capillary Electrophoresis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 11048 ~ 11053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.8b02823	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 MIYABE Kanji, SUZUKI Nozomu	4. 巻 34
2. 論文標題 Moment Analysis of Mass Transfer Kinetics in Micellar Electrokinetic Chromatography Systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 215 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.34.215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nozomu Suzuki, Kanji Miyabe	4. 巻 89
2. 論文標題 Evaluation of Migration Time and Variance for Accurate Kinetic Studies Based on Affinity Capillary Electrophoresis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 10487-10495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.7b02598	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanji Miyabe, Nozomu Suzuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Moment Analysis Theory for Size Exclusion Capillary Electrochromatography with Chemical Reaction of Intermolecular Interaction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 1147-1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.33.1147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sibo Guo, Hiroki Kamite, Nozomu Suzuki, Laibing Wang, Asuka Ohkubo, Michiya Fujiki	4. 巻 19
2. 論文標題 Ambidextrous Chirality Transfer Capability from Cellulose Tris(phenylcarbamate) to Non-helical Chain-like Luminophores: Achiral Solvent Driven Helix-helix Transition of Oligo- and Polyfluorenes Revealed by Sign Inversion of Circularly Polarized Luminescence (CPL) and Circular Dichroism (CD) Spectra	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biomacromolecules	6. 最初と最後の頁 449-459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.biomac.7b01554	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Nozomu, Itabashi Yutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Possible Roles of Amphiphilic Molecules in the Origin of Biological Homochirality	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Symmetry	6. 最初と最後の頁 966 - 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/sym11080966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Suzuki, Nozomu; Kinoshita, Mariko; Watanabe, Shu; Miyabe, Kanji
2. 発表標題 Chiral Separation of Phenoxypropionic Acid with Cyclodextrin: Kinetic Study by Moment Analysis Based on Affinity Capillary Electrophoresis
3. 学会等名 The 19th International Cyclodextrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki, Nozomu; Sugiyama, Yuka; Okuno, Yuka; Miyabe, Kanji
2. 発表標題 Chiral Amplification of Mixed Micelle for Chiral Separation by Capillary Electrophoresis
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi 2018 (ICPAC Langkawi 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki, Nozomu; Sugiyama, Yuka; Okuno, Yuka; Miyabe, Kanji
2. 発表標題 Amplification of chirality in chiral micelle: enhancement of enantioselective binding
3. 学会等名 The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山 由佳, 奥野 優佳, 鈴木 望, 宮部 寛志
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動を利用した混合ミセルにおける増幅現象の発現
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡安 七海, 妹尾 史織, 鈴木 望, 宮部 寛志,
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動法を利用するミセル界面における物質透過の速度解析
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 妹尾 史織, 岡安 七海, 鈴木 望, 宮部 寛志,
2. 発表標題 界面活性剤ミセルの界面における物質透過速度の一斉解析
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥野 優佳, 杉山 由佳, 鈴木 望, 宮部 寛志
2. 発表標題 混合ミセルを用いたキラル増幅現象の発現
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大弥 澗, 宮部 寛志, 鈴木 望
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動を用いた分子間相互作用のモーメント解析
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki, Nozomu; Matsuda, Takashi; Nagai, Toshiki; Yamazaki, Kazuki; Fujiki, Michiya
2. 発表標題 Investigation of Weak CH/ Interaction in the Structure of Dibromo-9,9'-dialkylfluorenes
3. 学会等名 Energy Materials Nanotechnology Asia (EMN Asia) Meeting on Computation and Theory (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神作 八起, 鈴木 望, 藤木 道也, 山中 正浩
2. 発表標題 キラルビスアミジンとアキラル色素で構成される水素結合錯体の溶液中における円偏光蛍光特性
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 鈴木 望;、木下真理子、渡邊寿、宮部寛志
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動法を利用する分子間相互作用の速度解析
3. 学会等名 第15回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム(SHGSC2017)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関