

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K14003

研究課題名(和文) 薬剤担持体として機能しうる生体親和性と水中安定性を兼ね備えた軽金属MOFの構築

研究課題名(英文) Construction of a light metal MOF showing biocompatibility and stability in water for development of drug carriers

研究代表者

越智 里香(Ochi, Rika)

高知大学・教育研究部総合科学系複合領域科学部門・助教

研究者番号：80709618

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：金属-有機構造体(MOF)は金属イオンと有機配位子のからなる多孔性材料であり、近年ではドラッグデリバリーシステムにおける薬剤担持体としても注目されている。本研究では、カルシウムやナトリウムなどの軽金属と、生体分子(糖、ペプチド、脂肪酸)からなる有機配位子を用いることで生体親和性と水中安定性を兼ね備えた軽金属MOFの構築を検討した。

これまでに、有機配位子ライブラリの合成に成功している。さらに得られた有機配位子を用いて軽金属MOF合成を試み、MOF候補である結晶粉末を得ている。引き続き、MOFの結晶構造同定ならびに水中安定性、薬剤担持能などの機能評価を実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MOFを薬剤担持体として利用するには、生体親和性と水中安定性を兼ね備える必要がある。本研究は、低毒性が期待できる軽金属カチオンと糖ペプチド型有機配位子を用いることで生体親和性と水中安定性さらには酵素応答性(薬剤放出制御能)をMOFに付与するという新たな試みであり、MOFを薬剤担持体などのバイオ材料として利用するうえで重要な知見を与えようという点で、学術的意義は大きいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Metal-organic structures (MOFs) are porous materials composed of metal ions and organic ligands, and have recently attracted attention as drug carriers in drug delivery systems. In this study, we investigated the construction of a light metal MOF that has both biocompatibility and stability in water by using light metals (calcium and sodium) and organic ligands composed of biomolecules (sugars, peptides, fatty acids).

At present, we have succeeded in synthesizing an organic ligand library. Furthermore, we tried to synthesize light metal MOFs using the obtained organic ligands, and obtained crystalline powders that can be MOF candidates. We plan to continue to identify the crystal structure of MOF and perform functional evaluations such as stability in water and drug loading ability.

研究分野：超分子化学

キーワード：金属-有機構造体 軽金属イオン バイオ材料 薬剤担持体 生体分子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ドラッグリリースシステム (DDS) は、必要最小限の薬剤を必要な場所に必要なときに供給することができる有用な投薬方法である。現在、DDS において用いられている薬剤担持体の多くは高分子材料を基盤としたものであるが、生分解性ならびに分解生成物の毒性が懸念されている。申請者はこれらの問題を克服するための材料として多孔性金属錯体 (Metal-Organic Framework; MOF) に着目した。MOF とは、金属カチオンと有機配位子が配位結合により自己組織化することで構築される多孔性結晶であり、その均一な細孔は優れたホスト - ゲスト特性を示す。また、金属カチオンと有機配位子の組み合わせを変えることで細孔サイズ・形状・界面特性を自在に設計できるという利点がある。これらの特性は、薬剤担持ならびに放出制御をおこなううえで有用である。これまでに MOF を薬剤担持体として利用する試みがなされているが、高濃度で生体内に存在した場合に毒性が懸念される重金属カチオン (Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} など) と芳香族有機配位子が用いられており生体親和性に疑問があること、概して水中安定性が悪いこと、という克服すべき課題があった。また、薬剤放出の駆動力は MOF の自然崩壊や薬剤の自然拡散に依存したものであり、酵素などの特定の外部刺激に応答したアクティブな薬剤放出を実現した例はほとんどなかった。

2. 研究の目的

本研究では、ドラッグリリースシステムにおける薬剤担持体として機能しうる生体親和性と水中安定性を兼ね備えた MOF の開発を目的とした。具体的には、低毒性が期待できる「軽金属カチオン」と「生体分子 (糖、ペプチド、脂肪酸) を構成成分とする有機配位子」を用いることで、薬剤担持体に必要な性質である生体親和性と水中安定性を兼ね備えた軽金属 MOF を開発する。さらに、薬剤放出のトリガー刺激として糖加水分解酵素であるグリコシダーゼを想定し、アクティブな薬剤担持体として機能しうるかを評価する。

3. 研究の方法

目的を達成するために、以下の流れにそって研究を進めた。

1) 有機配位子ライブラリの合成ルートの確立: 有機配位子は、2つの金属配位部位とそれらを連結するリンカー部位から構成される。本研究では、金属配位部位として糖ユニットを、リンカー部位として炭化水素鎖 (脂肪酸) またはペプチド骨格を有する有機配位子ライブラリを設計・合成する。糖水酸基は HSAB 則において“硬い塩基”であり、“硬い酸”である軽金属と相性がよい。また、多数の水酸基を有するためキレート効果により配位結合の安定化が期待できる。例として、藤田らはマンノース - 軽金属カチオン間の配位結合を利用した MOF を報告している [M. Fujita *et al.*, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7013]。しかしながら、様々な立体異性体が存在するなどの糖残基と軽金属カチオンとの組み合わせが MOF の構築に有効であるのかは不明である。糖ユニットとして代表的な単糖類である D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノースを導入した有機配位子ライブラリを合成する。そして、糖の立体異性が金属配位能に与える影響を精査し、MOF の構築に最適な糖構造を探索する。

2) 軽金属 MOF の合成・X 線構造解析: 有機配位子と軽金属カチオン種 (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}) との組み合わせを変えて良質な単結晶 MOF を合成し、単結晶 X 線解析法により細孔構造の精密解析をおこなう。ソルボサーマル法・拡散法・蒸発法を駆使することで良質な単結晶を作成し、単結晶 X 線解析法により細孔構造の精密解析をおこなう。

3) 水中安定性を示す MOF のスクリーニング: 有機配位子はアミド結合に由来する吸収帯を持つ。MOF を水に添加したのち、紫外可視分光光度計により上澄み液の吸光度の経時変化を測定することで水中安定性を評価する。水に浸した MOF について、粉末 X 回折法によってフレームワーク構造が維持されているかどうかを確認する。得られた結果を 1) 2) にフィードバックすることで、水中安定性を示す軽金属 MOF を開発する。

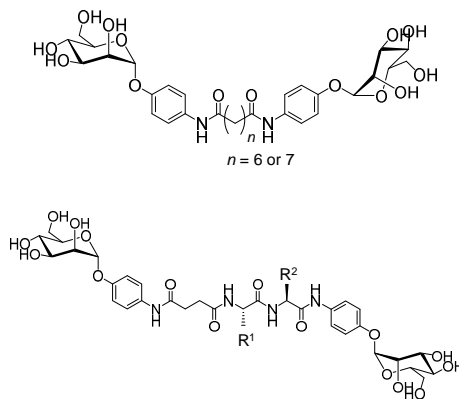
4) 得られた MOF の薬剤担持体としての機能性評価: MOF 細孔へのモデル薬剤の担持、水中における薬剤担持能の評価、モデル酵素 (グリコシダーゼ) に対する応答性の評価、という流れで実施する。

4. 研究成果

1) 有機配位子ライブラリの合成

1-1) 糖脂質型有機配位子ライブラリの合成

まず、合成が容易な糖脂質型有機配位子ライブラリを設計・合成した(図1上)。糖残基としては、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノースを採用した。リンカー部位である炭化水素鎖長は2種用意した。得られた糖脂質型配位子について軽金属塩が分子集合能に与える影響について検討したところ、マンノースを有する分子で最も顕著な凝集能がみられたことから、金属配位部位として用いる糖残基としてはマンノースが適していると結論付けた(2-1にて詳述)。



1-2) 糖ペプチド型有機配位子ライブラリの合成

前述の結果をもとに、糖残基としてマンノースを用いた糖ペプチド型有機配位子の合成をおこなった(図1下)。当初、リンカー部位であるペプチドユニットのアミノ酸配列をグリシルグリシン ($R^1, R^2 = \text{Gly}$) として合成検討したが、目的物を得ることができなかった。その理由としては、分子内環化が起こった可能性を考えている。そこでアミノ酸配列をジアラニン ($R^1, R^2 = \text{Ala}$) に変更したところ、合成ルートの確立に成功した(糖残基 = -D-マンノース、アミノ酸配列 = ジアラニンを有する分子を有機配位子1とする)。

図1. 有機配位子の構造例(糖残基 = -D-マンノース)

2) 軽金属 MOF の合成・X線構造解析

2-1) 糖脂質型有機配位子を用いた軽金属 MOF の合成・X線構造解析

得られた糖脂質型配位子を用いて蒸発法による軽金属 MOF の合成を試みた(溶媒:メタノール-水混合溶媒、金属塩:水酸化ナトリウム)。その結果、いずれの有機配位子についても金属塩の有無で分子集合能に違いがみられた。このことから、糖残基とナトリウムは配位結合を形成しようと考察できる。なかでもマンノースを有する有機配位子で顕著な凝集挙動がみられたことから、金属配位部位としてはマンノースが適していると結論付けた。ただし、MOF構築には至っていない。その要因として、リンカー部位が炭化水素鎖であることから分子の自由回転により有機配位子の剛直性が低く安定な配位結合を形成することが難しいためであると考察している。

2-2) 糖ペプチド型有機配位子を用いた軽金属 MOF の合成・X線構造解析

糖ペプチド型有機配位子1を用いて軽金属 MOF 合成を試み、単結晶 X線構造解析による結晶構造同定には至っていないものの配位結合形成を示唆する結果を FT-IR 測定などにより得た。ここでは例として、蒸発法(溶媒:メタノール-水混合溶媒、金属塩:水酸化ナトリウム)において得られた MOF 候補粉末結晶1について得られた結果を示す。配位結合の形成の有無を確認するため FT-IR 測定をおこなった(図2)。有機配位子1(橙色)と MOF 候補粉末結晶1(水色)では、1100-1700 cm^{-1} の範囲でピークの差異が確認できた。この領域に出現するピークとしては、N-置換アミドの N-H 変角振動(1680-1630 cm^{-1})、芳香族の C=C 伸縮振動(1600-1500 cm^{-1})、O-H 変角振動(1410-1260 cm^{-1})、アルコールの C-OH 伸縮振動(1260-1000 cm^{-1})が挙げられる。これは、両者で有機配位子が置かれた化学的環境が異なる、すなわち有機配位子1が金属と相互作用している可能性を示唆している。今後、MOF 候補粉末結晶1について粉末 X線回折法によるフレームワーク構造の有無の確認(構造推定)ならびに水中安定性評価を実施する予定である。加えて、良好な単結晶が得られる合成条件をより詳細に検討し、単結晶 X線構造解析による結晶構造同定を目指す。

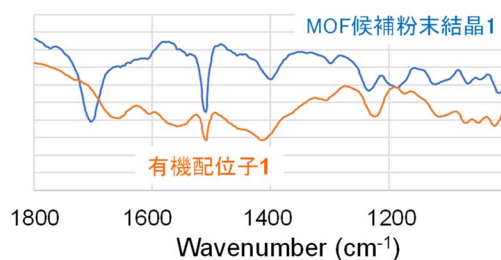


図2. 糖ペプチド型有機配位子1と MOF 候補粉末結晶1の IR スペクトル(KBr法)

以上のように、1) 有機配位子ライブラリの合成に成功し、2) 軽金属 MOF の合成・X線構造解析についても軽金属 MOF の形成を示唆する結果が得られた。これらの知見を活かし、引き続き3) 水中安定性を示す MOF のスクリーニング、4) 得られた MOF の薬剤担持体としての機能性評価に取り組み、研究成果を論文としてまとめる予定である。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Rika Ochi, Shin-ichiro Noro, Kazuya Kubo, Takayoshi Nakamura	4. 巻 48
2. 論文標題 A Zn(II) metal-organic framework with dinuclear [Zn ₂ (N-oxide) ₂] secondary building units	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dalton Transactions	6. 最初と最後の頁 6314-6318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C8DT04879G	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 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 越智 里香
2. 発表標題 錯体化学および超分子化学を基盤とした機能性ポリマー材料の創製
3. 学会等名 第11回中国四国地区錯体化学研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 越智里香, 大住僚也, 石ヶ守あずみ, 和泉雅之
2. 発表標題 金属カチオンにตอบสนองしてゾル-ゲル転移ならびに色調変化を示す超分子ヒドロゲルの開発
3. 学会等名 第67回高分子討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 越智 里香
2. 発表標題 界面環境に依存した水蒸気吸着特性を示す二次元層状軽金属配位高分子の開発
3. 学会等名 2018年日本化学会中国四国支部大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石ヶ守 あずみ, 和泉 雅之, 野呂 真一郎, 中村 貴義, 越智 里香
2. 発表標題 糖脂質型両親媒性分子ライブラリの合成とその自己集合能の評価
3. 学会等名 2018年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大住 僚也, 和泉 雅之, 越智 里香
2. 発表標題 外部刺激に応答して色調変化を示す超分子ヒドロゲルの合成
3. 学会等名 2018年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rika Ochi
2. 発表標題 Two-dimensional light metal coordination polymers showing selective vapor adsorption properties
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry Langkawi (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石ヶ守 あずみ, 和泉 雅之, 高橋 仁徳, 野呂 真一郎, 中村 貴義, 越智 里香
2. 発表標題 糖残基を有する双頭型両親媒性分子の合成とその集合能評価
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大住 僚也, 和泉 雅之, 越智 里香
2. 発表標題 色調変化を示す糖脂質型超分子ヒドロゲルの合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越智 里香
2. 発表標題 ペプチドや糖を用いた自己組織化バイオ材料の開発
3. 学会等名 第51回若手ペプチド夏の勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 板東 佑依, 石ヶ守 あずみ, 和泉 雅之, 越智 里香
2. 発表標題 軽金属 MOF構築を志向した糖ペプチド型有機配位子の合成および自己集合能の評価
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口 涼, 和泉 雅之, 越智 里香
2. 発表標題 pHや金属に応答して色調変化を示す超分子ヒドロゲルセンサの開発
3. 学会等名 高知化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 越智 里香
2. 発表標題 糖残基を構成成分とする自己組織化材料の開発
3. 学会等名 第2回糖化学フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 板東 佑依, 石ヶ守 あずみ, 和泉 雅之, 越智 里香
2. 発表標題 軽金属MOF構築に向けた糖ペプチド型有機配位子の合成ならびに自己集合能の評
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷口 涼, 和泉 雅之, 越智 里香
2. 発表標題 pHや金属に応答して色調変化を示す糖脂質型超分子ヒドロゲルの合成
3. 学会等名 2019年日本化学会中国四国支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap https://researchmap.jp/0422/?lang=japanese 研究室ホームページ http://science.cc.kochi-u.ac.jp/?course=4088
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----