

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14308

研究課題名(和文)層状リン酸塩のエナンチオ選択的インターカレーションの発現機構解明

研究課題名(英文)Enantioselective intercalation mechanisms of layered phosphates

研究代表者

横井 太史(Yokoi, Taishi)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：00706781

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)：リン酸八カルシウム(OCP)は層状構造を持ち、その層間にカルボン酸イオンを導入することができる。本研究では、ゲスト分子の対称性がOCPへのインターカレーションに与える影響を調べた。その結果、分子中に不斉炭素有するコハク酸誘導体の一種であるメチルコハク酸においては、分子のキラリティーに依存した選択的インターカレーションが生じることが分かった。また、対称性が高いテレフタル酸誘導体において、4種類の分子(2,5-ピリジンジカルボン酸、4-(カルボキシメチル)安息香酸、1,4-フェニレン二酢酸、1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸)を導入できることを新たに見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で対象としてリン酸八カルシウム(OCP)は次世代バイオマテリアル(特に、骨を修復する材料)として期待されており、今後、薬剤分子を結晶中に導入した新規骨修復材料の開発などが進むと期待されている。本研究では、OCPのインターカレーションにおけるゲストの対称性の影響の一端を明らかにすることができた。また、これまでに知られていなかった4種類のテレフタル酸誘導体についてもOCPに導入可能であることを実証した。本研究の成果は、OCPに導入可能な分子の構造設計の指針として役立ち、ひいては、新しい機能性バイオマテリアルの創出に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Octacalcium phosphate (OCP) has a layered structure, and can incorporate carboxylate ions in the interlayers. In this study, we investigated the effect of guest molecular symmetry on intercalation into OCP crystal.

It was found that the selective intercalation depending on the chirality of the molecule was occurred in methylsuccinic acid, which is a kind of succinic acid derivative having an asymmetric carbon. In addition, it was found that four types of terephthalic acid derivatives with high symmetry (namely 2,5-pyridinedicarboxylic acid, 4-(carboxymethyl)benzoic acid, 1,4-phenylene diacetic acid and 1,2,4,5-benzenetetracarboxylic acid) can be incorporated into OCP.

研究分野：セラミックバイオマテリアル

キーワード：リン酸八カルシウム インターカレーション キラリティー 対称性 カルボン酸

1. 研究開始当初の背景

層状化合物とは二次元シートが重なった層状構造を有する物質である。無機層状化合物の大きな特徴は、電荷を持った無機層がホストとなり、その層間にホスト層と反対の電荷を持つ化学種をゲストとして取り込む性質である。層状化合物が層間にゲストを取り込む現象はインターカレーションと呼ばれる。層状化合物にはアニオン交換性とカチオン交換性の物質がある。

リン酸八カルシウム (OCP, $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) はアニオン交換性の層状リン酸塩である。OCP は層状構造中の HPO_4^{2-} をジカルボン酸イオンに置換することにより、種々のジカルボン酸イオンをインターカレートできる。研究代表者は従来からジカルボン酸をインターカレートした OCP の合成と構造解析に関する研究に取り組んでいる (例えば T. Yokoi *et al.*, *Dalton Transactions*, (2012))。研究代表者は、これまでの研究においてメチルコハク酸 (MeSuc) の鏡像異性体 (R 体と S 体) のインターカレーション挙動を調べ、S 体のみが OCP にインターカレートされる新奇な現象を見出した (図 1、T. Yokoi *et al.*, *Chemical Communications* (2017))。この結果は、OCP がゲストのキラリティーを認識してインターカレーションの可否を決めていることを意味している。研究代表者は「OCP のキラリティー選択的なインターカレーションの発現機構とは如何なるものか？」という点に非常に強い学術的興味を持った。

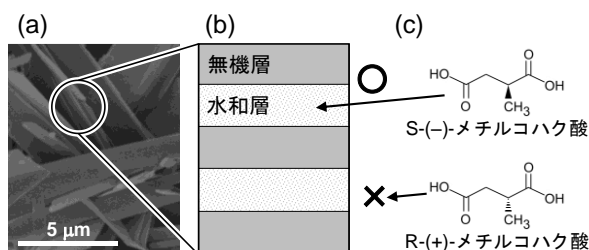


図 1. (a) OCP 結晶の形態 (走査電子顕微鏡写真)、(b) OCP の層状構造の模式図、(c) S-(-)-メチルコハク酸は層間 (水和層) に導入できるが、R-(+)-メチルコハク酸は導入できない。

2. 研究の目的

従来のエナンチオ選択的なインターカレーションに関する研究においては、カギとカギ穴に相当する 2 種類の有機分子を用いるのが普通である。まず、カギ穴に相当する有機分子を用いて層状化合物の層間を有機修飾する。その後、カギ分子とカギ穴分子の分子認識を利用してエナンチオ選択的なインターカレーションを行う。

これに対して、OCP はカギ穴分子を用いなくても、層間自体がカギ穴として作用してエナンチオ選択的なインターカレーション挙動を示すことを世界で初めて発見した。このユニークなインターカレーションの支配因子を解明できれば、キラル分離材料や不斉触媒などの新しい材料設計に応用できるため学術的意義は極めて大きいと期待される。

しかしながら、研究実施期間中において、OCP のエナンチオ選択的なインターカレーションはメチルコハク酸のみにおいて観察される特異現象であることが明らかとなった。そこで、分子のキラリティーから対称性に観点を広げ、分子の対称性が OCP へのインターカレーションに与える影響を調べることにした。

以上のことから、本研究の目的を「OCP のインターカレーションにおける分子の対称性の影響」とした。

3. 研究の方法

本研究では、第一に OCP へのゲストのインターカレーション実験を行った。次いで、X 線回折 (XRD)、フーリエ変換赤外分光法 (FT-IR)、固体核磁気共鳴分光法 (固体 NMR)、熱分析および理論計算などの手法を組み合わせ、OCP の層間構造と層間でのゲスト分子の構造を調べた。最後に、解析結果を総括し、実験と計算の両方からのアプローチにより OCP のインターカレーションにおける分子の対称性の影響の解明を目指した。

インターカレーション

研究代表者の既報 (T. Yokoi *et al.*, *Dalton Transactions* (2015)) に基づいて OCP へのジカルボン酸のインターカレーションを試みた。キラルなジカルボン酸として R-(+)-メチルコハク酸 (MeSuc)、S-(-)-MeSuc、D-アスパラギン酸 (Asp)、L-Asp、D-(+)-リンゴ酸 (Mal) および L-(-)-Mal を用いた。基準物質として、これらのジカルボン酸と同じ主鎖骨格を持つが側鎖を持たないコハク酸 (Suc) も用いた。また、対称性が類似しているカルボン酸分子として、テレフタル酸およびこれの誘導体 (2,5-ピリジンジカルボン酸、4-(カルボキシメチル)安息香酸、1,4-フェニレン二酢酸、1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸および 2,2'-ビピリジン-5,5'-ジカルボン酸) を用いた。実験に用いたカルボン酸の構造を図 2 に示す。

具体的なインターカレーションの方法としては、上記のジカルボン酸水溶液 (1~1000 mol \cdot m $^{-3}$, 100 cm 3) に炭酸カルシウム (8 mmol) とリン酸 (5 mmol) を添加し、攪拌しながら 60 $^{\circ}$ C で 6 時

間反応させてジカルボン酸をインターカレートした OCP を合成した。1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸については、種々の濃度の当該カルボン酸の水溶液中で 4 mmol のリン酸水素カルシウム二水和物 (CaHPO₄·2H₂O) を 60 °C で 1 時間反応させてインターカレーションを行った。

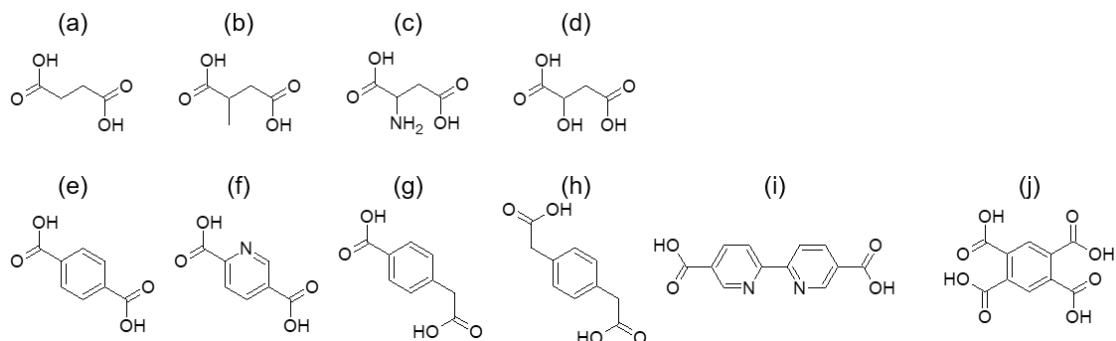


図 2. 本研究で用いたカルボン酸類. (a)コハク酸、(b)メチルコハク酸、(c)アスパラギン酸、(d)リンゴ酸、(e)テレフタル酸、(f)2,5-ピリジンジカルボン酸、(g)4-(カルボキシメチル)安息香酸、(h)1,4-フェニレン二酢酸および(j)1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸.

構造解析

得られた試料に対して XRD、FTIR、固体 NMR、熱分析などの手法によりキャラクターゼーションを行った。

カルボン酸がインターカレートされると OCP の層間距離が大きくなる。そこで、XRD により試料の(100)面間隔を調べた。さらに量子化学計算ソフト (Firefly) を用いて計算した分子サイズと(100)面間隔の関係から、OCP の層間にインターカレートされたジカルボン酸の立体構造を推定した。

4. 研究成果

キラリなジカルボン酸のインターカレーション

図 2(a)-(d)のジカルボン酸の導入を試み、分子のキラリティーが OCP への導入に与える影響を調べた結果、キラリティーによって導入の可否が分かれるのはメチルコハク酸のみであることが分かった。このことから、分子のキラリティーはゲストの導入の因子のひとつとして考慮が必要な場合があると言える。

また、ジカルボン酸含有 OCP の(100)面間隔 (d_{100}) の文献値から、 d_{100} とジカルボン酸の分子サイズの間には、以下の比例関係が成り立つことを見出した (図 3)。

$$d_{100} = 0.9355L + 17.669 \text{ (Å)} \dots (1)$$

ここで、 L はジカルボン酸の分子サイズを表現するパラメータで、ジカルボン酸 (HOOC-R-COOH) のカルボキシ基の炭素原子間の距離である。上記のキラリなジカルボン酸ならびにメルカプトコハク酸について、直線構造と屈曲構造を仮定して L 値を計算し、(1)式に代入することで d_{100} の計算値を得た。これらと、 d_{100} の実験値を比較検討した結果から、コハク酸とアスパラギン酸は直線構造を取っているのに対し、メチルコハク酸とリンゴ酸は屈曲構造をとっていることが分かった。また、メルカプトコハク酸は層間において直線構造と屈曲構造の分子が共存しているか、あるいはこれらの中間的な構造を取っている可能性があることが示唆された。

これまで、層間におけるカルボン酸の構造は直線的であると考えられてきたが、ここで提案した計算化学的アプローチによって、層間におけるゲストの構造を推定できるようになったことは、分子レベルで構造をデザインしたカルボン酸含有 OCP 系新規材料開発に貢献すると期待される。

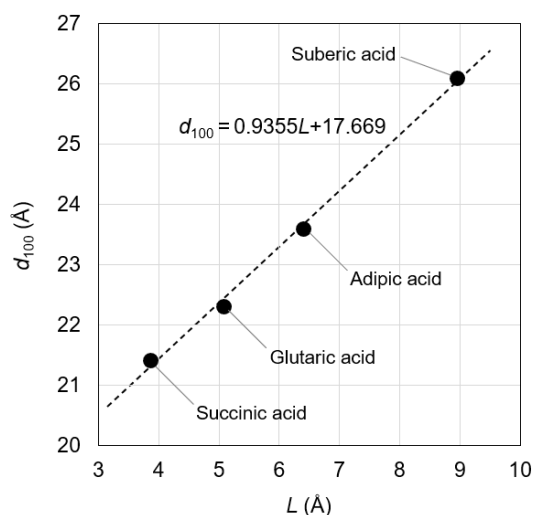


図 3. カルボン酸含有 OCP の(100)面間隔と層間に導入されたカルボン酸の分子サイズ L の関係。

テレフタル酸およびこれの誘導体のインターカレーション

図 2(e)-(j)のカルボン酸の導入を試みた結果、テレフタル酸は導入できなかったものの、他のカルボン酸については導入することができた。図 4 に代表的な試料の XRD パターンを示す。導入できたカルボン酸については、図 4 に示すように反応溶液中のカルボン酸濃度を高めるとカルボン酸の OCP への導入が進んだ。ただし、1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸については、高濃度条件では当該カルボン酸のカルシウム塩が生成してしまい、OCP 自体が生成しなくなった。また、同様に、テレフタル酸は 50 mmol/L という低濃度条件であってもテレフタル酸カルシウムが生成していた。このように、カルボン酸カルシウム塩が生成すると、反応溶液中のカルボン酸濃度が低下するため、OCP へのカルボン酸の導入が進まないと考えられる。したがって、テレフタル酸のようにカルシウム塩の溶解度が小さいカルボン酸については OCP への導入が困難であることが分かった。

本研究で導入できることが明らかになった 2,5-ピリジンジカルボン酸、4-(カルボキシメチル)安息香酸、1,4-フェニレン二酢酸および 1,2,4,5-ベンゼンテトラカルボン酸は分子の対称性が高く、層間において安定な配列構造を形成できることが導入の要因となっている可能性がある。今後はこれらのカルボン酸を導入した OCP の結晶構造を実験的あるいは計算化学的な手法によって解析を進めることによって、ゲスト分子の対称性と層間への導入の関係の理解が深まると期待される。

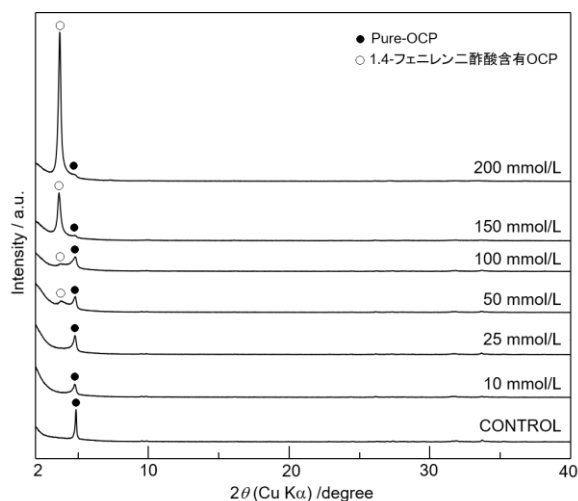


図 4. 種々の濃度の 1,4-フェニレン二酢酸溶液中で合成した試料の XRD パターン.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yokoi Taishi, Goto Tomoyo, Hara Mitsuo, Sekino Tohru, Seki Takahiro, Kamitakahara Masanobu, Ohtsuki Chikara, Kitaoka Satoshi, Takahashi Seiji, Kawashita Masakazu	4. 巻 4
2. 論文標題 Incorporation of tetracarboxylate ions into octacalcium phosphate for the development of next-generation biofriendly materials	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42004-020-00443-5	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 -
1. 著者名 Taishi Yokoi, Masakazu Kawashita	4. 巻 14
2. 論文標題 Understanding the Steric Structures of Dicarboxylate Ions Incorporated in Octacalcium Phosphate Crystals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Materials	6. 最初と最後の頁 2703
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ma14112703	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 -
1. 著者名 Yokoi Taishi, Ujiyama Tatsuki, Nakamura Jin, Kawashita Masakazu, Ohtsuki Chikara	4. 巻 1
2. 論文標題 Behaviour of calcium phosphate ester salts in a simulated body fluid modified with alkaline phosphatase: a new concept of ceramic biomaterials	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Materials Advances	6. 最初と最後の頁 3215 ~ 3220
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D0MA00600A	査読の有無 無
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 YOKOI Taishi	4. 巻 127
2. 論文標題 The development of novel calcium phosphate?polymer composite biomaterials with macro- to nano-level controlled hierarchical structures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Ceramic Society of Japan	6. 最初と最後の頁 715 ~ 721
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2109/jcersj2.19095	査読の有無 無
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 Yokoi Taishi, Goto Tomoyo, Kato Takeharu, Takahashi Seiji, Nakamura Jin, Sekino Tohru, Ohtsuki Chikara, Kawashita Masakazu	4. 巻 93
2. 論文標題 Hydroxyapatite Formation from Octacalcium Phosphate and Its Related Compounds: A Discussion of the Transformation Mechanism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 701 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200031	査読の有無 無
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 Taishi Yokoi, Tomoyo Goto, Satoshi Kitaoka	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Formation of hydroxyapatite crystals from octacalcium phosphate with incorporated succinate ion under hydrothermal conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Taishi Yokoi, Tomoyo Goto, Jin Nakamura, Chikara Ohtsuki, Takeharu Kato, Seiji Takahashi
2. 発表標題 Hydroxyapatite mesocrystal formation by hydrothermal treatment of octacalcium phosphate with incorporated dicarboxylate ions
3. 学会等名 The 13th Pacific Rim Conference of Ceramic Societies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井太史, 後藤知代, 原光生, 関隆広, 上高原理暢, 大槻主税, 川下将一
2. 発表標題 有機修飾によるリン酸八カルシウムへの蛍光性の付与
3. 学会等名 第25回 日本アパタイト研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井太史
2. 発表標題 階層構造を精密に制御したリン酸カルシウム系バイオセラミックスの創製
3. 学会等名 2019 年度 日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井太史, 後藤知代, 中村仁, 大槻主税, 加藤丈晴, 高橋誠治, 川下将一
2. 発表標題 リン酸八カルシウムの反応性に及ぼす層間距離の影響
3. 学会等名 日本セラミックス協会 2020年年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横井太史, 後藤知代, 中村仁, 大槻主税, 加藤丈晴, 高橋誠治
2. 発表標題 有機修飾型リン酸八カルシウムの水熱処理によるアパタイトメソクリスタルの生成
3. 学会等名 第28回 無機リン化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横井太史
2. 発表標題 ジカルボン酸イオンを置換固溶したリン酸八カルシウムに関する研究
3. 学会等名 第27回無機リン化学討論会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taishi Yokoi
2. 発表標題 Unique Dicarboxylate Ion Incorporation in Octacalcium Phosphate
3. 学会等名 30th Symposium and Annual Meeting of the International Society for Ceramics in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横井太史
2. 発表標題 有機物質を用いた階層構造制御による新規バイオセラミックスの創製
3. 学会等名 公益社団法人日本セラミックス協会 2019年年会 (招待講演)
4. 発表年 2019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
---------	---------