

令和元年5月29日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06041

研究課題名(和文)柔軟な高分子主鎖を活用する超分子アロステリックシグナル増幅センシング

研究課題名(英文) Supramolecular Allosteric Signal-amplification Sensing Based on Flexible Polymers

研究代表者

福原 学 (Fukuhara, Gaku)

東京工業大学・理学院・准教授

研究者番号：30505996

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、最近研究代表者が提唱している"超分子アロステリックシグナル増幅センシング(Supramolecular Allosteric Signal-amplification Sensing)"(SASS)手法を活用することで、薬理活性物質を標的とした機能性高分子センサーの開発を目的とした。実際の例として、水溶液中でのオリゴ糖センシングにおいて、カードランの構造変化が起きる時の水素結合ネットワークへの糖鎖の取り込みが鍵機構であることを突き止めた。またこのようなセンシングは、内部因子により制御していたが(温度、溶媒、pHなど)、外部刺激として圧力による動的制御も可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本成果である光学出力をアロステリズムによって増幅し様々な分光分析手法(紫外可視近赤外、蛍光、円二色性)によって読み取るSASSは、幅広い検体を高感度かつ選択的にセンシングできる手法であり、大きなフロンティアとなった。つまり、本コンセプトに基づく医学系の新たな診断計測技術の構築とともにそれら材料の機能を能動的に制御できるため、関連科学からフォトニクスに至る多方面に大きく貢献できると考えられる。従って、今回見出したSASSがセンサー科学を飛躍的に発展させた新機構であることは疑いなく、この発想を利用してこれまでの計測科学・イメージング技術を向上させ得る手段となった。

研究成果の概要(英文)：The present studies obtained provided with new concepts for "Supramolecular Allosteric Signal-amplification Sensing" proposed by us. A new series of reporter-modified curdlans showed very high cooperativity and positive homotropic allosterism with high limit of detection. All of the results thus obtained can be expanded to other oligosaccharides and analytes that are difficult to sense in biomolecular media.

研究分野：分析化学、高分子化学、光化学

キーワード：アロステリズム 化学センサー カードラン ポリチオフェン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

現在、医薬・農薬・香料など幅広い分野における薬理活性物質の需要増加に伴い、これらを高感度・高選択的に検知できる超分子のアプローチに基づく化学センサーが性急に望まれている。従って、超分子センサーの開発は基礎・応用両面で波及効果が大きく、現代化学の最重要テーマの一つである(八島ほか *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102; Swager ほか *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2013**, *5*, 4488)。これまでに報告されてきている化学センサーにおいては、検体認識サイトの立体的あるいは電子的変化に基づくスペクトル変化を直接的に読み取るものが主流であり、もし設計・合成後に検体に対してセンサーの認識サイトの形やサイズが適合しなければ低感度あるいは低選択性といった問題点を抱えていたのが現状であり、よほど革新的なことがない限りこの問題点を解決するのは難しいと考えられてきた。研究代表者はこのような背景の基、生体内認識過程で精緻に活用されているアロステリック効果に想を得て、レセプターから柔軟な高分子主鎖へとアロステリックに伝播した情報を増幅して読み取るセンシング手法を提案し、様々な系においてこれらを実証することで、これまでの化学センサーの限界を突破することを考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、最近研究代表者が提唱している"超分子アロステリックシグナル増幅センシング(Supramolecular Allosteric Signal-amplification Sensing)" (SASS)手法を活用することで、幅広い検体、特に生体夾雑系を標的とした機能性高分子センサーの開発を目的とした。この概念は、(i)精密に設計されたホスト・ゲスト識別超分子空間での検体の吸着・包接に伴うセンシング部位自身の動的構造変化により、(ii)アロステリック効果によってシグナル増幅高分子への伝播を引き起こさせ、(iii)ここから増幅したシグナルを得るという手法であり、申請者はこの一連のプロセスを利用するセンシング方法論を SASS と定義し、研究代表者単名でまとめた *Polym. J.* の Focus Review で詳述しており、世界的にもこの分野を先導している。本課題では、この新たなセンシング手法を出発点に多岐に渡る系において本手法の実効性を示すことを目的とした。

## 3. 研究の方法

これまでの研究代表者の実績を基に、カードラン(Cur)を化学センサーとする SASS 機構が発現する水溶液中でのオリゴ糖(アカルボース)センサー構築のために、発色団としてシグナル増幅リポーターを修飾した Cur センサーを開発した。アカルボースは生体内で糖分解酵素を抑制する働きを持つ四糖で、II 型糖尿病や肥満の治療薬として使用されており、その血中濃度のモニタリングは重要な課題である。従って、より生体系に適した長波長可視領域(>400 nm)で増幅センシングを行うために、リポーターである発色団でシグナル出力を増幅できるポルフィリン誘導体を設計した。なぜなら、ポルフィリンの持つ非常に大きな吸光係数からその励起子カップリングが飛躍的に大きくなることで、円二色(CD)分光法からその構造変化を鋭敏に読み取れると考えられたからである。

## 4. 研究成果

ポルフィリンリポーター誘導体として、フリーベース(M = H<sub>2</sub>)ならびに中心金属として亜鉛(M = Zn)、アルミニウム(M = Al)が配位した 3 種の Cur 誘導体(H<sub>2</sub>Por-Cur, ZnPor-Cur, AlPor-Cur)を合成し、AFM ならびに分光学的手法を用いて各種ポルフィリン修飾 Cur の構造とキロプティカル特性を明らかにするとともに、CD スペクトルにより水溶液中における選択的糖認識能を検討した。DMSO 中では 420 nm 付近にポルフィリン特有の鋭い Soret 帯が観測されたが、10% DMSO 水溶液中では Por-Cur の全てにおいて淡色効果およびブロードニングが観測されたことから、修飾ポルフィリン同士がスタックしていることが明らかとなった。これらを踏まえ、10% DMSO 水溶液中での糖認識能を検討した。ZnPor-Cur は不均一な凝集体のため、アカルボース添加時の CD 強度はほぼ変化しなかった。一方、H<sub>2</sub>Por-Cur および AlPor-Cur では、アカルボース濃度に対して CD カップレットの振幅が直線的に増加し定量的センシングが可能であった。その時の検出限界は 100 μM であった。また非常に大きな協同性が観測され(Hill 係数が 10)、正のアロステリズムも観測され、アロステリックシグナル増幅センシングを達成した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)(全て査読あり)

- 1) **Fukuhara, G**\*: Allosteric signal-amplification sensing with polymer-based supramolecular hosts, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2019**, *93*, 127-143. [Review]
- 2) Ishikawa, H.; Chung, T. S.; **Fukuhara, G**; Shigemitsu, H.; Kida, T.; Bach, T.; Mori, T.\*: Diastereoselective Photocycloaddition Reaction of Vinyl Ether Tethered to 1,4-Naphthoquinone, *ChemPhotoChem*. in press.
- 3) Sasaki, M.; Ryoson, Y.; Numata, M.; **Fukuhara, G**\*: Oligosaccharide Sensing in Aqueous

- Media Using Porphyrin-Curdlan Conjugates: An Allosteric Signal-Amplification System, *J. Org. Chem.* in press. [ACS Editors' Choice] [Supplementary Cover]
- 4) Kosaka, T.; Iwai, S.; **Fukuhara, G.\***; Imai, Y.; Mori, T.\*: Hydrostatic Pressure on Toroidal Interaction and Propeller Chirality of Hexaarylbenzenes: Explicit Solvent Effects on Differential Volumes in Methylcyclohexane and Hexane, *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 2011-2018.
  - 5) Sagara, Y.\*; Tamaoki, N.; **Fukuhara, G.\***: Cyclophane-Based Fluorescence Tuning Induced by Hydrostatic Pressure Changes, *ChemPhotoChem.* **2018**, *2*, 959-963.
  - 6) Ishida, Y.; **Fukuhara, G.\***: Efficient Cleavage of Permethylated Cyclodextrins, *ACS Omega* **2018**, *3*, 6279-6282.
  - 7) Konishi, A.\*; Morinaga, A.; **Fukuhara, G.**; Nishijima, M.; Mori, T.; Kida, T.; Yasuda, M.\*: 1,8-Diphenyl-9,10-Bis(arylethynyl)phenanthrenes: Synthesis, Distorted Structure, and Optical Properties, *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 6625-6631.
  - 8) Wei, X.#; Wu, W.#; Matsushita, R.#; Yan, Z.#; Zhou, D.; Chruma, J. J.; Nishijima, M.; **Fukuhara, G.**; Mori, T.; Inoue, Y.\*; Yang, C.\* (# Equal contributions): Supramolecular Photochirogenesis Driven by Higher-Order Complexation: Enantiodifferentiating Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylate to Slipped Cyclodimers via a 2:2 Complex with  $\beta$ -Cyclodextrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3959-3974.
  - 9) **Fukuhara, G.\***; Sasaki, M.; Numata, M.; Mori, T.; Inoue, Y.\*: Oligosaccharide Sensing in Aqueous Media by Porphyrin-Curdlan Conjugates: A Prêt-à-Porter Rather Than Haute-Couture Approach, *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 11272-11278. [Inside Cover]
  - 10) Yao, J.#; Wu, W.#; Liang, W.; Feng, Y.; Zhou, D.; Chruma, J. J.; **Fukuhara, G.**; Mori, T.; Inoue, Y.; Yang, C.\* (# Equal contributions): Temperature-Driven Planar Chirality Switching of a Pillar[5]arene-based Molecular Universal Joint, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6869-6873.
  - 11) Kawanami, Y.; Katsumata, S.; Nishijima, M.; **Fukuhara, G.**; Asano, K.; Suzuki, T.; Yang, C.; Nakamura, A.; Mori, T.; Inoue, Y.\*: Supramolecular Photochirogenesis with Higher-Order Complex. Highly Accelerated Exclusively Head-to-Head Photocyclodimerization of 2-Anthracenecarboxylic Acid via 2:2 Complexation with Prolinol, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12187-12201. [Highlighted in *SYNFACTS* **2016**, *12*, 1248]
  - 12) **Fukuhara, G.\***; Imai, M.; Fuentealba, D.; Ishida, Y.; Kurohara, H.; Yang, C.; Mori, T.; Uyama, H.; Bohne, C.; Inoue, Y.: Electrostatically promoted dynamic hybridization of glucans with cationic polythiophene, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9741-9750. [Front Cover]

[学会発表](計45件)

1. 26th IUPAC Symposium on Photochemistry@Osaka City Central Public Hall, Osaka, Japan, 2016年, Ultimate Stereocontrol of Anthracenecarboxylate Photocyclodimerization on A Glucose Scaffold Achieved by Excited-State Dynamics, **Gaku Fukuhara**, Kazuhiro Iida, Yuko Kawanami, Hidekazu Tanaka, Tadashi Mori, Yoshihisa Inoue
2. 第65回高分子学会年次大会@神戸国際会議場・展示場, 2016年, 蛍光性色素修飾カーボンによる水中での選択的オリゴ糖センシング, 福原学・黒原大輝・沼田宗典・森直・Cornelia Bohne・井上佳久
3. 第65回高分子学会年次大会@神戸国際会議場・展示場, 2016年, ビスチオウレア-ピナフチル-ピチオフエン連結系を繰り返し単位とするポリチオフエンの合成と分光特性およびアニオンセンシング, 園田清香・福原学・西嶋政樹・森直・井上佳久
4. 第37回光化学若手の会@アイ・アイ・ランド, 2016年, 最近の超分子アロステリック増幅センシングの進展, **福原学**
5. 11th ISMSC-2016@The K-Hotel, Seoul, Korea, 2016年, Bio-Supramolecular Hetero-Triplex and Hetero-Duplex Architectures: Dynamic Hybridization of Glucans with Cationic Polythiophene, **Gaku Fukuhara**, Mami Imai, Denis Fuentealba, Yuki Ishida, Hiroki Kurohara, Cheng Yang, Tadashi Mori, Hiroshi Uyama, Cornelia Bohne, Yoshihisa Inoue
6. 第62回高分子研究発表会(神戸)@兵庫県民会館, 2016年, 蛍光性リポーター修飾カーボンによる水溶液中での選択的オリゴ糖センシング, 福原学, 黒原大輝, 沼田宗典, 森直, Cornelia Bohne, 井上佳久
7. Chirality 2016@Heidelberg, Germany, 2016年, Dynamic Hybridization of Glucans with Cationic Polythiophene to Chiral Hetero-Triplex and -Duplexes, **Gaku Fukuhara**, Mami Imai, Denis Fuentealba, Yuki Ishida, Hiroki Kurohara, Cheng Yang, Tadashi Mori, Hiroshi Uyama, Cornelia Bohne, Yoshihisa Inoue
8. 2016年光化学討論会@東京大学駒場第一キャンパス, 2016年, ポルフィリン修飾カーボンを用いる水溶液中でのオリゴ糖センシング, 福原学, 佐々木麻友子, 沼田宗典, 森直, 井上佳久
9. 第65回高分子討論会@神奈川大学横浜キャンパス, 2016年, 完全メチル化シクロデキ

- ストリン修飾ポリチオフエンを用いる水溶液中でのアロステリック増幅オリゴペプチドセンシング, 福原 学, 石田 裕規, 森 直, 井上佳久
10. 第 2 回超分子による革新的マテリアル開発の拠点形成国際シンポジウム@石川県文教会館, 2016 年, Dynamic Hybridization Behavior of Glucans with Cationic Polythiophene Involving Hetero Triplex and Duplex Formation, Gaku Fukuhara, Mami Imai, Denis Fuentealba, Yuki Ishida, Hiroki Kurohara, Cheng Yang, Tadashi Mori, Hiroshi Uyama, Cornelia Bohne, Yoshihisa Inoue
  11. 4th International Pharma & Clinical Pharmacy Congress@Las Vegas, Nevada, USA (11/7-9), 2016 年, Pharmaceutical Oligosaccharide Sensing by a Chemical Approach, Gaku Fukuhara
  12. 日本化学会第 97 春季年会@慶応義塾大学, 2017 年, ローダミン修飾カードランを用いる水溶液中におけるオリゴ糖の蛍光 Turn-On センシング, 範國 正拓・福原 学・森 直・木田 敏之
  13. 日本化学会第 97 春季年会@慶応義塾大学, 2017 年, グルカンと水溶性ポリチオフエンからなる動的複合錯体の制御, 福原 学・今井 真美・Fuentealba Denis・石田 裕規・黒原 大輝・Yang Cheng・森 直・宇山 浩・Bohne Cornelia・井上 佳久
  14. 第 66 回高分子学会年次大会@幕張メッセ, 2017 年, グルカンと水溶性ポリチオフエンからなる超分子複合錯体の動的制御, 福原 学・今井 真美・Fuentealba Denis・石田 裕規・黒原 大輝・Yang Cheng・森 直・宇山 浩・Bohne Cornelia・井上 佳久
  15. 第 15 回ホスト ゲスト・超分子化学シンポジウム@立命館大学びわこ・くさつキャンパス, 2017 年, グルカンと水溶性ポリチオフエンからなる超分子複合錯体の動的制御, 福原 学・今井 真美・Fuentealba Denis・石田 裕規・黒原 大輝・Yang Cheng・森 直・宇山 浩・Bohne Cornelia・井上 佳久
  16. Chirality 2017@早稲田大学, 2017 年, Oligosaccharide Sensing in Aqueous Media by Porphyrin-Curdlan Conjugates Using Circular Dichroism Spectroscopies, Gaku Fukuhara・Mayuko Sasaki・Munenori Numata・Tadashi Mori・Yoshihisa Inoue
  17. 第 63 回高分子研究発表会(神戸)@兵庫県民会館, 2017 年, ローダミンリポーター修飾カードランによる水溶液中でのオリゴ糖センシング, 範國正拓・黒原大輝・沼田宗典・松崎典弥・森 直・木田敏之・福原 学
  18. 2017 光化学討論会@東北大学青葉山キャンパス, 2017 年, グルカンとポリチオフエンからなる複合錯体の動的制御, 福原 学・今井 真美・Fuentealba Denis・石田 裕規・黒原 大輝・Yang Cheng・森 直・宇山 浩・Bohne Cornelia・井上 佳久
  19. 日本分析化学会第 66 年会@東京理科大学葛飾キャンパス, 2017 年, ポルフィリン修飾カードランセンサーを用いる水溶液中でのオリゴ糖分析, 福原 学・佐々木麻友子・沼田宗典・森 直・井上佳久
  20. 第 11 回超分子若手懇談会 超分子技術を利用した新規ナノ材料 @箱根路 開雲, 2017 年, マイクロ ナノ空間を操る超分子センシング ~アロステリズムに魅せられて~, 福原 学
  21. 第 66 回高分子討論会@愛媛大学城北キャンパス, 2017 年, ポルフィリン修飾カードランを用いる水溶液中での選択的オリゴ糖センシング, 福原 学・佐々木麻友子・沼田宗典・森 直・井上佳久
  22. パイスター分子制御による未来型物質変換研究拠点@関西学院大学, 2017 年, アロステリズム機構が発現する分析化学センサーの創成, 福原 学
  23. 日本化学会第 98 春季年会@日本大学船橋キャンパス, 2018 年, シクロデキストリン修飾ポリチオフエンをセンサーとするオリゴペプチドのアロステリック増幅センシング, 石田裕規・井上佳久・福原 学
  24. 第 78 回分析化学討論会@山口大学, 2018 年, シクロデキストリン修飾ポリチオフエンセンサーを用いる水溶液中でのペプチド分析, 石田裕規・井上佳久・福原 学
  25. 第 16 回ホスト ゲスト・超分子化学シンポジウム@東京理科大学野田キャンパス, 2018 年, アロステリズムによって増幅できるポリマーセンサーを用いる超分子センシング, 福原 学
  26. 第 39 回光化学若手の会@白浜荘別館, 光化学と超分子分析化学, 2018 年, 福原 学
  27. 第 64 回高分子研究発表会(神戸)@兵庫県民会館, 2018 年, シクロデキストリン - ポリチオフエンセンサーがペプチドに示すアロステリズム, 石田裕規・岡田悠佑・井上佳久・福原 学
  28. 2018 年光化学討論会@関西学院大学, 2018 年, テトラフェニルエチレン修飾カードランによる水溶液中でのオリゴ糖センシング, 黒原大輝・沼田宗典・Cornelia Bohne・井上佳久・福原 学
  29. 第 29 回基礎有機化学討論会@東京工業大学, 2018 年, テトラフェニルエチレン修飾カードランを用いる水溶液中でのオリゴ糖認識, 黒原大輝・沼田宗典・Cornelia Bohne・福原 学
  30. 日本分析化学会第 67 年会@東北大学, 2018 年, テトラフェニルエチレン修飾カードランセンサーを用いる水溶液中でのオリゴ糖分析, 黒原大輝・沼田宗典・Cornelia

Bohne・井上佳久・ 福原 学

31. 革新的フォトニクス基盤の創成@東京大学小柴ホール, 2018年, 光学シグナル増幅が可能な化学センサーの開発, 福原 学
  32. 第8回CSJ化学フェスタ2018@タワーホール船堀, 2018年, 光学出力を増幅するアロステリック計測, 福原 学
  33. 平成30年度衝撃波シンポジウム@横浜国立大学, 2019年, 液体を伝播する衝撃波圧力の計測手法に関する基礎検討, ○柳生右京・宇野何岸・赤木友紀・佐久間一郎・塚本哲・福原学・中川桂一
  34. 日本化学会第99春季年会@甲南大学, 2019年, チオウレア部位を有するピチオフェンを用いたアニオンセンシング, 土屋 智誠・福原 学
  35. 日本化学会第99春季年会@甲南大学, 2019年, 異種発色団修飾カードランを用いた水溶液中でのオリゴ糖センシング, 良尊 由麻・福原 学
  36. 日本化学会第99春季年会@甲南大学, 2019年, グルカンと凝集誘起発光性発色団を有する高分子からなる複合錯体の動的制御, 中舎 琴恵・福原 学
- 他9件

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.chemistry.titech.ac.jp/~okada/index.html>

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

科研究による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。