

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13947

研究課題名(和文) 金属架橋カプセルによる生体必須分子の識別法の開発

研究課題名(英文) Selective Recognition of Biomolecules by Molecular Capsules

研究代表者

吉沢 道人 (Yoshizawa, Michito)

東京工業大学・科学技術創成研究院・准教授

研究者番号：70372399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：水溶性の生体関連分子、例えば、複数の水酸基を持つ糖類は、水中で強く水和されているにもかかわらず、多点の水素結合ポケットを持つ生体レセプターで選択的に捕捉される。一方、人工レセプターを使った糖の認識は、有機溶媒中で報告されているが、水中ではほとんど例がない。本研究では、分子カプセルが持つ芳香環で囲まれたナノ空間を利用することで、身近な砂糖のスクロースを水中で強く捕捉することに成功した。また、カプセルは二糖の混合物からスクロースを選択的に識別し、さらに、人工甘味料も捕捉できることを見出した。本研究では、他の生体必須分子についても、特異的な内包挙動が観測された。

研究成果の概要(英文)：Selective recognition of saccharides by artificial receptors in water is a challenging goal due to their strong hydrophilicities and complex molecular structures with subtle regio- and stereochemical differences. Here we report the selective and efficient encapsulation of D-sucrose within a coordination-driven molecular capsule from natural saccharide mixtures in water (~100% selectivity and >85% yield). Unlike previous artificial receptors and natural receptors that rely on multiple hydrogen-bonding interactions, theoretical calculations and control experiments indicate that the observed unique selectivity arises from multiple CH- π interactions between the sucrose hydrocarbon backbone and the shape-complementary polyaromatic cavity (~1 nm in diameter) of the capsule.

研究分野：錯体化学

キーワード：金属 芳香環 分子カプセル 生体分子 糖

1. 研究開始当初の背景

数ナノサイズに制限された孤立空間では、通常の溶液や固体中では見られない現象が数多く報告されている。例えば、「無機ナノ空間」や「有機ナノ空間」、「錯体ナノ空間」、「バイオナノ空間」など、これらの空間特有な性質が見出されている。しかしながら、 π 電子リッチな機能性骨格から成る多環芳香族分子を利用したナノ空間の構築は極めて限られており、また、その機能に関する研究は未開拓であった。そこで本研究は、多環芳香族ユニットの自己組織化により数ナノサイズの空間、すなわち「多環芳香族ナノ空間」を構築し、その空間が持つ特徴的な分子間相互作用を活用することで、既存のナノ空間には見られない分子識別能が新たに発現すると考えた。

我々は既に、多環芳香族パネルを導入した有機配位子と金属イオンの自己組織化により、新規な金属架橋カプセルの構築を達成し (J. Am. Chem. Soc., **2011**, *133*, 11438)、この分子カプセルが、大小様々な合成有機分子を定量的に内包できることを明らかにした。そこで本研究では、このナノ空間を活用し、生体必須分子の識別法の開発を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、自己組織化により構築した分子カプセルのナノ空間を利用して、これまで困難であった水中での生体必須分子の高感度な識別法を開発することを目的とした。その戦略として、申請者が開発した金属架橋カプセルを活用し、その多環芳香族骨格で囲まれたナノサイズの空間による多点相互作用で、狙いとする糖やステロイドなどの選択的な内包による識別を目指した。また、蛍光性能を持つ金属架橋カプセルを用いることで、それらの簡便かつ高感度な蛍光センシングにも挑戦した。

3. 研究の方法

我々はこれまでに、比較的大きな多環芳香族パネルであるアントラセン環に囲まれた約 1 nm サイズの孤立空間を有する金属架橋カプセルを構築している (図 1)。この分子カプセルは、平面状のピレンや球状のフラローレン (Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 6313)、光や熱に活性なラジカル開始剤 (Nature Commun., **2014**, *5*, 4662)、高い蛍光性分子の BODIPY (J. Am. Chem. Soc., **2015**, *137*, 9266) などを定量的に内包できることを明らかにした。これらの知見から、 π 電子リッチな多環芳香族ナノ空間は、「 π -スタッキング相互作用」、「CH- π 相互作用」、「疎水効果」が三次元的に働くため、分子識別のための有効なツールとなることを期待した。そこで本研究では、前例の無い生体分子の内包による高選択

的な識別を達成し、分子ナノ空間を基盤とした新規なセンシング法の開発を目指した。

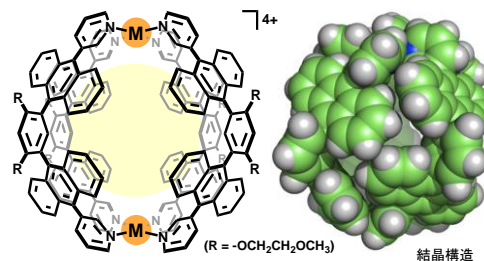


図 1. 「多環芳香族ナノ空間」を有する金属架橋カプセルの合成と結晶構造 (官能基は省略)

4. 研究成果

水素結合は、生体内の至るところで見られる重要な化学結合である。水溶性の生体関連分子、例えば、複数の水酸基を持つ糖類は、水中で強く水和されているにもかかわらず、多点の水素結合ポケットを持つ生体レセプターで選択に捕捉される (図 2a)。一方、人工レセプターを使った糖の認識は、有機溶媒中で報告されているが、水中ではほとんど例がない。特に、比較的大きなサイズの二糖では、Davis らの複数の水素結合部位を持つ有機ケージによるセロビオースの優先的な内包に限られ、また、複数の糖の混合物からの選択的な識別は達成していない。

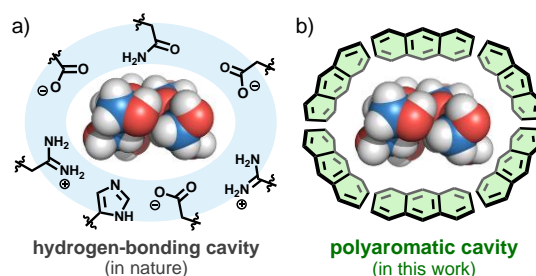


図 2. a) 生体ナノ空間と b) 芳香環ナノ空間による糖の捕捉

本研究では、分子カプセルが持つ芳香環で囲まれたナノ空間 (図 2b) を利用することで、身近な砂糖のスクロースを水中で強く捕捉することに成功した。また、カプセルは二糖の混合物からスクロースを選択的に識別し、さらに、人工甘味料も捕捉できることを見出した。本研究では、他の生体必須分子 (ステロイドなど) についても、特異的な内包挙動が観測されているが、糖に関する重要な成果の詳細を報告する。

まず、分子カプセル 1 の水溶液に、単糖のグルコースまたはフルクトースを加えて加熱攪拌したが、全く内包されなかった。それに対して、グルコースの 5 つ水酸基にメチル基を導入した誘導体は高い水溶性を示したが、同条件で定量的に内包された。

次に、カプセル 1 と二糖のスクロース (2a) を混合したところ、水中で 1 分子の 2a が 80%

以上の収率で内包された (図 3a)。その ^1H NMR スペクトルでは、高磁場領域に内包された **2a** に由来するピークが観測された (図 3b)。また、NMR の滴定実験から結合定数 (K_a) は約 1100 M^{-1} であり、主にエンタルピー駆動で内包されることが判明した。

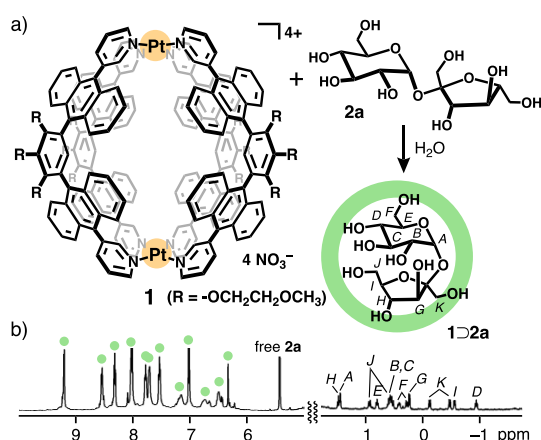


図 3. a) 分子カプセル **1** によるスクロース (**2a**) の効率的な内包と b) その ^1H NMR スペクトル (500 MHz, D_2O , rt)

さらに、トレハロース (**2b**) やラクトースなどの二糖と **2a** の混合物をカプセル **1** に加えて、内包の競争実験を行った結果、**1** は **2a** を選択的に捕捉することが明らかとなった (図 4)。すなわち、分子カプセルが水中でスクロースレセプターとして機能することが判明した。これらの結果は、理論計算による内包前後の結合エネルギー変化からも支持された。内包体の最適化構造から、**2a** と **1** の内部空間の形と大きさが合致し、多点の $\text{CH}-\pi$ 相互作用が示唆された (図 4 右)。

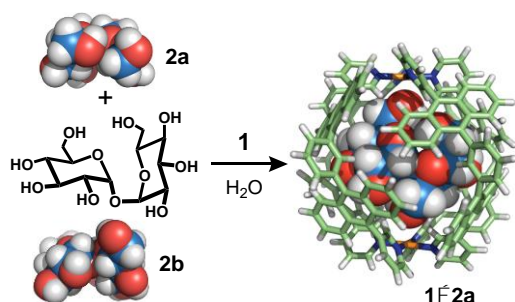


図 4. 混合物中から分子カプセル **1** による **2a** の選択的内包

最後に上記と同様な条件で、人工甘味料と天然のスクロース (**2a**) との内包の競争実験を行った。人工甘味料として、**2a** の 3 つの水酸基が塩素に置換されたスクラロース (**3**) とジペプチドのアスパルテム (**4**) を検討した。それぞれ水中で、分子カプセル **1** に強く内包され、その順序は **3** > **4** >> **2a** であった (図 5)。この内包の順位は、分子の形と大きさに加えて、その疎水性の度合いが寄与していると考えられる。また、人が感じる分子の“甘さ”は、スクロースを基準にして、**3**

は約 600 倍で **4** は約 200 倍であり、興味深いことに、分子カプセルと同じ感度であることが分かった。

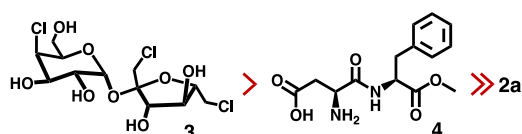


図 5. 分子カプセル **1** による人工甘味料と **2a** の内包の順序

上述のように本研究では、人工の分子カプセルを用いて、水中で初の天然のスクロースおよび人工の糖分子 (人工甘味料) の選択的な内包を達成した。これらの成果は、分子レベルで未だ解き明かされていない、“甘さ”を識別する生体レセプターの機構の解明や、さらに強く感じる“甘さ”分子の探索や合成研究への展開が期待される。

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 10 件)

1) Sho Matsuno, Masahiro Yamashina, Yoshihisa Sei, Munetaka Akita, Akiyoshi Kuzume, Kimihisa Yamamoto, Michito Yoshizawa

“Exact Mass Analysis of Sulfur Clusters upon Encapsulation by a Polyaromatic Capsular Matrix”
Nature Commun., 8, 749 (2017) (DOI: 10.1038/s41467-017-00605-5) (査読：有)

2) Masahiro Yamashina, Munetaka Akita, Taisuke Hasegawa, Shigehiko Hayashi, Michito Yoshizawa

“Polyaromatic Nanocapsule as a Sucrose Receptor in Water”
Science Adv., 3, e1701126 (2017) (DOI: 10.1126/sciadv.1701126) (査読：有)

3) Kohei Kurihara, Kohei Yazaki, Munetaka Akita, Michito Yoshizawa

“A Switchable Open/closed Polyaromatic Macrocyclic that Shows Reversible Binding of Long Hydrophilic Molecules”
Angew. Chem. Int. Ed., 56, 11360-11364 (2017) (DOI: 10.1002/anie.201703357) (査読：有)

4) Kohei Yazaki, Munetaka Akita, Soumyakanta Prusty, Dillip Kumar Chand, Takashi Kikuchi, Hiroyasu Sato, Michito Yoshizawa

“Polyaromatic Molecular Peanuts”
Nature Commun., 8, 15914 (2017) (DOI: 10.1038/ncomms15914) (査読：有)

5) Keisuke Jono, Akira Suzuki, Munetaka Akita, Ken Albrecht, Kimihisa Yamamoto, Michito Yoshizawa

“A Polyaromatic Molecular Clip That Enables the Binding of Planar, Tubular,

and Dendritic Compounds”
Angew. Chem. Int. Ed., 56, 3570-3574
(2017) (DOI: 10.1002/anie.201612489) (査
読：有)

6) Kohei Yazaki, Shogo Noda, Yuya Tanaka,
Yoshihisa Sei, Munetaka Akita, Michito
Yoshizawa

“An M_2L_4 Molecular Capsule with a Redox
Switchable Polyradical Shell”

Angew. Chem. Int. Ed., 55, 15031-15034
(2016) (DOI: 10.1002/anie.201608350) (査
読：有)

7) Shoya Sekiguchi, Kei Kondo, Yoshihisa
Sei, Munetaka Akita, Michito Yoshizawa

“Engineering Stacks of V-Shaped
Polyaromatic Compounds with Alkyl Chains
for Enhanced Emission in the Solid State”

Angew. Chem. Int. Ed., 査読有, 55,
6906-6910 (2016) (DOI:
10.1002/anie.201602502) (査読：有)

8) Takumi Omagari, Akira Suzuki, Munetaka
Akita, Michito Yoshizawa

“Efficient Catalytic Epoxidation in Water
by Axial N-Ligand-Free Mn-Porphyrins
within a Micellar Capsule”

J. Am. Chem. Soc., 査読有, 138, 499-502
(2016) (DOI: 10.1021/jacs.5b11665) (査
読：有)

その他 2 件

[学会発表] (計 15 件)

1) ○吉沢道人「芳香環ミセル -便利な分子
フラスコの開発を目指して-」第 11 回 東海
支部若手研究者フォーラム (名古屋工業大
学), 2017 年 11 月 30 日 (招待講演)

2) ○吉沢道人「多環芳香族ナノ空間のデザ
イン: アントラセンは便利な分子部品?」第
3 回「高次複合光応答」若手の会 (晴海グラ
ンドホテル), 2017 年 9 月 11, 12 日 (招待講
演)

3) ○M. Yamashina, M. Akita, M. Yoshizawa
「Selective Encapsulation of D-Sucrose by
a Polyaromatic Capsule in Water」
International Symposium on Macrocyclic
and Supramolecular Chemistry (ISMSC 2017)
(Cambridge, UK), 2017 年 7 月 2-6 日 (poster)

4) ○M. Yoshizawa「Anthracene - based
Supramolecular Capsules: Unusual Host
Capabilities in Water」International
Symposium on Pure & Applied Chemistry (Ho
Chi Minh City, Vietnam.), 2017 年 6 月 8-10
日 (招待講演)

5) ○M. Yoshizawa「Anthracene-based
Supramolecular Nanostructures」10th
China-Japan Joint Symposium on Functional
Supramolecular Architectures (Wuhan
University, China), 2017 年 5 月 14-17 日 (招
待講演)

6) ○M. Yoshizawa「Polyaromatic-Shelled
Coordination Capsules Displaying Unique

Host-Guest Interactions」Royal Society of
Chemistry, Inorganic Chemistry Symposium
(東京工業大学 大岡山キャンパス), 2016 年
10 月 28 日 (招待講演)

7) ○山科雅裕・吉沢道人・穂田宗隆「アン
トラセン環に囲まれた疎水性ナノ空間によ
る親水性オリゴマーの包接」第 27 回 基礎有
機化学討論会 (広島国際会議場), 2016 年 9
月 1~3 日 (口頭)

その他 8 件

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: pH 応答性分子カプセル、疎水性化合物
の可溶化剤、及び疎水性化合物の可溶化方法
発明者: 吉沢道人・岸本真依・近藤 圭・穂
田宗隆

権利者: 東京工業大学

番号: 特願 2016-033452

出願年月日: 2016 年 2 月 24 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

[http://www.res.titech.ac.jp/~smart/smar
tj.html](http://www.res.titech.ac.jp/~smart/smartj.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉沢 道人 (YOSHIZAWA, MICHITO)
東京工業大学・科学技術創成研究院・准教
授

研究者番号: 70372399

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

なし ()

研究者番号:

(4) 研究協力者

なし ()