

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02731

研究課題名(和文) 自己集合過程の解明に基づく準安定な自己集合体の開発

研究課題名(英文) Development of metastable assemblies based on molecular self-assembly processes

研究代表者

平岡 秀一 (Hiraoka, Shuichi)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：10322538

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：これまで多くの分子自己集合が熱力学支配によって行われてきたが、多成分の自己集合体など熱力学支配では実現不可能な集合体が存在する。本研究は、この問題を解決するために、速度論による分子自己集合の可能性に着目し、自己集合過程を実験および理論的に解明し、機構解明に基づき分子自己集合を速度論支配できることを明らかにした。また、この成果をもとに、分子自己集合の素反応が可逆であっても分子自己集合を系全体として非可逆系として準安定な多成分自己集合体を形成する一般手法も開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

分子自己集合はナノレベル以上の構造体を形成するための基本的な現象であり、生命系の組織形成や材料など広く利用されている。人工系の分子自己集合の多くは熱力学支配であるために、生命系に匹敵する複雑集合体の形成ができなかったが、本研究によって実証された速度論支配の分子自己集合により準安定、多成分といったこれまで達成が不可能な分子自己集合体を合理的に形成する道を切り拓き、自然界における自己集合の更なる理解や分子自己集合に基づく材料開発に大いに貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：Molecular self-assembly in artificial system have been conducted under thermodynamic control, but there are several difficulties in thermodynamically controlled molecular self-assembly such as selective production of multicomponent self-assemblies. In this research, to solve the problems under thermodynamic control, we focused on kinetically controlled molecular self-assembly. First, molecular self-assembly processes were revealed by experimental and theoretical approaches, then based on the self-assembly mechanism, we demonstrated that molecular self-assembly can be controlled kinetically. In addition, we also developed a general strategy to selectively assemble metastable, multicomponent self-assemblies even though elementary reactions in the molecular self-assembly are reversible.

研究分野：超分子化学

キーワード：超分子化学 分子自己集合 自己集合過程 準安定種 金属錯体

1. 研究開始当初の背景

我々生命は夥しい数の分子が互いに統合することで初めて、生命としての本来の機能を果たすことができる。それぞれの分子は、単独では生命とはほど遠い特性や機能しか持ち得ないが、これらを秩序化し、さらに複雑にネットワーク化することで、生命となる。これら分子間の秩序形成の鍵を握る重要な現象の一つが自己集合である。DNA 二重らせんやタンパク質の四次構造、細胞膜の要素である脂質二重膜はいずれも生命系における自己集合体であり、生命機能の発現を担う中心的な構造単位である。我々を取り巻く自然界にはこれ程までに多くの自己集合体が存在するにも関わらず、これらの元となる構成要素が如何にして互いを認識し、秩序構造へ至るのかという自己集合における本質的な疑問は解明されていない。それにも関わらず、これまでに多くの人工系の自己集合体が開発されてきた。これは、自己集合が熱力学支配下にあるために、形成過程自体が最終的に与える構造体を支配しないためであり、最終生成物の構造安定性のみから自己集合体をデザインできるからである。一方、生命系の自己集合は人工系に見られるそれらに比べて驚くほど複雑である。例えば、あるタンパク質複合体では、元となる構成タンパク質を全て混ぜ合わせるだけでは最終構造へ至るわけではなく、シャペロンなどの構成要素とならない分子が、一過的に各構成要素をつなぐ過程を介在することで、多数の反応経路の中から最適な経路を選別している。そのため、生命系における自己集合では、多成分の構成要素がそれぞれ適切な段階で取り込まれ、最終的に一義構造が形成されており、構造体の形成そのものがその形成経路に依存する。人工系において、このような経路依存の自己集合は極めて稀である。これは、これまでの自己集合の研究が、形成過程に着目してこなかったことに他ならない。

自己集合も化学反応の一種であることを踏まえると、その機構解明には一過的に生成する中間種を同定し、その時間発展を追跡することが最も直接的なアプローチである。しかしながら、自己集合は一般的な化学反応と異なり、その過程で数十から数千と驚くほど多くの中間種が生成しうるため、これらを識別し、定量することが実質的に不可能である。このことが、これまで自己集合過程に関する研究が殆ど行われてこなかった理由である。また、我々の最近の研究によって、自己集合が複数の経路を経て進行するという経路複雑性を持つことが明らかになり、これも自己集合過程の解明をさらに困難にする要因である。自己集合は、エネルギーランドスケープを経て進行すると考えられ、タンパク質のフォールディングと本質的に同じであり、両者の間に高い相同性があることを示している。したがって、人工系の自己集合過程の解明は、生命科学において未だ議論が続けられている課題の一つであるタンパク質のフォールディングやウィルスカプシドの形成など、生命システムにおける複雑な自己組織化の機構を解明するための鍵となり、様々なレベルで発現する秩序形成を繋ぐ新しい学理が導き出されると期待される。

物質合成に目を向けると、自己集合過程で一過的に生成する準安定な化学種を選択的に合成することができれば、これら自身を新しい物質として利用できることに加え、これらの持つ不安定性に着目し、新たな自己集合系の原料として利用し、より複雑な自己集合体の開発が可能となる。このように、準安定な化学種を効率よく作り出すためにも自己集合過程を決定するエネルギーランドスケープの理解が不可欠である。

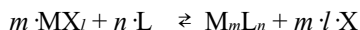
2. 研究の目的

本研究の目的は、自己集合過程の解明を通して、自己集合という現象の裏に潜む本質的な一般原理を解き明かすことである。また、機構解明に基づき、熱力学的支配では得られない、準安定な構造体を合理的に開発することである。特に本研究では、人工系のモデル系となる、金属イオンと多座配位子からなる自己集合性錯体を題材として、自己集合過程の解明をとして、分子自己集合の速度論支配に繋がる普遍原理を解き明かすことが目的である。

また分子自己集合における未解決問題とし多成分からなる自己集合体の選択的な形成がある。これについても熱力学支配による限界がある。本研究ではこの問題を速度論支配による分子自己集合によって根本的に解決する方法を開発することも目的である。

3. 研究の方法

研究代表者が開発した自己集合錯体の形成機構を解明する手法である QASAP (Quantitative Analysis of Self-Assembly Process) を利用し、多様な自己集合性錯体の形成機構の解明を通して、分子自己集合過程を決定づける一般則を導き出す。自己集合過程を調べるためには、全ての中間種の検出に代わる新たな手法が不可欠である。このために、申請者らは最近 QASAP を開発し、Pd(II)もしくは Pt(II)-ピリジン結合から成る自己集合性錯体の形成過程を探索してきた。自己集合性錯体の形成は以下の一般式で表される。



ここで、L、M、X はそれぞれ多座配位子、金属イオン、脱離配位子である。通常、式(1)の化学平衡を効率的に右へ偏らせるために、脱離配位子 X として対アニオンや溶媒分子が用いられる

が、このとき金属イオン源 (MX_l) や遊離する X を定量することが不可能である。QASAP では脱離配位子と実験条件を適切に選ぶことで、NMR 分光法により式(1)の全四成分を定量し、物質収支から中間種の情報を得ることができる。

式(1)の全四成分を定量することで、全物質収支から全中間体の平均組成($\text{M}_a\text{L}_b\text{X}_c$)を導き出し、この時間発展を調べることで、全中間体を考慮した自己集合過程の議論が初めて可能となる。この手法は全中間体の検出、同定、定量が不可能であるというこれまでの問題に対して、全中間体の平均組成という形で間接的に全中間体の情報を得る唯一の手法である。

また、QASAP で得られる実験結果を数理モデルによって解析する手法である NASAP (Numerical Analysis of Self-Assembly Process) も開発しており、数理モデルに基づくシミュレーションによって、自己集合を予測できるばかりか、一般性の抽出に大いに役立つ。本件研究では、QASAP により実験的に自己集合に関する情報を得たのち、数理モデル解析(NASAP)を通して、自己集合の反応ネットワークにおける各速度定数を求め、自己集合をシミュレーションできる環境を整える。続いて、実験条件の変化によってどのように自己集合の帰結が変化するかを調べ、これを実験的に実証する。

また、多成分系の自己集合体の速度論支配の自己集合については、後述の通り、*trans*- PdCl_2 錯体を原料錯体として利用し、自己集合が速度論支配で進行するための反応条件の探査を通して、可逆な Pd-窒素結合であっても、部分的な可逆性を担保することで、経路依存により準安定種を効率的に形成し、反応の追跡や構造体の同定は NMR 分光、質量分析さらに単結晶 X 線構造解析を利用する。

4. 研究成果

Pd(II)三核double-walled triangle (DWT)の自己集合では、(1) オリゴマーの形成、(2) 環化反応、(3) 架橋反応の3つに大別されるが、実験研究(Quantitative analysis of self-assembly process: QASAP)において、DWTに必要な大きさのオリゴマーの成長が進んだ後、環化反応や架橋反応が進行することが明らかとなった。一方、環化反応、架橋反応のどちらが先に起こるかははっきりしなかった。そこで、DWT系について反応ネットワークを作成し、実験結果を再現する速度定数のパラメータセットをマスター方程式により求めた。この結果を利用し、反応ネットワーク内で自己集合過程をシミュレーションし、環化反応、架橋反応について解析したところ、3回起こる架橋反応のうち最初の架橋反応は環化の先に起こる方が優先していることが明らかとなった。

続いて、反応ネットワークを利用し、原料となる二座配位子(L)と金属イオン源(M)の化学量論($[\text{L}]/[\text{M}]$)の変化により速度論支配によって目的とするDWTの収率がどのように変化するか、また、特定の準安定種が速度論的にトラップされるかを調べた。その結果、 $[\text{L}]/[\text{M}]$ を大きくするとDWTの収率の上昇が見られる一方で、 $[\text{L}]/[\text{M}]$ を小さくすると、DWTの収率が低下した。この傾向は実験においても確認され、ネットワークモデルを使って生成物の収率の変化を予測できることが明らかになった。さらに、DWTの収率が低下した条件では、 M:L:X (Xは脱離配位子)=2:2:4の種の生成が増えていくことが明らかになった。実際にこのような種が生成していることがNMR測定及び質量分析から確認された。この結果、反応ネットワークモデルを利用することで、複雑な分子自己集合過程の予測が可能であることを実証できた。

また、本研究では速度論支配による準安定な自己集合性錯体の選択的形成に取り組んだ。これまで Pd(II)-窒素結合は可逆なため、自己集合を行うと熱力学平衡状態に到達すると考えられていたが、本研究の過程で「可逆な結合であっても比較的温和な条件で自己集合を実施すると、自己集合の帰結が速度論に従う」ことを実験および数理モデルによって明らかにした。熱力学支配の分子自己集合における未解決問題に多成分系の自己集合体の選択合成がある。構成成分数が増すと、多様な自己集合体が形成するため、これらの安定性が近いと熱力学支配ではボルツマン分布してしまうため、熱力学支配における限界がある。この問題を解決するために、多成分系自己集合体を速度論支配によって段階的に形成する手法を考案した。Pd(II)イオンの原料は塩化パラジウムであり、これから *trans*- PdCl_2 錯体を得ることができるが、これを出発物質として、段階的に二座配位子を導入することで、多成分 Pd(II)二核かご形自己集合体 (Pd_2L_4) を選択的に合成することに成功した。多成分 Pd_2L_4 錯体の異性体は全六種類存在するが、このうち二種類の二座配位子(L)からなる三種類のタイプの報告例はあるものの、構成要素が 3 種類および 4 種類からなる残る三種類については報告すらない。さらに、既報の三つのタイプも全て二座配位子の組み合わせを入念にデザインし熱力学支配によって達成したものであり、本研究が掲げる速度論支配とは全く異なる。溶媒、温度および脱離配位子を適切に選択することで準安定な多成分 Pd_2L_4 かご形錯体を形成できることを確認し、それらの構造は NMR 分光、質量分析、および一部の錯体については単結晶 X 線構造解析によって明らかにした。本研究で開発した手法は広く適用可能であり、速度論支配による多成分系 Pd(II)自己集合体の形成の一般手法となると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Takahashi Satoshi、Tateishi Tomoki、Sasaki Yuya、Sato Hirofumi、Hiraoka Shuichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Towards kinetic control of coordination self-assembly: a case study of a Pd3L6 double-walled triangle to predict the outcomes by a reaction network model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 26614 ~ 26626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cp04623j	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 Hiraoka Shuichi、Takahashi Satoshi、Sato Hirofumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Coordination Self Assembly Processes Revealed by Collaboration of Experiment and Theory: Toward Kinetic Control of Molecular Self Assembly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 443 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202000124	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 Foianesi-Takeshige Leonardo Hayato、Takahashi Satoshi、Tateishi Tomoki、Sekine Ryosuke、Okazawa Atsushi、Zhu Wenchao、Kojima Tatsuo、Harano Koji、Nakamura Eiichi、Sato Hirofumi、Hiraoka Shuichi	4. 巻 2
2. 論文標題 Bifurcation of self-assembly pathways to sheet or cage controlled by kinetic template effect	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 128 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-019-0232-2	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 Tateishi Tomoki、Takahashi Satoshi、Okazawa Atsushi、Marti-Centelles Vicente、Wang Jianzhu、Kojima Tatsuo、Lusby Paul J.、Sato Hirofumi、Hiraoka Shuichi	4. 巻 141
2. 論文標題 Navigated Self-Assembly of a Pd2L4 Cage by Modulation of an Energy Landscape under Kinetic Control	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19669 ~ 19676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b07779	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 該当する

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 立石 友紀, 高橋 聡, 小島 達央, 平岡 秀一
2. 発表標題 自己集合性Pd(II)錯体の形成過程における経路複雑性および速度論的生成種
3. 学会等名 MRMフォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 聡、立石 友紀、佐々木 悠矢、佐藤 啓文、平岡 秀一
2. 発表標題 化学反応ネットワークモデルに基づくPd3L6二重辺三角形錯体の自己集合過程の解明と反応予測
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立石 友紀、高橋 聡、新津 敬介、平岡 秀一
2. 発表標題 速度論支配下におけるPd6L4四角錐型錯体の自己集合
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 立石 友紀・安武 優一・小島 達央・高橋 聡・平岡 秀一
2. 発表標題 四重にインターロックしたPd(II)かご型自己集合性錯体の形成機構
3. 学会等名 第17回ホストゲスト超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yiyang Zhan, Jingyuan Liao, Qichun Jiang, 小島 達夫、高橋 聡、平岡 秀一
2. 発表標題 「分子ほぞ」：分子の噛み合いにより発現する動的および光学特性 Molecular “Hozo” : Dynamic and photophysical properties derived only from molecular meshing
3. 学会等名 第13回 分子科学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石 友紀・安武 優一・小島 達央・高橋 聡・平岡 秀一
2. 発表標題 QASAPによる四重インターロックPd4L8かご型錯体の自己集合過程の解明
3. 学会等名 錯体化学会 第69回討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石 友紀・小島 達央・高橋 聡・平岡 秀一
2. 発表標題 Pd _n L _{2n} 自己集合性錯体の形成過程
3. 学会等名 第30回 基礎有機化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshige Leonardo Hayato, Takahashi Satoshi, Zhu Wenchao, Tateishi Tomoki, Okazawa Atsushi, Kojima Tatsuo, Hiraoka Shuichi
2. 発表標題 Bifurcation of the Self-assembly Pathway of a Pd ₂ L ₄ cage through the Kinetic Template Effect
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yi-Yang Zhag, Qichun Jiang, 小島達央, 佐藤信浩, 守島健, 小出卓哉, 立川仁典, 杉山正明, 平岡秀一
2. 発表標題 箱形自己集合体の水中における動的特性
3. 学会等名 京都大学複合原子力科学研究所第54回学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Study on Molecular Self-assembly Processes and Development of Molecular Hoza
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 TAKAHASHI, Satoshi; SASAKI, Yuya; SATO, Hirofumi; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Numerical elucidation of factors affecting the self-assembly of PdnL2n systems
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 JIANG, Qichun; ZHAN, Yiyang; ISHII, Kentaro; KOIDE, Takuya; KOBAYASHI, Osamu; KOJIMA, Tatsuo; TAKAHASHI, Satoshi; TACHIKAWA, Masanori; UCHIYAMA, Susumu; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 The effect of isotope and polarizability on dispersion interactions in water
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 TATEISHI, Tomoki; TAKAHASHI, Satoshi; OKAZAWA, Atsushi; MARTI-CENTELLES, Vicente; WANG, Jianzhu; KOJIMA, Tatsuo; LUSBY, Paul J.; SATO, Hirofumi; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Quantitative self-assembly of a Pd2L4 cage under kinetic control
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 TAKESHIGE, Leonardo Hayato; TAKAHASHI, Satoshi; TATEISHI, Tomoki; SEKINE, Ryosuke; OKAZAWA, Atsushi; ZHU, Wenchao; KOJIMA, Tatsuo; HARANO, Koji; NAKAMURA, Eiichi; SATO, Hirofumi; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 The faster the better: selection of the self-assembly product by the use of a kinetic template
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 ZHANG, Xinman; TAKAHASHI, Satoshi; KOJIMA, Tatsuo; HIRAOKA, Shuichi
2. 発表標題 Self-assembly processes of Pd6L3 prisms
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎 翔太郎・高橋 聡・小島 達央・平岡 秀一
2. 発表標題 Pd6L4かご形錯体の自己集合過程
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020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
---------	---------