

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810046

研究課題名(和文) ペプチドフォールディングを利用した結晶性ナノ空間の創出

研究課題名(英文) Creation of crystalline nanocavities based on peptide folding

研究代表者

澤田 知久 (Sawada, Tomohisa)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70625467

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、短いペプチド鎖に対して金属イオンを配位させ、人工的に「折れ畳むこと(フォールディング)」と「3次元的に精密に配置すること(アセンブリー)」を同時に行うことで、ペプチドを基盤とする新規自己組織化ナノ材料の創出を行った。3残基のペプチドの両末端に配位部位を施したペプチド配位子を合成し、これと銀イオンを組み合わせることで、ポリプロリンIIヘリックスで囲まれた、直径2ナノメートルの巨大1次元ナノチャンネルをもつ結晶材料の創出に成功し、これを活用した分子認識についても明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this work, a new artificial peptide-based nanomaterial was created by the strategy of coordination-driven self-assembly with concomitant folding and assembly processes. A tripeptide with coordinating groups at both termini was designed and successfully complexed with silver(I) ion to give a crystalline porous material. The nanochannel of this material was composed of polyproline II helix of the peptide ligand and its diameter reached more than 2-nm-size. Furthermore, unique molecular recognition properties of this new material were also revealed.

研究分野：超分子化学

キーワード：自己組織化 結晶材料 ペプチド 配位結合 分子認識 ナノ空間 フォールディング

1. 研究開始当初の背景

「タンパク質のもつ、非常に高度なナノ空間を、もっと簡単に、そして大量に人工的に作り出すことができれば」という考えのもとに、人工の結晶性ネットワーク錯体（注：MOF や PCPs とよばれる、金属イオンと有機化合物から作られる人工ナノ材料）と天然のタンパク質の融合領域を開拓することを大きな目標として研究を開始した。具体的には、金属イオンと短いペプチドを組み合わせることで、ペプチドを基盤とする新規ナノ材料を創出することを着想した。しかし、これまで人工の結晶性ネットワーク錯体の構築には、常に剛直な有機配位子が用いられ、柔軟なペプチドからナノ空間を精密に構築することは極めて困難であり、ほとんど報告例がないという背景があった。

2. 研究の目的

柔軟な短いペプチドと金属イオンを組み合わせ、ペプチドを基盤とする新規自己組織化ナノ材料の創出を目的とした。その際、柔軟なペプチド鎖に対して、「折れ畳むこと（フォールディング）」と「3次元的に精密に配置すること（アセンブリー）」を同時に実現させる手法を開発することとした。それによって、これまで報告例のなかった、ペプチドのヘリックスによって囲まれた精密な人工ナノ空間を作り上げることを目的とした。

フォールディング&アセンブリー

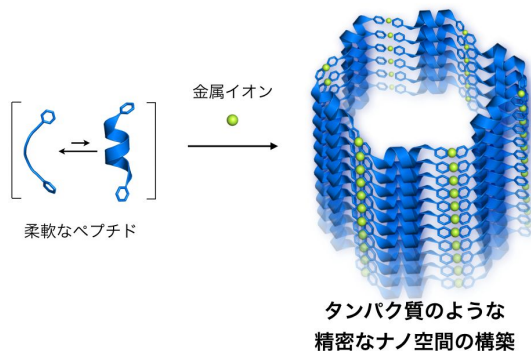


図1 本研究のコンセプト

3. 研究の方法

短いペプチド鎖に複数の金属イオンとの配位部位を導入した、ペプチド配位子を合成した。さらに、それとさまざまな金属塩を水/アルコール溶媒中でゆっくりと混ぜ合わせることで結晶化させた。このとき、ペプチド配位子のフォールディングとアセンブリーを同時に働かせることによって、目的のナノ材料を構築した。得られた単結晶に対して、X線構造解析を行うことにより、得られた構造を原子レベルで明らかにした。

4. 研究成果

グリシン-プロリン-プロリンの配列のペプチドの両末端にピリジル基を導入した、新規ペプチド配位子を合成した。これと銀イオンを水/エタノール中、10⁻⁴ Mで一週間かけてゆっくりと混ぜ合わせることで、単結晶を得た。X線構造解析を行った結果、この単結晶は、ペプチド配位子と銀イオンが無限に連なった、ハニカム状のネットワーク構造（直径2.2ナノメートルの六角柱状のナノ空間をもつ構造）を形成していることを明らかにした。このとき、各ペプチド配位子はポリプロリンIIヘリックス構造へとフォールディングされており、これがさらにアセンブリーによって、直径2.2ナノメートルに及ぶ巨大な1次元ナノチャンネル形成につながったことを明らかにした。

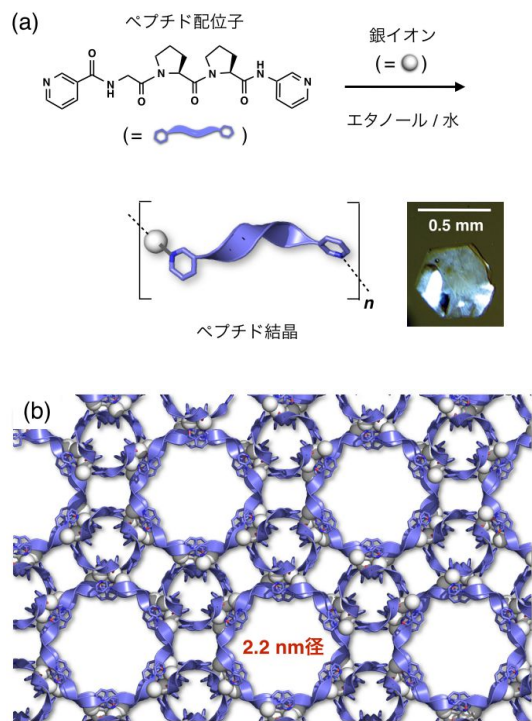


図2 ペプチド結晶の合成スキームと結晶構造

本手法によって構築した、巨大なナノ空間をもつペプチド結晶を利用して、分子認識を試みた。代表的な軸不斉化合物である、BINOL（ラセミ体）の溶液に、ペプチド結晶を一週間浸し、その後、結晶内部に包接されたBINOLを抽出したところ、最大約50% eeで不斉認識されることを明らかにした。また、五糖であるマルトペンタオースや親水性高分子であるポリビニルピロリドン（分子量40,000）なども、このペプチド結晶内に効率的に包接されることを見出した。

続いて、ペプチド結晶の構造制御についても行った。銀イオンのカウンターアニオンを変更することで、ナノ空間の形状を六角柱状から四角柱状（直径1.5ナノメートル）へ変

化させた。この四角柱状のナノ空間は、ペプチド配位子の中央のプロリン残基の5員環から、4員環や6員環へ微調整することにより、さらに系統的に構造制御されることも明らかにした。

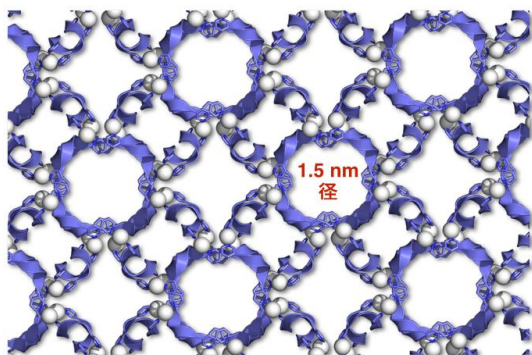
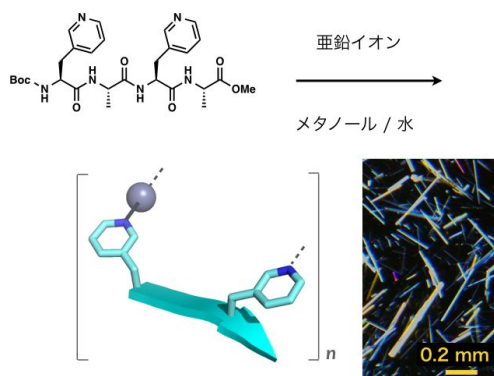


図3 四角柱状のナノ空間の結晶構造

ペプチドのヘリックスを基盤とする結晶性ネットワーク錯体を創出することに成功したことを踏まえて、今度はペプチドのシートを基盤とする結晶性ネットワーク錯体の構築を検討した。側鎖に配位部位をもつアミノ酸残基からなる4残基のペプチド配位子を合成し、亜鉛イオンと結晶化することにより、シートを基盤とするナノ構造の構築を達成した。平行型シートに囲まれた1次元のナノチューブ構造をもつ単結晶材料を創出することに成功した。

(a) 側鎖に配位部位をもつペプチド



(b)

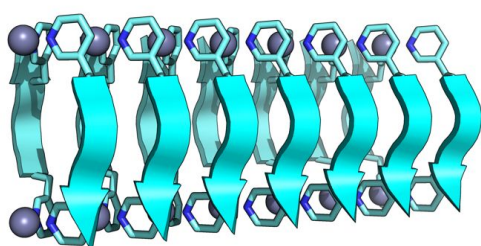


図4 平行型シートによるナノチューブの合成スキームと結晶構造

以上、本研究では短いペプチドと金属イオンを用いて、フォールディングとアセンブリーの自己組織化過程をうまく働かせることで、ペプチドのヘリックスやシート構造からなる精密なナノ空間を創出することに成功した。さらに、そのナノ材料を利用して、キラルな有機分子や親水性高分子の分子認識を達成した。

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2件)

- (1) Tomohisa Sawada, Hayato Hisada, Makoto Fujita, “Mutual Induced Fit in a Synthetic Host–Guest System” *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4449–4451. 査読有
DOI: 10.1021/ja500376x
- (2) Tomohisa Sawada, Asami Matsumoto, Makoto Fujita, “Coordination-Driven Folding and Assembly of a Short Peptide into a Protein-like Two-Nanometer-Sized Channel” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7228–7232. 査読有
DOI: 10.1002/anie.201403506

〔学会発表〕(計16件)

- Tomohisa Sawada, Asami Matsumoto, Makoto Fujita, “A Crystalline Folded Peptide Coordination Network with Nanometer-Size Channels”, 8th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, 2013年7月8日, Virginia, USA
松本 麻美、澤田 知久、藤田 誠、「2ナノメートル径のチャンネルを有する結晶性ペプチドフォールド配位ネットワークの創出」、錯体化学会第63回討論会、2013年11月2日、琉球大学(千原キャンパス)(沖縄)
大坪 裕介、澤田 知久、藤田 誠、「配位性人工ペプチドのヘリシティ制御」、第94回日本化学会春季年会、2014年3月27日、名古屋大学(東山キャンパス)(愛知県)
足立 精宏、澤田 知久、藤田 誠、「(L-L-D-L)_n 周期配列ペプチドの配座探索」、第94回日本化学会春季年会、2014年3月27日、名古屋大学(東山キャンパス)(愛知県)
松本 麻美、澤田 知久、藤田 誠、「結晶性ペプチドフォールド配位ネットワークの創出とその分子認識」、第94回日本化学会春季年会、2014年3月28日、名古屋大学(東山キャンパス)(愛知県)
Tomohisa Sawada, Asami Matsumoto, Makoto Fujita, “Creation of Crystalline

Peptide Helical Nanochannels through Coordination-Driven Folding and Assembly”, 錯体化学会第 64 回討論会、2014 年 9 月 18 日、中央大学(後楽園キャンパス)(東京都)

Tomohisa Sawada, Asami Matsumoto, Makoto Fujita, “A Crystalline Folded Peptide Coordination Network with Protein-Like Two-Nanometer-Sized Channels”, 4th International Conference on Metal-Organic Frameworks and Open Framework Compounds, 2014 年 9 月 29 日、神戸国際会議場(兵庫県)

澤田 知久、松本 麻美、山上 樹也、藤田 誠、「プロリン配列ペプチドの配位結合駆動フォールディング・アセンブリ」、第 95 回日本化学会春季年会、2015 年 3 月 27 日、日本大学(船橋キャンパス)(千葉県)

大坪 裕介、澤田 知久、藤田 誠、「人工配位性ペプチドによる精密ナノ構造構築」、錯体化学会第 64 回討論会、2014 年 9 月 19 日、中央大学(後楽園キャンパス)(東京都)

足立 精宏、澤田 知久、藤田 誠、「(L-D-L-L)_n 周期配列ペプチドの配座探索」、第 4 回 CSJ フェスタ 2014、2014 年 10 月 15 日、タワーホール船堀(東京都)

大坪 裕介、澤田 知久、藤田 誠、「短いペプチドヘリックスやシートを基盤とする配位ナノ構造形成」、第 15 回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム、2014 年 10 月 27 日、東京工業大学(大岡山キャンパス)(東京都)

Yusuke Otsubo, Tomohisa Sawada, Makoto Fujita, “Creation of de novo peptide-based nanostructures by coordination-driven self-assembly”, The 3rd International Symposium on “Dynamic ordering of biomolecular systems for creation of integrated functions, 2015 年 1 月 10 日、合歡の郷(三重県)

山上 樹也、澤田 知久、藤田 誠、「ポリプロリン II ヘリックスを基盤とする結晶性配位ネットワークの構造制御」、第 95 回日本化学会春季年会、2015 年 3 月 26 日、日本大学(船橋キャンパス)(千葉県)

足立 精宏、澤田 知久、藤田 誠、「D-アミノ酸を利用したペプチドの特異配座の創出」、第 95 回日本化学会春季年会、2015 年 3 月 28 日、日本大学(船橋キャンパス)(千葉県)

大坪 裕介、澤田 知久、藤田 誠、「シート型ペプチドを基盤とする結晶性配位ナノチューブの構築」、第 95 回日本化学会春季年会、2015 年 3 月 28 日、日本大学(船橋キャンパス)(千葉県)
宮路 達貴、澤田 知久、藤田 誠、「結

晶性ペプチドらせんナノ空間を用いた親水性高分子の認識」、第 95 回日本化学会春季年会、2015 年 3 月 29 日、日本大学(船橋キャンパス)(千葉県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤田 知久 (SAWADA Tomohisa)
東京大学・工学系研究科・助教
研究者番号：70625467

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者