

論文要旨

学位論文題目 「動的立体特性を利用したセンサー分子の開発」

氏名 金井 美紗衣

分子の立体特性は、生理活性や超分子形成などの物性や機能を発揮する上で重要な要素の一つであり、これらの機能性分子の設計には立体構造およびその動的挙動を制御した分子構築が必要である。近年、光照射等の外的刺激により構造変化が起こる分子構造は、分子マシン、分子スイッチと呼ばれる機能性

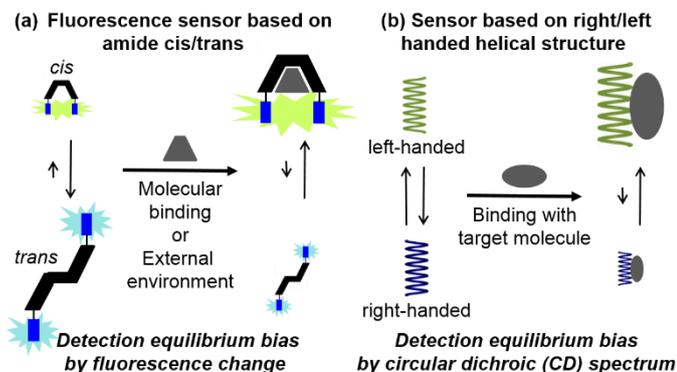


Fig. 1. 動的立体特性を利用したセンサー分子

分子の開発へと応用されている。例えば、アゾベンゼンは紫外光照射により trans 型から cis 型へ構造変化が起こり、光機能性分子スイッチとして利用されている。アゾベンゼンの構造を材料やデバイスの適切な部位に組み込むことにより、trans 型、cis 型両異性体間の自由エネルギー差を利用した構造と機能の明確な切り替えが可能となるが、2つの異性体間は熱揺らぎのみで行き来することが出来ず、外部摂動からの読み出しには向いていない。これに対して、立体異性体間の自由エネルギー差が小さい分子では、種々の外部環境変化により平衡が偏り、結果として異性体存在比変化へと導かれるユニークな動的挙動が観測される。そこで筆者らは、このような挙動を示す鍵構造としてアミドの cis/trans 異性 (Fig. 1a) および、らせん分子の右巻き/左巻き鏡像異性体 (Fig. 1b) に着目し、外的条件を検出可能なセンサー分子へと展開することを目指して、以下の研究を行った。

ヒドロキサム酸誘導体の溶媒依存的な立体構造変換を利用した蛍光センサー分子の開発

アミドの C-N 結合は部分二重結合性を有するため、適度な堅固性と柔軟性を持ちあわせた独特の立体挙動を示す。また芳香族アミドには、特定の分子との結合、または外部環境の変化に応じて、cis/trans 間の平衡が変化する誘導体が存在する。第 2 章では、芳香族アミド誘導体の立体構造転換の詳細な解析を行い、さらに適切な位置に蛍光団を導入することによって、平衡の偏りを蛍光特性の変化として検出することを研究目的とした。具体的には、所属研究室で見いだした「溶媒依存的に立体構造変換を引き起こす *N*-フェニルベンゾヒドロキサム酸」に着目し、各々のベンゼン環にエチレンを介して 2 分子の pyrene を導入した化合物 **II-3** を合成した。化合物 **II-3** の各種溶媒中の温度可変 ¹H NMR 測定から、溶媒の種類によって cis/trans 比が変化することを示した。さらに各種溶媒中における蛍光測定から、

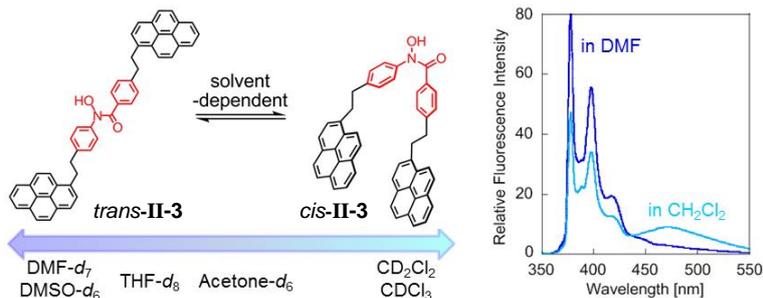


Fig. 2. 溶媒依存的な立体構造変換を利用した蛍光センサー分子

pyrene 単独の monomer 蛍光と、pyrene 二分子が近接することによる excimer 蛍光との蛍光強度比が、NMR より算出した cis/trans 比と相関があり、溶媒依存的な立体構造変化が蛍光変化を引き起こすことを見出した。芳香族アミドには、酸化還元、pH 変化によりその平衡が偏る誘導体も報告されていることから、様々な蛍光センサー開発の端緒となる重要な研究成果といえる。

キノリンオリゴアミドフォルダマーによる α -ヘリックスの表面認識

多くのタンパク質は単独で機能するのではなく、他のタンパク質と相互作用することで転写やシグナル伝達系等の多様な生体プロセスにおいて重要な役割を担っている。したがって、相互作用に関与する構造および表面情報を解明することは生理機能を理解する上で重要である。特に α -ヘリックスはタンパク質中に最もよく見られる構造であり、タンパク質間相互作用に関与している例が多く報告されている。そこで第 3 章では、キノリンオリゴアミドフォルダマーによる α -ヘリックスの表面認識と、その相互作用をフォルダマーの右巻き/左巻き構造の平衡の偏りに由来する円二色性 (CD) 変化として検出することを研究目的とした (Fig. 3a)。相互作用として水素結合に着目し、水酸基を側鎖に持つ新規キノリンオリゴアミド **III-1** (Fig. 3b) と水素結合性官能基を側鎖に持つ極性無電荷アミノ酸を導入したペプチド **Bz-P2~4** (Fig. 3c) を合成した。単結晶 X 線結晶構造解析および ^1H NMR 解析から、**III-1** がらせん構造を形成していることを明らかにした。また、ペプチド **Bz-P2~4** は極性・非極性溶媒に依らず α -ヘリックス構造を優先していた。軸不斉以外に不斉要素を持たない化合物 **III-1** は右巻き/左巻き 1:1 の平衡状態にあるため CD は観測されないが、ペプチド **Bz-P2~4** と相互作用することで CD が誘起され、410 nm と 390 nm に極大を持つキノリンオリゴアミドフォルダマーに特有な CD スペクトルを示した (Fig. 3d)。一方、UV-vis スペクトルにはほとんど変化が見られなかったことから、**III-1** は大きな構造変化を伴うことなく、らせん構造を保ったまま分子表面でペプチドを認識したことが示唆された。

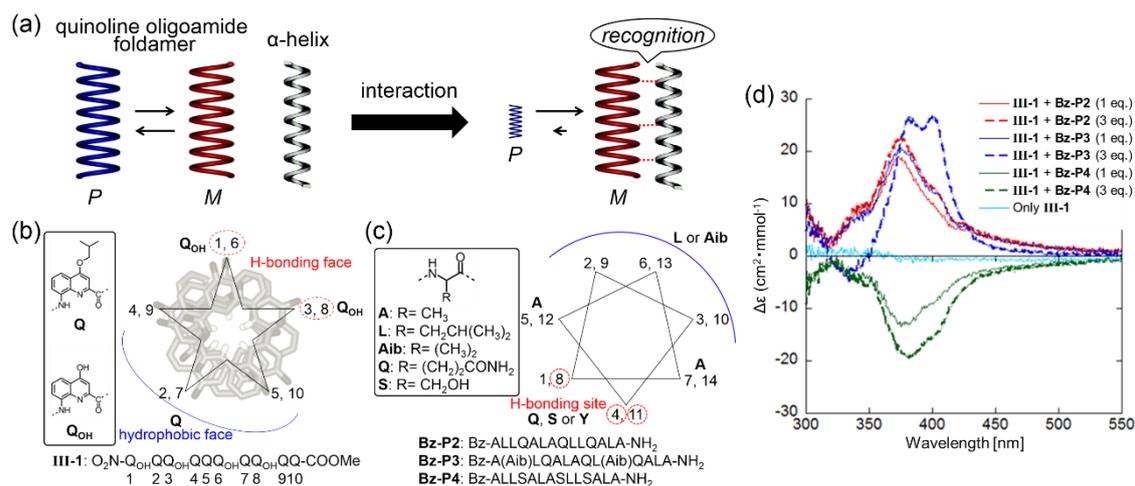


Fig. 3. (a) α -ヘリックスの表面認識とらせんの不斉誘導 (概念図)、(b) キノリンオリゴアミド **III-1** の分子設計 (Top view)、(c) ペプチドの分子設計 (Top view)、(d) ペプチド添加時の **III-1** の CD スペクトル

以上のように、外部環境や標的分子との結合に伴う立体異性体間の動的立体構造変換を効率良く分光スペクトル等のシグナルに変換する系を構築することが出来れば、センシング機能への展開が期待できる。