

研究報告書

「自己集合が導き出す新規多面体群：物質合成と数学的考察」

研究タイプ：通常型

研究期間：2015年10月～2019年3月

研究者：藤田 大士

1. 研究のねらい

複数の分子が自律的に複合体を形成し、高次構造を構築する現象を「自己集合」と呼ぶ。自然界では、例えばウイルスのカプシド構造に代表されるように、数百成分のサブユニットが関わる高度な自己集合の例が多数存在する。しかし人工系における分子の自己集合は、未だその足元にすら及んでいない。これら多成分系の自己集合は、化学者にとって手の届かない難題であった。自然界における自己集合に迫るほど多成分の精密自己集合を達成すること、そしてその方法論や設計指針を示すことは、基礎科学的な興味にとどまらず、巨大かつ精密に構造制御された界面構造を利用した合成反応への応用、生体高分子との複合利用による産業的応用へと展開する上で重要な基盤となる。

自己集合の化学は、今まで「いかに自己集合を活用し、いかに設計通りの構造（例えば、正四面体や正八面体など）を作るか？」という視点から研究が進められてきた。そのため、まず目的構造がありきで、それに見合わない実験結果には関心が寄せられていなかった側面が存在する。しかし、「自己集合」という現象は「単なる便利な構造構築法」ではなく、入力条件に基づくあらゆる可能性を総当りで試行し、エネルギー的に最も安定な構造を返す一種の「演算」であると私は考えている。これまで打ち捨てられてきた結果の中には、科学者の想定を超える洞察を含む結果が眠っているに違いない。ここに数理的なアプローチで挑み、学術的に価値のあるアウトプットを取り出すのが本研究のねらいである。予備的な検討において、仮説通り、これまであまり議論がなされておらず、そして歴史の中で初めて物質として具現化された、多面体構造を得ることに成功している。この知見に数理的な考察も加え、多分野にインパクトを与える分野横断型の新概念として世に提唱する事を目指した。

2. 研究成果

(1) 概要

さきがけ研究前半における最大の成果は、数学、具体的にはグラフ理論を用いた自己集合現象を説明する理論（仮説）を構築、また実際の分子合成を持ってその理論の尤もらしさを示した事である。これにより、これまで経験論に頼っていった自己集合系のデザインに、一定の設計指針を与えたことになる。この指針にしたがって設計した分子は、合成分子としては世界最大となる合計144成分からなる自己集合を達成した。加えてこの設計指針は、合成可能な幾何構造に特定の上限値を持たないことを示しており、自己集合の化学にさらなる可能性をもたらすものである。



らした。この成果は、2016年12月のNature最終号に掲載された。プレスリリースなどメディア対応活動を行った結果、国内での媒体のみに留まらず、アメリカ化学会の協会誌であるC&ENニュースや、イギリス化学会のChemistry Worldにも論文成果が紹介された。

さらに発展的な展開として、さきがけ研究後半には、こうして合成可能になった多面体型自己集合生成物の内部空間を活用する研究を展開した。多面体型構造体は、直径が最大で8ナノメートル超。分子量の定まった合成分子としては前代未聞の大きさであり、その直径は生体由来の巨大分子であるタンパク質に匹敵する。一般に、分子を極小空間に閉じ込めると、溶液中とは異なる性質を示す現象はよく知られている。そこで、クチナーゼ様酵素(CLE)を内部空間に閉じ込めその挙動を観察した。結果、巨大な錯体内部が、シャペロン蛋白質(例えばHsp60+Hsp10)に連想されるような「分子シャペロン空間」として振る舞う様が観測された。これら成果は、同様に生命科学分野に波及するインパクトを有する事が期待され、今後も研究を推し進める計画である。

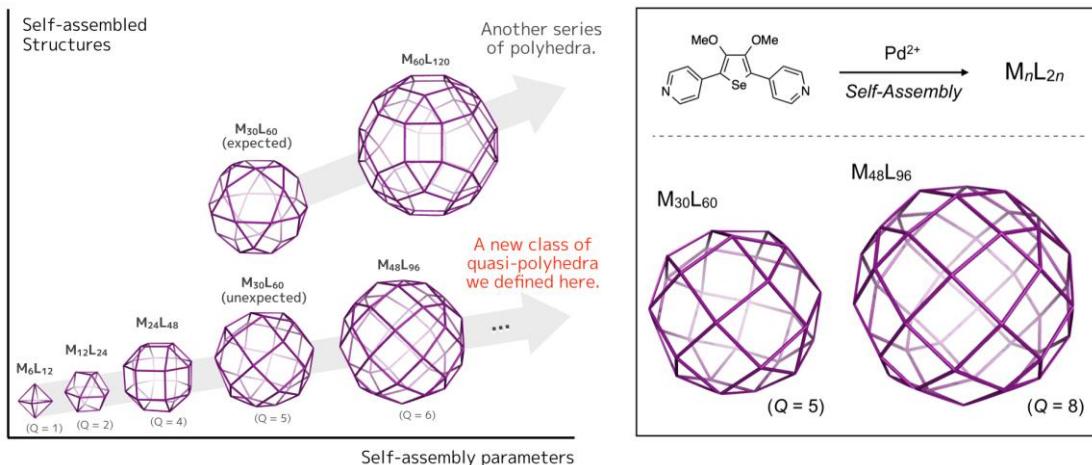
(2) 詳細

研究テーマA 「数理的考察に基づいた新規多面体型錯体群の合成」

自己集合の根本的メカニズム、入力パラメータ(今回のケースでは、有機配位子の折れ曲がり角度)に対する応答を探るため、従前あまり試行されてこなかった、正多面体・半正多面体の形成を目指さない折れ曲がり角度を有する有機配位子を用いた検討を行った。一般に多面体は、頂点数(あるいは面数、辺数)が増加するにつれて、頂点周りの曲率は小さくなっていく。すなわち、有機配位子の折れ曲がり角度が大きくなるほど、構成成分数の大きな自己集合が期待できる。そこで、これまでで最大の折れ曲がり角度を有するセレノフェンを中心骨格とする配位子(152°)を合成し、 $n \geq 30$ のより大きな球状錯体の合成を試みた際に興味深い自己集合結果が得られた。単結晶X線回折による分析の結果、このセレノフェン配位子に由来する自己集合生成物は組成こそ $M_{30}L_{60}$ であるものの、典型的な正多面体・半正多面体とはまったく異なる立体構造を有することが確認された。この $M_{30}L_{60}$ 錯体は、ねじれた平面を有するため厳密な意味での「多面体」ではない。またその構造はキラルであり、右手型と左手型が存在する特徴がある。そこで本研究では、このキラル $M_{30}L_{60}$ 錯体の生成を合理的に説明する数学的考察を試みた。化学の要請から以下の三点を仮定した。1) 多面体を構成する面は四角形または三角形を取る。2) 4つの面が一つの頂点で交わる。3) 正六面体の対称性を持つ。そして $F(h, k)$ ($h, k = \text{自然数}$) という指數と、その代表値として Q 値 ($Q = h^2 + k^2$) を定義した。すると、 $F(h, k)$ 指數により新たに定義された多面体系列は、我々が対象としてきた M_nL_{2n} 錯体の自己集合を明確に説明できる事がわかった。 Q 値は、その定義から、 $Q = 1, 2, 4, 5, 8, 9, 10, \dots$ と非連続的な値をとる。そしてこれら Q 値の一つずつが、それぞれ一つの多面体に対応する。我々がこれまでに報告してきた錯体は、 $Q = 1$ (M_6L_{12})、 $Q = 2$ ($M_{12}L_{24}$)、 $Q = 4$ ($M_{24}L_{48}$) であり、今回得た $M_{30}L_{60}$ 錯体が $Q = 5$ ($M_{30}L_{60}$) となる。本研究では上記考察に基づき $Q = 8$ ($M_{48}L_{96}$) の合成を目指したところ、狙い通りの構造を実験的に得ることにも成功した。今回示した数学的考察は、単に自己集合生成物の規則性の説明となるだけではなく、合成可能な多面体に特定の成分数条件がないことを示

した点において興味深い。

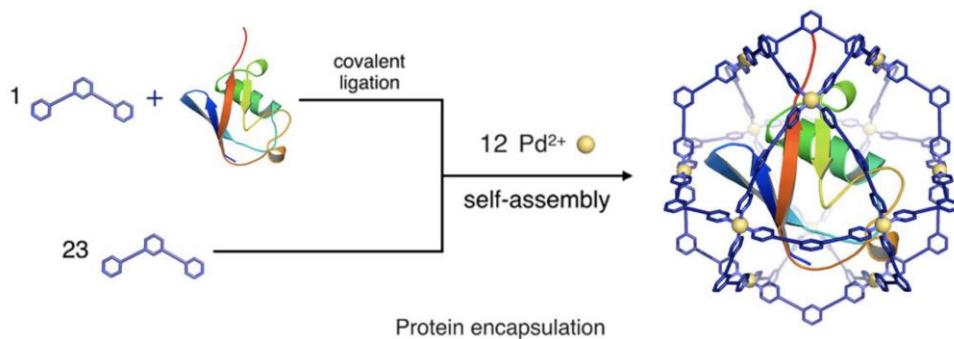
図2



研究テーマB 「微小空間への酵素包接とシャペロン様リフォールディング現象」

長期利用課題前半期の研究において合成手法を確立した巨大多成分系分子集合体の内部空間に着目し、タンパク質の包接ケージとして用いる発展課題にも取り組んだ。結果、空間内に閉じ込めた酵素が通常の溶液状態の酵素と異なる挙動を示すことを報告した。(コンセプトは図3)

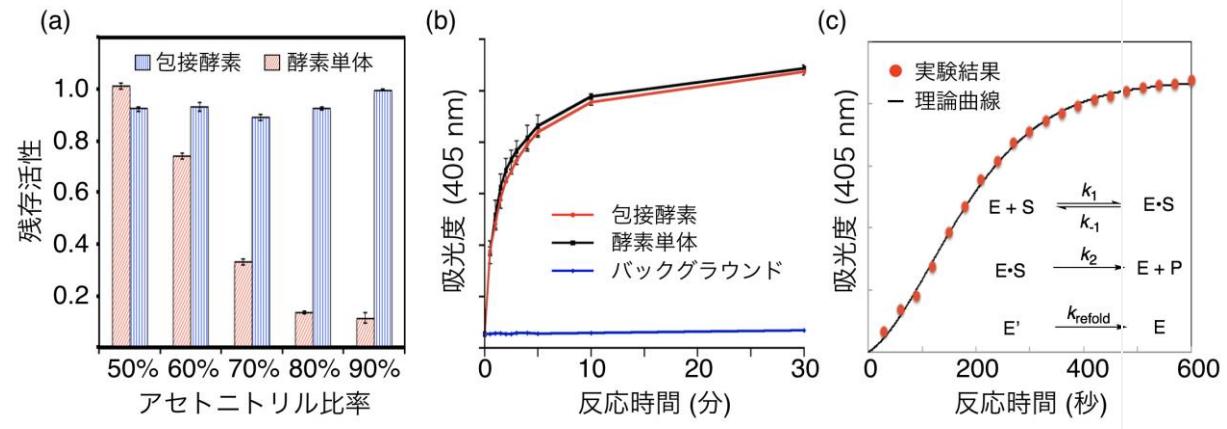
図3



ケージ中酵素の活性データは図4の通りである。(a) 修飾された酵素も未修飾酵素とまったく同等の活性を有している事が示された。すなわち修飾によるダメージ、運動の制限などではなく、また基質もケージの内外を制限なく行き来できていることを示している。(b) 修飾酵素は高有機溶媒濃度領域においても凝集、沈殿が生じない。(未修飾酵素との比較のため、活性評価は水:アセトニトリル=1:1 の条件に戻した上で行っている。)(c) 高有機溶媒濃度領域(アセトニトリル 90%)で室温長時間静置した場合、酵素の反応プロファイルがシグモイド状に変化する事がわかった。フィッティング解析の結果、これは酵素リフォールディング過程が観測されている事がわかった。すなわち、隔離空間は狙い通り分子シャペロンの様に働き、リフォールディングを促進していることがわかった。今後は、X線構造回折など様々な手法を用いたタンパク質の

立体構造のデータを収集し、論文投稿に備える。

図4



3. 今後の展開

研究テーマ A によって得られた成果は、項目2に示した通り、多数成分の自己集合系に対し新しい設計指針を示すことに成功しといえる。これにより、自グループはもちろん、他グループからも、より大きく、より特徴的な自己集合構造が次々と報告されてくることが期待できる。一桁後半ナノメートルのサイズをもつ分子構造体は、その合成の困難さから、これまであまり研究がなされてこなかった領域であるため、ここから新しい科学が展開される可能性は高い。

研究テーマ B は、その一例を自身で示した例となる。言うまでもなく、タンパク質は生体メカニズムを司る重要分子であり、その応用は、産業用酵素から、医薬品開発、ライフサイエンスの研究ツールとしてなど多方面に渡る。本さきがけ研究を通じ、酵素を限定空間に閉じ込めるこの有用性が確認できたことから、より生体親和性を高めた構造体への改良も含め、ライフサイエンスへの応用を意識した方向に研究を展開していきたい。

4. 自己評価

当初計画を上回る成果が得られたと考えている。幸いなことに研究計画は順調に推移し、計画書に記入した内容は、さきがけ研究期間の前半期には達成することができた。後半期には、前半期で合成法を見出した多面体型有機金属構造体の内部空間を活用するテーマ(2. 研究成果参照)に取り組んだが、こちらも期待以上の成果を上げることができた。「超空間」の合成方法および活用方法を共にコンセプトを確立することができた点は強調に値する。「3. 今後の展開」でも言及したとおり、「合成」と「活用」の両成果は、双方とも今後の科学技術の発展への寄与が期待できる。さきがけに相応しい挑戦的な課題に取り組めたと、自負する次第である。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita "Extended Goldberg polyhedra embodied by self-assembly" <i>Nature</i> . 2016, 540, 563–566. |
| 2. D. Fujita, Y. Ueda, S. Sato, H. Yokoyama, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Fujita. "Self-Assembly of $M_{30}L_{60}$ Icosidodecahedron" <i>Chem</i> 2016, 1, 91–101. |

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. <受賞> 第 12 回 PCCP Prize (日本化学会-英国王立化学会)
2. <主要な学会発表> 43rd International Conference on Coordination Chemistry
3. <主要な学会発表> 第 23 回京都大学 iCeMS 国際シンポジウム
4. <プレスリリース> 「分子の自己集合現象の解明に迫る物質群の存在を発見～4価のゴールドバーグ多面体構造の合成に成功～」2016.12.22
5. <プレスリリース> 「幾何学の定理を活用したものづくり～30の頂点を持つアルキメデスの多面体(二十・十二面体)の化学分子合成～」