

研究報告書

「結晶ナノ空間の複合的な空間変換に基づく機能創成」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 2015 年 10 月 ~ 2019 年 3 月

研究者: 三宅 亮介

1. 研究のねらい

生体は、正確な環境応答性、効率的な機能変換など、人工物では実現が難しい高度な複合機能を実現している。これらの機能の発現に、生体は多くの場合、2種類以上のユニットを連動した構造変換を利用している。従って、人工の材料において、同様の連動可能な複合システムを創出することは、生体に匹敵もしくは凌駕する高度な機能を実現していくために必要不可欠である。しかし、特に構造変換の設計が困難な固体材料では、複数ユニットを制御可能な複合システムの創出は未だ大きな課題であった。そこで、本研究では、これらの複合機能でキーとなる「協同的な構造変換」を実現できるモチーフの創出とその機能展開を行った。生体の協同的な構造変換で重要な役割を果たしているペプチドに着目し、短いペプチドの金属錯体結晶を用いて、合目的な機能設計が期待できる新たなモチーフの確立を目指した。さらに、異種ナノ空間や、異種の金属イオン間相互作用を、複数の因子で区別して制御することを通じて環境応答性機能へ展開することも目的にした。また、短いペプチドに限らず、柔軟な骨格を持つユニットから大きな構造体を形成する場合、その構造や機能について一般性の高い設計指針は得られていない。当該領域で「さきがけ」た研究を行う上で、結晶などの固体において連動した構造変換やそれに基づく機能創出に必要なペプチドの構造特性(水素結合などの相互作用、構造の柔軟性など)をあぶり出し、合目的な設計指針を獲得することも、本研究の重要な目標である。

2. 研究成果

(1) 概要

柔軟な骨格を持つ金属配位型 β -ペプチドの環状金属錯体により、連動可能な結晶ナノ空間の構造変換を用いた環境応答性機能の創出を行った。また、機能の一般化に向けて大きな課題であった、様々な配座をとることが可能な柔軟な骨格による合目的な環状錯体の構築にも取り組んだ。さきがけ期間において、3カ所に金属配位部位を導入したトリペプチドを用いることで、これまで形成が困難であった20 Åの巨大空間を含む種々の環状錯体の合成に成功した。また、構造比較や計算化学による評価から、柔軟な骨格でナノ空間を形成する基礎的な設計指針の獲得に成功した。

① 協同的な空間構造変換を利用した機能創出：環境応答性吸着制御システム

ペプチド環状金属錯体が作り出す複合結晶ナノ空間に着目して、ヘテロな正の協同的結合を人工物からなる結晶で実現することに成功した。水分子を認識して起きる連動した空間開閉を利用することで、二酸化炭素の包接を可逆的に ON/OFF 制御できることを示した。

② 柔軟な骨格による各種巨大結晶ナノ空間の構築とその設計指針の獲得

シンプルなトリペプチド配位子を用いて巨大な内部空間を持つ環状錯体を構築できることを

明らかにした。柔軟な骨格に起因して、同一の配位子から、錯体形成条件に応じて10倍サイズの異なるものを含めて様々な環状錯体の構築が可能であった。また、ペプチド骨格中に配位部位を導入し金属配位結合と水素結合で配座を安定できるように設計すれば、柔軟な骨格を持つ小さい配位子からも巨大な空間を持つ環状錯体が形成できるという新しい設計指針を得ることができた。

(2) 詳細

① 協同的な空間構造変換を利用した機能創出：環境応答性吸着制御システム

生体の正確な環境応答性や効率的な機能変換において、協同的な構造変換は重要な要素である。特に複数のユニットの連動に基づく構造変換は、生体でしか実現できない高度な環境応答性機能の発現に寄与している。一方、結晶ナノ空間の構造変換は、分子包接のスイッチングに有用であることが知られている。そこで、複数の異種空間の連動を利用すれば、生体特有の環境応答性機能を結晶材料において実現することが期待できた。我々は、メチレン基を導入し構造の自由度を高めた人工ペプチド骨格からなる環状錯体を開発しており、この環状錯体の異種結晶ナノ空間(図1下段: cavity 1, cavity 2)の連動した変換を利用して、ガス分子に認識により別のガス分子の包接をスイッチングできることを実証した。さきがけ研究期間内に、ガス分子吸着を観測する方法を確立し、水分子の認識に伴う連動した空間開閉により、CO₂ ガスの包接を可逆的に制御できることを明らかにした。これは、結晶ナノ空間の複合した変換を利用して生体同様のヘテロな正の協同的結合(アロステリック効果)のミミックに利用できることを示しており、結晶ナノ空間の新しい側面を示すことに成功したと考えている。(Chem. Eur. J.に発表)

また、水分子の代わりにメタノール分子を用いると、開閉する空間のサイズに起因して、CO₂ ガスの包接量が半分之一になり、認識する分子の種類に応じてゲスト包接能を制御できることも示した。(論文投稿準備中)

以上により、環境因子となる分子に対して、シャープな応答性を示す生体同様の機能開発に成功した。

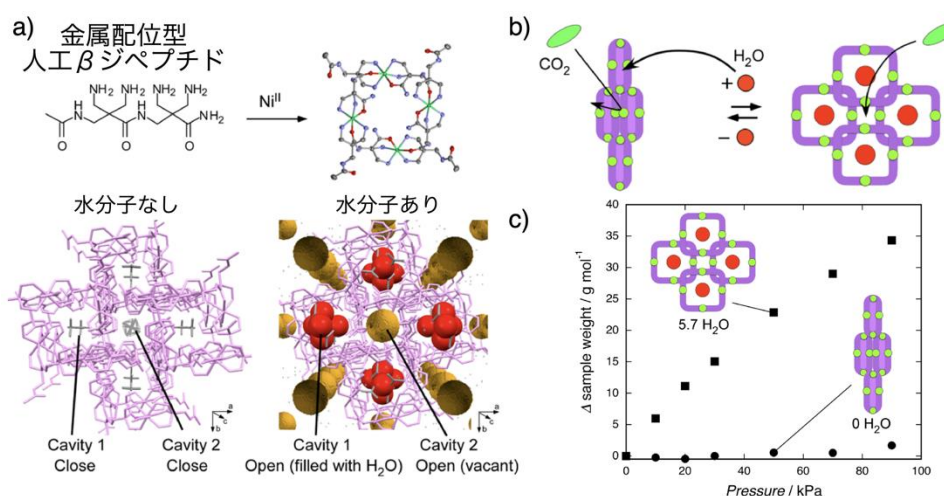


図1: a) 本研究で用いた金属配位型人工 β ジペプチドとその環状Ni(II)錯体(上)と水分子の有無による結晶構造の比較(下)。b)本研究の概念図と c)水分子の有無によるCO₂吸着挙動の比較(297 K)。

② 柔軟な骨格による各種巨大結晶ナノ空間の構築とその設計指針の獲得

ペプチドを骨格に用いた柔軟な結晶ナノ空間により、生体の正確な環境応答性や効率的な機能変換などの複合機能に通じる機能創出に成功した。さらなる機能の創出に向けて設計の一般性を高めることが必須になる。一方、本研究のように構造変換特性を高めた柔軟な骨格では、エンタルピーの寄与が大きくなるため、合目的な構造設計が難しい側面がある。特に、大きな空間を持つ金属錯体の構築は困難であった。我々は、複数の金属配位結合と水素結合により柔軟な骨格をある程度固定することで、大きな空間形成を目指した。さきがけ研究期間に、新たに設計した柔軟な金属配位型トリペプチドにより、直径が 20 Å 以上のものを含めて種々のサイズの内部空間を持つ環状錯体の形成に成功した(図2)。

柔軟な骨格内に3箇所の金属配位部位を導入したトリペプチド配位子 1 を用いて、1 が14個と Ni(II)イオン14個からなる14核環状錯体([$_{14}\text{Ni}_{14}$] $^{28+}$)を形成することに成功した。トリペプチド同士が3カ所で金属イオンを介して連結した網目状の骨格を構築し環状につながっていた(図3下段参照)。これらの環状錯体中、アミド結合(ペプチド結合)の酸素原子が Ni(II)イオンに配位して、柔軟な骨格の配座がある程度固定されており、さらに、ペプチド骨格間の水素結合により安定化していた。

また、トリペプチド 1 の柔軟性のため、各種の環状骨格を形成できた。結晶中では、結晶パッキングに応じて、楕円から真円に近いものまで様々な環状骨格をとることが明らかになった。また、錯体形成条件(金属イオンの混合比、溶媒の種類)により、12核([$_{12}\text{Ni}_{12}$] $^{24+}$)や8核([$_{(1-3\text{H}^+)_4}\text{Ni}_8$] $^{4+}$)など、サイズがわずかに異なるものから大きく異なるものまで様々な環状錯体の形成も可能であった。特に、8核環状錯体では、過剰の Ni(II)イオンが配位

してトリペプチドの配座を変えることで、空間の直径を14核錯体の10分の1以下に抑えることができていた。つまり、柔軟な骨格を持つため、同一の配位子から大きくサイズが異なる環状錯体の作り分けができることを明らかにした。

結晶中のトリペプチドの配座を取り出し、DFT 計算により構造最適化した場合、同様の水素結合を持つ配座が得られるため、環状錯体結晶中のペプチドは少なくとも準安定構造に近いコンフォメーションをとっていることが示された。

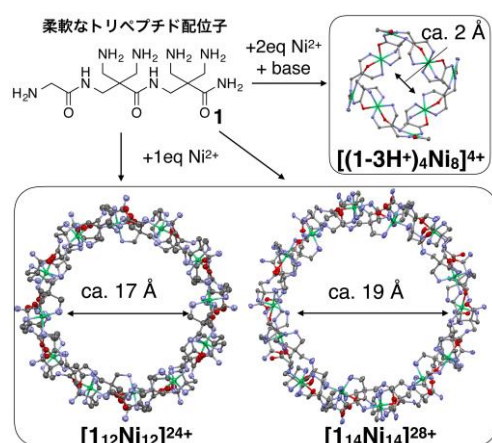


図2：柔軟なトリペプチド配位子 1 とその種々の環状 Ni (II) 錯体

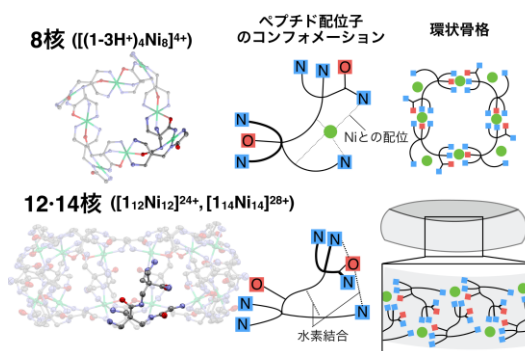


図3：1の8-14核環状錯体の構造とそれぞれの環状錯体中でのペプチド骨格のコンフォメーション(配座)の比較

14 核の環状錯体は、動的光散乱測定から、溶液中でも、0.5 mM 以上の濃度では、直径2 nm 前後の大きな構造体として存在することを明らかにした。また、質量分析から、14核錯体にアサインされるピークが検出され、溶液中でも巨大環状錯体を形成できることがわかった。

これらの結果は、柔軟な骨格であっても、配位結合や水素結合により、構造を固定することで、柔軟性を維持しつつ巨大空間を構築できることを示唆している。この設計指針は、一般に小さい分子から大きな構造体を形成する場合に適用できると考えられるため、本成果の意義は大きい。

また、大きな結晶ナノ空間では、相互貫入により空間利用ができないことが問題になることが多い。14核の環状錯体の場合、水中から結晶化した時は、2つの環状骨格が噛み合ったカテナン構造をとった結晶が得られたが、水と有機溶媒から結晶化した時は、環状錯体が貫入することなくパッキングしており、有機溶媒の利用で結晶ナノ空間における相互貫入を防ぐことができることも明らかにした(図4)。

(現在論文投稿中)

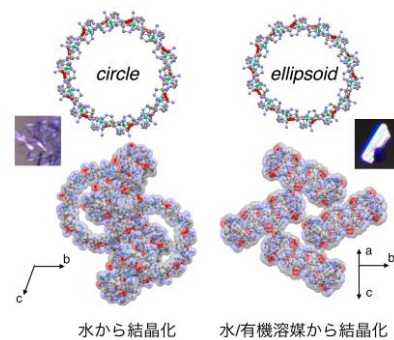


図4：14核環状錯体の結晶化溶媒による結晶パッキング構造の比較

空間特性のデザインについても調べた。①で報告した環状錯体は、ジペプチドの N 末端側に官能基を導入することで結晶ナノ空間の修飾が可能であることも明らかにした。さらに、種々の複合結晶ナノ空間を合成し、設計指針の獲得につながる特異な吸着特性を明らかにした。例えば、N 末端にメチル基を追加すると、結晶ナノ空間の減少は、全体の半分程度であるが、二酸化炭素などのガス包接量は約10分の1に減少するなど、大きな変化が観測された。今後、現在継続している計算化学による機能予測と合わせて、革新的な機能の合目的な設計へ展開していきたい。

3. 今後の展開

メチレン基を導入した柔軟なペプチド骨格をベースにして、様々なサイズや特性の結晶ナノ空間をデザインすることができるようになった。現在継続して取り組んでいる計算化学を利用した機能予測と合わせて、ペプチド金属錯体により合目的な設計による機能材料開発へと展開していきたい。また、これら機能発現に重要なペプチドの因子を明らかにし、結晶などの固体材料における複合機能デザインの指導的デザイン指針の獲得につなげていきたい。また、生体と比較することで、生体でなぜペプチドが使われているのか、ペプチドの構造変換特性の観点から議論を深めていきたい。

4. 自己評価

研究実施・加速のため研究補助員を雇用して実施体制を整えた。研究開始当初、適材適所の人員配置で苦労したが、後半はスムーズに研究を遂行できる体制を構築することができた。

研究費の執行では、研究補助員の雇用や装置の導入などによる研究のスピードアップに加え、新たな展開に必要な計算機の導入や共同研究の推進など、研究の新たなフェーズへの展開に有用に活用した。また、研究の発展・深化に必要な別分野のさきがけ研究者との共同研究もスタートし、研究を飛躍的に進展することができた。

本研究において、安定な配座を持たない柔軟な骨格であっても金属配位により固定しつつ、水素結合でサポートすることで、巨大空間を持つ環状錯体を形成できることを明らかにした。安定な配座を持たない柔軟な骨格で、多数のユニットが集まって巨大空間を構築することは、従前の空間構築の概念として例がない。今回、金属配位部位さえ予測できれば、安定配座がDFT 計算によりある程度予測できる可能性が示唆され、金属配位部位と水素結合ネットワークの設計で、構造をある程度推測できることが明らかになりつつある。すなわち、本研究課題により、柔軟かつ小さな骨格によるサイズの大きな空間形成について、ほとんど設計指針がなかった状態から、ある程度デザインして合成できるフェーズへと昇華できた。柔軟な空間は、複合機能の創出や同一ユニットからの多様な空間構築といった様々な可能性がある。しかし、空間への柔軟性の導入例は、金属中心の配位構造の柔軟性や、配位子の安定配座の異性化やわずかなコンフォメーション変化を利用したものに限られるなど、骨格(特に配位子)の設計に制限が大きかった。このことが柔軟な空間を利用した機能展開を制限していたことを考えると本結果が及ぼす波及効果は大きいと考える。

ペプチド環状錯体の複合空間の連動により、生体同様のヘテロな正のアロステリック効果を実現することに成功したことと合わせ、本研究の結果は、結晶材料や固体材料において、生体に匹敵する複合機能を設計していく上で、重要なブレークスルーになり得る。また、これらの設計指針を分子レベルで明らかにすることは、複合機能につながる構造特性がペプチドのどの部分に由来するかを明らかに通じて、生命現象の分子レベルでの理解にも貢献しうると期待している。

さらに、これらの研究を通じて、研究者としての成長と合わせて、今後の研究のさらなる発展・深化に必要な研究者ネットワークを構築できた。従って、本さきがけ研究は、大いに意義があったと考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. R. Miyake, C. Kuwata, M. Ueno, T. Yamada, <i>Chem. Eur. J.</i> 2018 , <i>24</i> , 793–797. |
| 2. R. Miyake, Y. Nitandai, Y. Nakagawa, J. Xing, K. Harano, E. Nakamura, J. Okabayashi, T. Minamikawa, K. Uruma, K. Kanaizuka, M. Kurihara, <i>ChemPlusChem</i> 2019 , in press (DOI: 10.1002/cplu.201800666) |
| |
| |
| |

(2)特許出願

研究期間累積件数:1 件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(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)

著作物:

1. “Mimicking Integrated Functions of “Molecular Space” in Biological Systems by Using Crystalline Cavities Consisting of Short Peptides”
Ryosuke Miyake, Designed Molecular Space in Material Science and Catalysis (Seiji Shirakawa Ed.) Springer, p247-262.
2. 「生体の複合機能のミミックを志向したペプチド金属錯体結晶材料の創出」
三宅亮介、ケミカルエンジニアリング、2018, 63, 751-757.

主要な学会発表 (招待講演)

1.
学会名 : Komaba international workshop on supramolecular chemistry and molecular integrated system
演題 : “Functionalization of crystal with structural changes of peptide metal complexes”
開催地 : Tokyo University, Tokyo, Japan
発表日 : 2016 年 1 月 7 日
2.
学会名 : International congress on pure & applied chemistry (ICPAC), 2018
演題 : “Humidity-responsive Switching of Gas Inclusion by using Cooperative Opening and Closing of Heterogeneous Nano-cavities in a Crystalline Peptide Ni(II)-macrocycle”
開催地 : SiemReap Cambodia
発表日 : 2018 年 3 月 7 日