

研究課題別研究評価

1. 研究課題名: 機能集積型高次構造を有する人工レセプター

2. 研究者名: 久保 由治

3. 研究の狙い:

生体という高度に維持された組織体は複雑系における精密な認識と協調によって達成されている。本研究では、天然のレセプターに迫る”認識空間”を合成分子を通して構築し、そこへ多彩な化学的・物理的機能を連携させ、新しい分子システムに拡張することを検討した。

4. 研究結果及び自己評価:

1)物質入力情報の処理・信号化(分子センサー)

天然のレセプターの動作概念を低分子で再現し、そこへ読み出し機能としてクロモフォアを連結させれば分子センサーと成り得る。当該研究プロジェクトの開始前に、不斉情報を肉眼で識別できる人工レセプター分子の合成に成功していたので、その分子骨格をもとに系を発展させようとした。しかしながら、比色不斉認識を発現させるためには、3 点の認識部位と色素基を収束的に分子内連携させなければならぬ。これは合成経路を極めて煩雑にし、ついには目的物の合成に失敗した。結局、分子システムが複雑(アート)になっていくと材料として進化させられなくなった。この反省を受けて、根本的に設計戦略を変更し、できる限りシンプルな分子システムで生体重要化学種のセンシングを行うことを目指した。その結果、チオウロニウム基が生体重要オキソアニオン類と強い親和性を発現し、かつその電子欠損性と蛍光団とを適切に分子内で組み合わせることで、その蛍光特性を光誘起電子移動過程を用いて制御できることを見いだした。この特性の利用は、単純な構造ながらオキソアニオン類を認識できる蛍光センサー材料の開発を導いた。これをプロトタイプに発展させ、たとえばキラリティー導入による不斉認識センサーや脂質ユニットの結合から達成される単分子膜の開発など、実用を目指した検討をおこなっている。

2)レセプターの薬理学的作用をモデル化した分子デバイス動作原理の提案

天然のレセプターの作用機序について考える場合、アゴニスト・アンタゴニストを含む薬理学的作用は重要である。この作用を低分子で再現したら、どのような分子材料が提案できるか興味を持ち、金属イオンの競争的結合を刺激入力として、”off-on-off”と複雑な出力信号を発信できる分子システムを開発した。これは、天然のレセプターにおけるシグナル情報の処理を踏襲するもので、分子デバイスの一形態を示すことから、ナノテクノロジーを含む次世代材料の設計指針に寄与できるものと思われる。しかし残念なことに、小生らが最初に提案した概念はなかなか受け入れられなかった。これは、レセプターの薬理学的作用を分子材料に置き換えた例が他になかったことによる。事実、投稿論文に対する審査意見が割れて掲載に苦労した。やっと Chemical Communications に発表してほっとした時に、アメリカ化学会の Chemical & Engineering News や「現代化学」誌の「FLASH 欄」で本研究を取り上げられたのには複雑な思いをした。今後も自己の哲学を持って、ナノスケール材料化学にチャレンジしていく所存である。

3)NLO 活性レセプター

近年光による情報処理が注目される中で、光波を分子レベルで制御できる人工レセプターの開発は興味ある研究対象である。そこで、非線形光学(NLO)特性が波長や屈折率などの光の属性を操作することに着目し、そこへ物質認識機能を連携させる”NLO 活性レセプター”を提案した。本研究には、ハイパーレイリー散乱法(理化学研究所)という特殊な評価方法を採用しなければならなかったが、分子レベルで光波を操作したり物質認識情報を光波を用いて読み出したりするなど新しい応用が期待できる。非線形光学材料の科学とホスト-ゲスト化学の学際領域に新領域を築ききっかけをつくったものと思われる。

4)大環状クラウンエーテルに基づく分子性機能制御システム

3)の研究で用いた大環状クラウンエーテル誘導体は配座変換の柔軟性という特徴を有する。これは、

機能制御分子システムの合成基体になりえることを示すもので、さらなる合成を施し、カチオンとアニオンの協同認識を発現させる multi-site レセプターに発展させた。

5)機能集積化を目指して:分子性アロステリーを利用した不斉転写制御の試み

機能を集積させて生命現象に近い化学プロセスを構築したい欲求は有機合成化学者にもある。分子生物学のセントラルドクマにおいてその根幹をなすのは正確な遺伝情報の保持・発現・伝達に基づく機能素子(タンパク質)の合成で、その一連の情報伝達が周辺のタンパク質によって精密に調節されている。このことを情報媒体として不斉を用いて自分なりの分子システムでアプローチしてみたいと考え、アロステリーに基づく不斉転写制御を試みている。最近になって、ようやく不斉情報をアキラルな分子システムに転写して、その不斉情報を分子上に長く記憶できることに成功した。その機構を物理化学的に解析して、不斉を分子上で任意に操る技術を開発したい。そして、不斉分子触媒などに発展させていくのが今後の目標である。

5. 領域総括の見解;

生体情報伝達系で最初に機能するレセプターを人工的に創出しようという新しい試みで、蛍光センサーの開発に成功した点は高く評価できる。またアゴニスト・アンタゴニスト系を低分子物質で構築しようと、金属イオンのキレート剤を用いて出力信号を発信する分子システムを考案した。このような野心的取り組みは、化学の応用面から将来が大いに期待される。

6. 主な論文等;

- 1) Houbrechts, S.; Kubo, Y.; Tozawa, T.; Tokita, S.; Wada, T.; H. Sasabe, H. "Second-order nonlinear optical properties of functionalized ionophores: cation-steered modulation of the first hyperpolarizability" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 3859-3862 (2000).
- 2) Tozawa, T.; Misawa, Y.; Tokita, S.; Kubo, Y. "A regioselectively bis(thiourea)-substituted dibenzodiazia-30-crown-10: a new strategy for the development of multi-site receptors" *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5219-5223 (2000).
- 3) Kubo, Y.; Tsukahara, M.; Ishihara, S.; Tokita, S. "A simple anion chemosensor based on a naphthalene-thiuronium dyad" *Chem. Commun.*, 653-654 (2000).
- 4) Kubo, Y.; Obara, S.; Tokita, S.; "Effective signal-control (off-on-off action) by metal ionic inputs on a new chromoionophore-based calix[4]crown" *Chem. Commun.*, 2399-2400 (1999).
- 5) Kubo, Y.; Murai, Y.; Yamanaka, J.; Tokita, S.; Ishimaru, Y. "A new biphenyl-20-crown-6-derived zinc(II) porphyrin dimer with a potentially heterotropic allostery" *Tetrahedron Lett.*, **40**, 6019-6023 (1999).
- 6) Kubo, Y. "Chromogenic receptors as hyper-structured molecules" *Hyper-structured Molecules III: Chemistry, Physics and Applications*, Gordon and Breach Sci. Pub., in press.
- 7) 久保 由治 "チオウロニウム基を有する新規な化合物および前記化合物のアニオン種認識蛍光センサー"平成12年 特許願第 2000-40785.

取材等

- 1) "Calixcrown acts as ion-sensitive switch" *Chemical & Engineering News*, American Chemical Society, December 13, 1999, p.35.
- 2) "金属イオンの結合で Off-On-Off と色が変わる分子"現代化学 FLASH 欄、2000年4月号、P.14 (東京化学同人)。

受賞

第10回(1997年度)有機合成化学協会東レ研究企画賞

外部発表 33件(論文 5件、総説 1件、特許 1件、口頭発表:国際会議 8件、国内会議 18件)