

Schiff塩基を活用したアジャスタブル分子ケージの創製

松 原 翔 吾*

Construction of Adjustable Molecular Cages by Using Schiff Base

Shogo MATSUBARA*

Cage-shaped molecules, called molecular cages, are known to exhibit catalytic functions and molecular recognition, which are expected to be applied to a variety of materials. However, conventional molecular cages are composed of π -extended aromatic compounds and an inner cavity of them is small. Here, we report the construction of novel molecular cage with a large internal space using peptide “oligoproline”. Also, we succeeded in constructing oligoproline cages of different sizes by varying the number of proline residues. This peptidic molecular cages with a high biocompatibility are promising for applications in novel host materials and biomaterials such as drug carrier, biosensor, and artificial enzyme.

1. はじめに

分子ケージとは、文字通りケージ構造を持つ分子の総称である。ケージ内部には微小空間が存在しており、その空間を活用することによって様々な機能を発現することが知られている。例えば、特定の分子のみを認識して内包する機能¹や分子ケージに取り込んだゲスト分子の別の化合物に変換させる触媒機能などを持っている²。このような分子ケージの機能は生体内におけるレセプターや酵素の機能に類似しており、分子センサーや人工酵素といった次世代ホスト材料への応用が期待されている。しかしながら、一般的な分子ケージが有する内部空間は小さく(数 Å 程度)、ごく限られたゲスト分子にのみした分子ケージの機能を活用することができないのが現状である。大小様々な分子に対して分子ケージの機能を発揮させるためには、内部空間の制約を解消する必要がある。そこで、本課題では内部空間を自在に変化させることのできる分子ケージの形成システムの創製を目指した。

分子ケージを構築するための構成分子には拡張 π 電子系化合物が用いられてきたが、このことが内部空間の制約を生み出している原因の1つである。拡張 π 電子系化合物を用いた大きな分子ケージの合成難易度は非常に高く、ケージサイズが大きくなればなるほどその難易度は格段に上昇する。そこで、本研究では分子ケージの新たな構成分子としてペプチドに着目した。ペプチドは数 nm 程度の大きな分子であってもアミノ酸の縮合のみで容易に合成することが可能である。そのため、拡張 π 電子系化合物の代わりにペプチドを用いた分子ケージの構築を試み、本課題の解決にアプローチした。

2. 分子設計と合成

ケージ形成の骨格となるペプチドにはオリゴプロリンに焦点を当てた。オリゴプロリンはアミノ酸のプロリンを連続的に縮合させるだけで得られるという合成的な利点だけでなく、剛直な棒状構造を選択的に形成するために拡張 π 電子系化合物のような剛直性も有している³。また、ケージ構造の形成方法としては、 Schiff塩基形成に着目した。この Schiff塩基はアミノ基を有する化合物とホルミル基を有する化合物を混合させるのみで形成できるため、これらの官能基を持った分子ケージの構成分子を合成すれば、両者を混合するだけで分子ケージを構築することが可能となる。そこで本研究では、 Schiff塩基形成によるペプチド分子ケージを形成させるため、オリゴプロリン骨格の両末端にリシン残基を導入したペプチド骨格と、それらを連結させるためのホルミル基を有するジョイント分子を設計した(図 1)。オリゴプロリン骨格はプロリン残基数と分子長が比例関係にあり、残基数を変化させることによって分子ケージの高さを調節することが可能となる。また、ジョイント分子においてもサイズを変化させることで内部空間を調節することが可能である。そのため、それら構成分子の組み合わせを変えながら Schiff塩基を形成させることで、アジャスタブルな内部空間を持つ分子ケージが形成できると予想した。

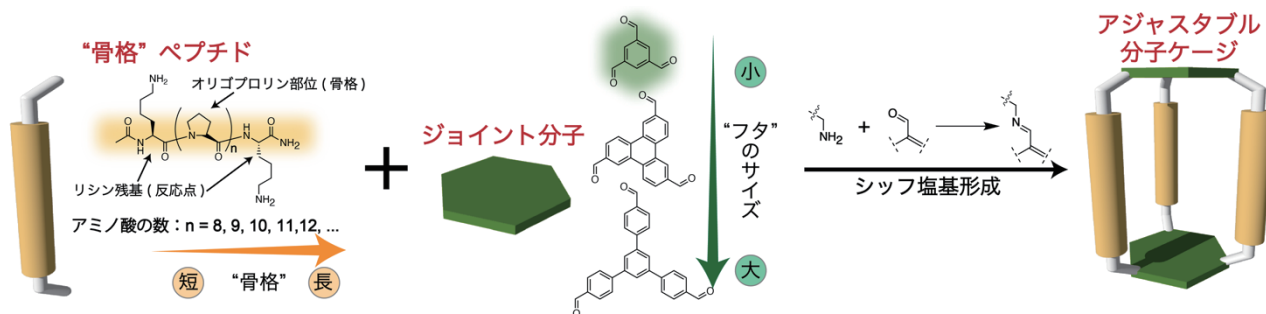


図1 骨格ペプチドとジョイント分子のシッフ塩基形成によるアジャスタブル分子ケージ形成の模式図。

ここでは、骨格ペプチドとしてはプロリン残基数が7~12のAc-Lys-Pro_n-Lys-NH₂ (n = 7~12, 図1右)をペプチド固相合成法によって合成した。ジョイント分子としては、まず最も簡素な構造を持つトリホルミルベンゼンを合成した。2 nm以上の分子長を持つ拡張 π 電子系化合物は合成することが容易ではないが、本骨格ペプチドの分子長は2~3 nm程度であるにも関わらず、非常に容易かつ高収率で合成することが可能であった。

3. シッフ塩基形成によるケージ構造の構築

まず、プロリン9量体の骨格ペプチドAc-Lys-Pro₉-Lys-NH₂とジョイント分子を3:2で混合させることでシッフ塩基を形成させ、分子ケージが構築できるかどうかを確認した。¹H NMR測定から、アミノ基およびホルミル基由来のピークの消失とイミン由来の新たなピークが観察されたことより、シッフ塩基が形成されていることが確認できた。シッフ塩基形成前後の粒径測定を行ったところ、反応進行に伴い粒子径の増大が確認された(図2a)。また、反応後の溶液の質量測定を行ったところ、図1左に示すような3本の骨格からなる分子ケージのシミュレーションに一致するマスシグナルが検出され(図2b)、シッフ塩基型ペプチド分子ケージが合成できていることが確認された。Ac-Lys-Pro₉-Lys-NH₂の分子長は約3 nmであることから、従来の拡張 π 電子系化合物を用いた分子ケージよりも遥かに大きな分子ケージが本手法を用いることで容易に構築できることが示された。

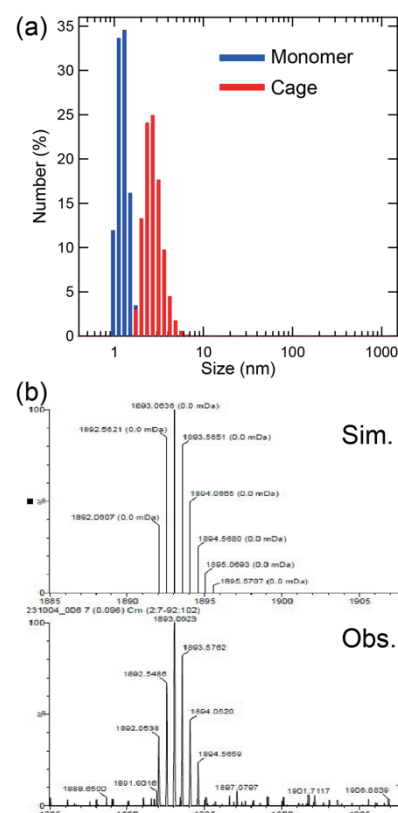
プロリン残基数の異なる(n = 7, 8, 10~12)骨格ペプチドに関しても同様に実験を行った。プロリン残基数が10以上の場合には、ケージ構造は確認されず、沈殿物が多く確認された。これは、プロリン残基数の増大に伴いペプチドの自由度が上昇するため、無秩序なシッフ塩基形成によってポリマーが形成してしまったことが原因であると予想される。しかし、プロリン残基数が7および8の場合においては、Ac-Lys-Pro₉-Lys-NH₂と同様にシッフ塩基型ペプチド分子ケージが形成できていることが確認された。つまり、プロリン残基数が9以下であれば、残基数の増減によって分子ケージのサイズ調節が可能であり、3 nm以下であればアジャスタブル分子ケージが構築できることを示唆している。

4. まとめ

ペプチドの一種であるオリゴプロリンを用いることで、従来の拡張 π 電子系化合物では調製が困難とされてきた数nmオーダーの分子ケージを構築することに成功した。プロリン残基数が10以上の長さでは分子ケージの構築することはできなかったが、プロリン残基数が9以下ではケージを形成することが可能であり、サイズの異なる分子ケージが調整できることが明らかとなった。内部空間を制御することが可能であることに加え、生体適合性の高いペプチドを構成分子として用いていることから、従来の拡張 π 電子系ケージでは懸念されていたバイオマテリアルへの応用にも期待でき、今後も研究を進めていく予定である。

REFERENCES

- 1) L. Escobar and P. Ballester, *Chem. Rev.*, **121** (2021) 2445-2514.
- 2) R. Saha, B. Mondal and P. S. Mukherjee, *Chem. Rev.*, **122** (2022) 12244-12307.
- 3) P. Wilhelm, B. Lewandowski, N. Trapp and H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.*, **136** (2014) 15829-15832.


 図2 Ac-Lys-Pro₉-Lys-NH₂のケージ形成前後の粒径測定 (a) およびケージの分子量測定 (b)。