

生体における精緻なハロゲン結合に着想した 有害環境化学物質トラップ分子の創製

松 島 綾 美^{*1}大 谷 俊 介^{*2}

Development of Trapping Molecules for Endocrine-disrupting Chemicals Inspired by Halogen Bonding in Biomolecules

Ayami MATSUSHIMA^{*1} and Shunsuke OHTANI^{*2}

In modern society, advancements in science and technology have led to the creation of many new materials and drugs, enriching our lives. However, various harmful environmental chemicals are being released into the environment. Among these are numerous compounds containing halogen atoms such as fluorine. This study aimed to develop molecules that can capture harmful environmental chemicals containing halogen atoms, inspired by halogen bonding in biological systems. To this end, we used porous network polymers obtained by polymerizing cyclic molecules with fluorinated linkers. These fluorinated polymers exhibited adsorption behavior toward bisphenol AF, a harmful fluorine-containing environmental chemical. However, this was not practical. To enhance their performance, we added hydrophilic groups into the polymer based on crystal structure analysis of bisphenol AF and protein receptors. Despite this modification, the removal efficiency of bisphenol AF did not improve significantly. On the other hand, the newly synthesized polymers formed crystalline structures and were considered to adopt one-dimensional nanostructures. Gas adsorption measurements revealed that these structures had angstrom-sized pores, even smaller than the nanoscale, which were capable of capturing compounds, yielding intriguing results.

1. 研究背景

現代社会においては科学技術の発展により多くの新規材料や薬剤が生み出され、私たちの生活を豊かにしている。一方で、環境中には様々な有害環境化学物質が放出されている。特に、生体内にはほとんど存在しないにもかかわらず、フッ素や塩素などのハロゲン原子を含む有害環境化学物質¹や農薬²は多く存在する。例えば、ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) やペルフルオロオクタン酸 (PFAS) とよばれる、1万種を超えるとされる一連のフッ素含有化学物質は、化学的な安定性が高く自然界で非常に分解されにくいいため、長期的な環境影響を及ぼしヒトの健康や環境中の動植物に影響を及ぼすと危惧されている。こうしたなか、松島らは、ハロゲン原子である塩素を含むビスフェノールCが、ビスフェノールAよりも非常に強くエストロゲン受容体に結合することを世界に先駆けて見出した。その他にも、環境中には、近年、処方が増加する塩素原子や臭素原子を含む向精神薬類などの薬剤、消化剤や化粧品など多様な製品に含まれる有機フッ素化合物など、環境中に放出される化合物には、フッ素、塩素、臭素などのハロゲン化合物を含むものが多くある。しかし、なぜ生体に存在しないハロゲン原子が有用な薬剤の官能基になるのか、さらには、生体に悪影響を与えるのかという観点による理解は不十分のままである。こうした状況から、環境中に放出されたこれらの化学物質の回収法が社会的に強く望まれている。本研究では、こうしたハロゲン原子含有の環境化学物質とそれが特異的に結合する受容体の構造解析から、生体内における一見複雑に見えるそれらの結合要因を解析することで、有害環境化学物質のリスクをベネフィットに転換する、生体の精密制御の模倣した新たな吸着材料の開発を目指した。

2. 水中におけるビスフェノールAF吸着実験

著者の一人である大谷は、2023年度豊田理研スカラークリニックにおいて、環状分子をフッ素化されたリンカーにより重合して得られる多孔質性のネットワークポリマーが、フッ素を含む化合物を特異的に吸着する性質を見出した³。そこで、このフッ素化されたネットワークポリマーを用いて、二つのトリフルオロメチル基を有するビスフェノールAFについて

2025年2月28日 受理

^{*1}九州大学大学院理学研究院化学部門^{*2}京都大学大学院工研究科合成・生物化学専攻

でも吸着実験を実施した(図1a)．初期濃度を 10 mgL^{-1} になるように調製したビスフェノールAF水溶液 10 mL に、不溶性のネットワークポリマー 1 mg を添加し、 24 時間攪拌した．その後、ネットワークポリマーを除去し、濾液の吸収スペクトル測定から吸光度を見積もり、吸着実験後の溶液濃度を算出した．この時、フッ素化されたポリマー(**P5-FBP**, **P6-FBP**)との比較のため、フッ素が水素原子に置き換わったコントロールポリマー(**P5-BP**, **P6-BP**)についても吸着実験を行い、フッ素化による効果を検討した．まず、フッ素を持たないビスフェノールAについて、吸着実験を行った(図1b)．

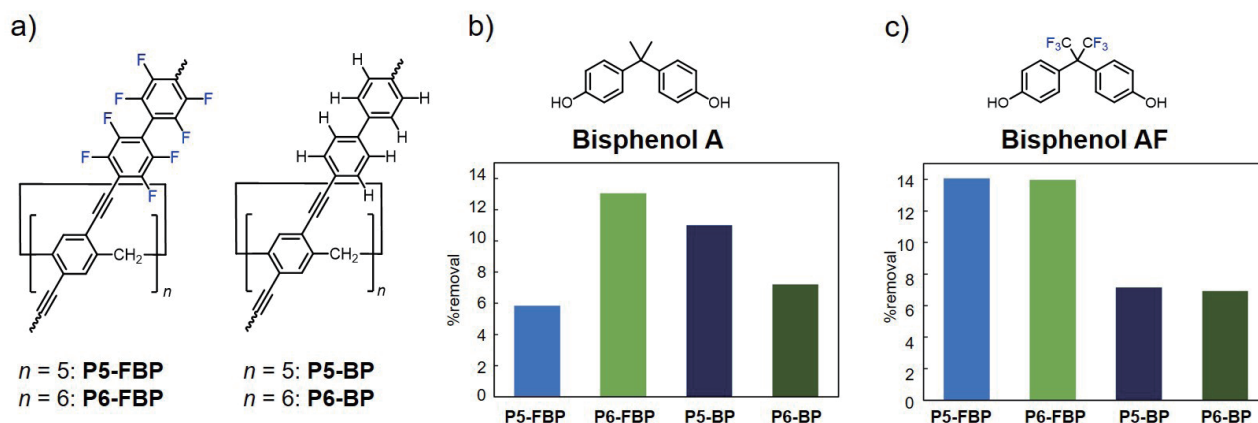


図1 a) フッ素化及びコントロールポリマーの構造. b) ビスフェノールA及びc) ビスフェノールAF吸着実験における除去効率.

その結果、フッ素化ポリマーとコントロールポリマーの除去効率において有意な差は見られなかった．一方で、吸着質をビスフェノールAFに変更して同様の実験を行ったところ、フッ素化したポリマーはコントロールポリマーに比べて高い除去効率を示した(図1c)．この結果から、ポリマーとビスフェノールAF中に含まれるフッ素原子の間で、フッ素-フッ素相互作用が働くことが吸着特性の向上に寄与することが明らかになった．一方で、除去効率は最大で14%と低く、実用的な吸着材料としては不十分であった．

3. ビスフェノールAFが結合したタンパク質の結晶構造

フッ素含有化合物と吸着材料の精緻な相互作用を構築するために、有害環境化学物質として知られるビスフェノールAFとタンパク質受容体の相互作用を模倣することは有用である．著者の一人である松島は、フッ素を含む化合物がタンパク質受容体と結合する際の特徴的な相互作用要因を特定するために、有害環境化学物質として知られるビスフェノールAFとタンパク質の結晶構造解析を実施した．その結果、ビスフェノールAFとエストロゲン関連受容体 γ 型の良質な結晶が得られ、これについて、Spring-8にて構造解析を実施した．トリフルオロメチル基付近の相互作用だけでなく、フェノール性水酸基と親水基の相互作用が確認され、吸着材料設計においてフッ素への親和性と親水性の適切な配置が重要であることが示唆された(図2)．これは、化合物が生体内のタンパク質と相互作用する際には、様々な緩い相互作用を精緻に利用していることを示した．

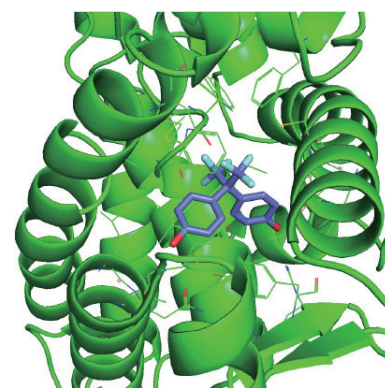


図2 ビスフェノールAFと受容体の結晶構造.

4. 結晶構造中の相互作用要因を踏まえたネットワークポリマーの設計と構造

上記の結晶構造解析の結果から得られた相互作用要因を基に、大谷らはビスフェノールAFの除去効率の改善を図るために、新たなネットワークポリマーの合成を行った．合成は、親水性の環状モノマーをフッ素化リンカーで重合することにより行った．この時、モノマーに対するリンカー等量を調整することにより、重合後も親水性の置換基を残存させ、フッ素への親和性と親水性の両立を図った．得られた不溶性の固体を用いて、ビスフェノールAFに対して吸着実験を行った．その結果、吸着性を示す一方で、除去効率は最大で13%程度と、上記の**P5-BP**, **P6-BP**から除去効率の向上は見られなかった．

一方で、このフッ素化ポリマーの構造について興味深い結果が得られた。通常、環状分子のような複数の重合官能基を有するモノマーからポリマー合成を行うと、ランダムな架橋構造を形成しながら高分子量体を形成していくため、周期構造を持たないアモルファスな固体として得られることが多い。実際に、上記のP5-BP, P6-BPは、粉末X線回折パターンにおいて鋭いピークは観測されず、環状分子がランダムに配向した状態であった。一方、今回新たに合成したポリマーにおいては、 $2\theta = 18^\circ$ 付近に鋭いピークが観測され、結晶性の構造体を与えることが明らかになった(図3a)。結晶性の吸着材料は、アモルファスな吸着材料に比べて均一な細孔構造を有するため、吸着において高い分子選択性を示すと期待できる。

この構造体の詳細な構造を明らかにするために、走査型電子顕微鏡 (SEM) 及び原子間力顕微鏡 (AFM) 観察を行った。その結果、いずれにおいても一次元状に伸びた構造が観測された(図3b, c)。特に、AFM像においては、その一次元構造の幅は24 nmであることが確認され、ナノサイズの構造形成が確認された。ポリマーの構造の詳細については現在調査中であるが、環状分子が縦に積層するように重合することで一次元状のポリマーを形成し、それらが束になる(バンドル化)ことでナノサイズの一次元構造体が得られたと推定している。

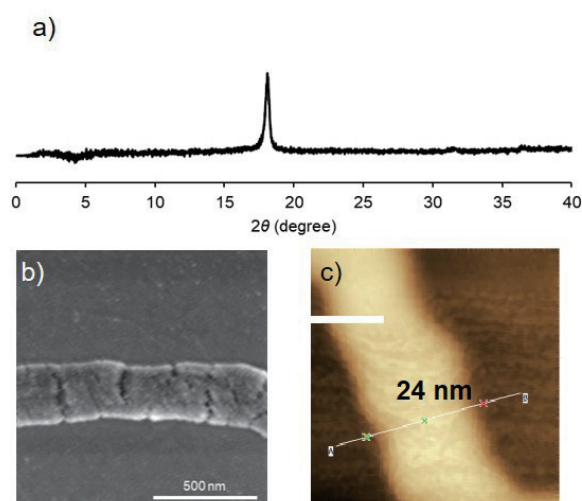


図3 a) 本研究で新たに合成したポリマーの粉末X線回折パターン。b) SEM像およびc) AFM像。

5. 多孔質性評価

最後に、新たに合成したポリマーについてモレキュラープローブ法を行うことで細孔径分布を評価した。図4は細孔径分布図になるが、0.3–0.5 nmの領域に分布を示し、ナノサイズよりもさらに小さいオンゲストルームサイズの空孔を有していることがわかった。この結果から、1 nmほどの分子サイズを有するビスフェノールAFよりも、小さいサイズの化学物質の吸着において高い性能を発揮すると期待できる。

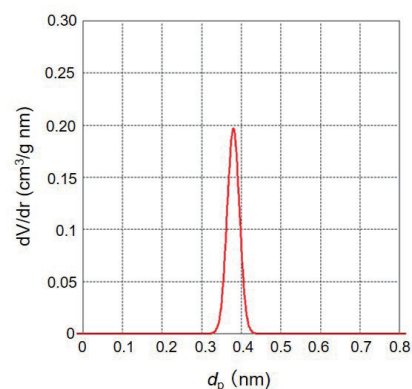


図4 モレキュラープローブ法により算出した細孔径分布。

6. 結論

本共同研究において、フッ素化した多孔質性ポリマーが水中のビスフェノールAFに対して吸着性を示すことを明らかにした。さらに、本研究をきっかけとして、結晶性を有する一次元構造体が形成されることを発見した。得られた構造体は、オンゲストルームレベルで均一な細孔構造を有することが確認されており、高い規則性を持つ多孔質材料としての可能性が示された。今後は、より小さな分子サイズを有する有害環境化学物質に対する吸着性能の評価を進め、さらなる応用展開を目指していく予定である。

REFERENCES

- 1) A. Matsushima, X. Liu, H. Okada, M. Shimohigashi and Y. Shimohigashi, *Environ Health Perspect*, **118** (2010) 1267-1272.
- 2) Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai and N. Shibata, *iScience*, **23** (2020) 101467.
- 3) Y. Togari, S. Ohtani, E. Kanao, K. Sato, M. Mizuno, K. Kato, R. Mizuta, Y. Sasaki and T. Ogoshi, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **16** (2024) 69963-69972.