

生体分子を人工分子で認識する

「場と反応」領域 井上 将彦

1. 研究の目的

生物はいろいろな分子の秩序のある集まりで、生命現象とはそこから生まれる機能にはかたまりません。分子の秩序ある集まりは、分子間での相互作用（分子の認識）によってもたらされています（図1）。しかしながら生体の分子を認識することは、生体の分子にしかできないのでしょうか？

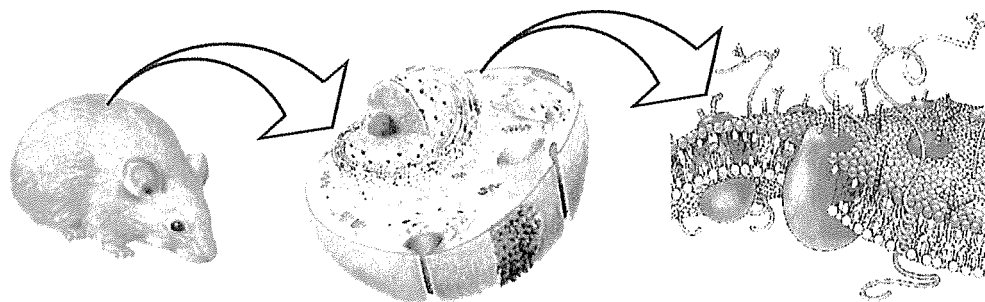


図1 多細胞生物⇒細胞⇒分子の集まり

生物は細胞の集合体です。そしてその細胞はいろいろな分子が相互作用して集まったものです。上右図は、細胞の境界である細胞膜の様子を示したものです。脂質分子が疎水性相互作用で集まって膜を形成しており、さらにタンパク質や糖質が膜の上に並んでいます。

分子間での相互作用、すなわち分子と分子の間に働く力にもいくつかの種類があることがわかっています。

- ①プラスとマイナスの電荷を持つ部分が互いに引き合う静電相互作用
 - ②水を嫌う油のような分子が水の中で互いに集まろうとする疎水性相互作用
 - ③分子と分子がぴったりとくっついたときにのみ働く van der Waals 相互作用
 - ④水素をはさんで酸素や窒素が一直線に並んだときにのみ働く水素結合性相互作用
- などです。

ある分子を認識するためには、以上のような分子間での相互作用がうまく働くように、認識する方の分子を「設計」しなければなりません。本研究では、最新の計算機化学と有機合成化学を活用して、生体分子を認識できる人工分子の開発を行いました。

2. 研究の成果

2.1 糖を水素結合で捕まえる

すべての生物のエネルギーの源であり、老化や免疫にも関係する糖質は、最も複雑な生体分子の一つです。認識の足掛かりとなる糖質の水酸基（OH基）の相互作用の弱さとその対称性のない配置。ほんの少ししか構造が違わない多数の兄弟分子の存在（図2）。どれをとっても、認識しようとするばとりつく島のないこの糖質を、分子の“硬さ”と“柔らかさ”を適材適所に組み合わせた人工分子で認識することに挑戦いたしました。

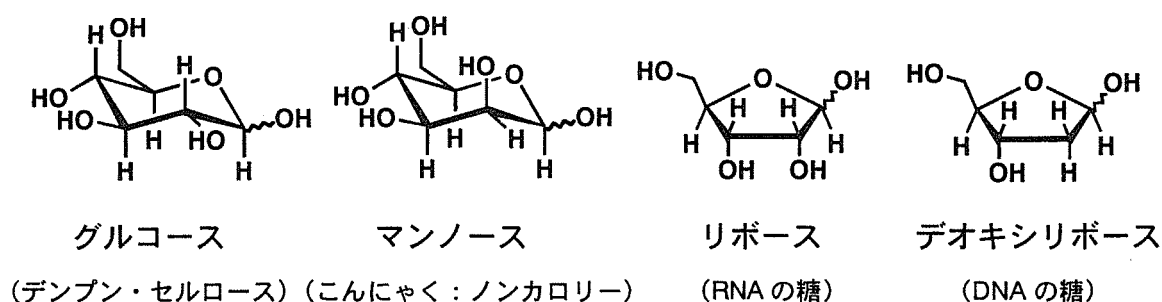


図2 代表的な糖質の化学構造

糖質を認識する人工分子を設計していくにあたって、我々は認識の主な相互作用として、一つ一つの力は弱くても力の方向性を持つ水素結合（上述の④）と、分子の“形”を見分けることができる van der Waals 相互作用（上述の③）を選びました。というのも、方向性を持たない強い相互作用（上述の①と②）を用いてしまうと、水素結合や van der Waals 相互作用を用いた場合に比べ認識する力が上がる反面、よく似た兄弟分子を見分ける（選択的に認識する）ことが難しくなると考えたためです。

計算機で分子構造と相互作用のシミュレーションを行い、有機合成の手法を使って実際の分子をいくつか合成しました。そして最も適した構造を探した結果、三つのピリジン環を“くの字型”に硬くつないだ環状構造の分子に行き着きました。この分子では、“くの字型”につないだ三つのピリジン環が糖質との水素結合を行い、環状構造をつくるための少し柔らかい“つなぎ”の部分が van der Waals 相互作用をします（図3）。

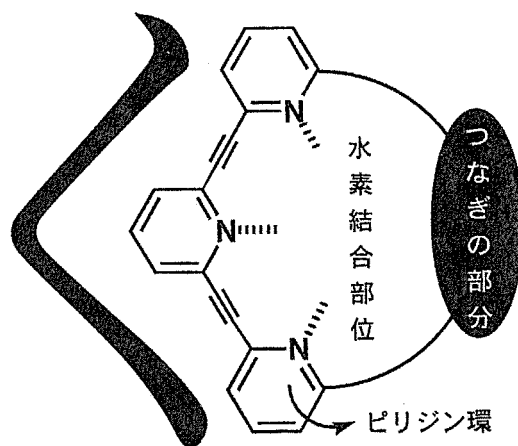


図3 糖質を認識する環状分子

水素結合をするピリジン環と“つなぎ”の構造を少しずつ変えることにより、リボース (RNA の糖)・デオキシリボース (DNA の糖)・グルコース (生物のエネルギー源) などの重要な糖質を選択的に認識する人工分子を開発することに成功しました。糖を人工分子で認識する研究で、“狙って” 選択性を持たせることができた初めての例です (図4)。

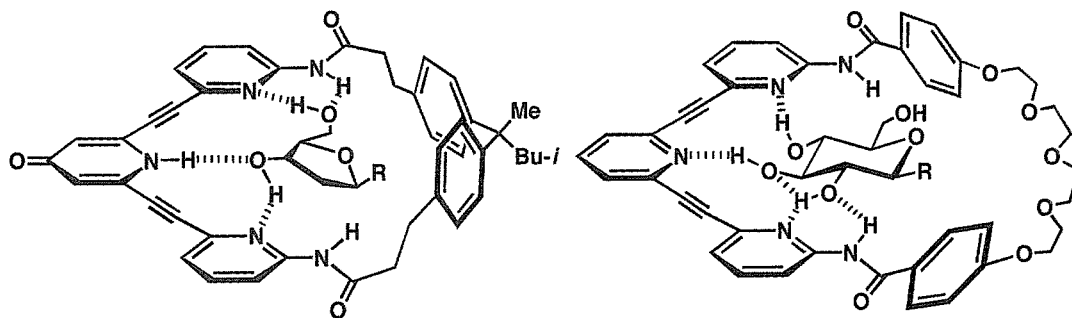


図4 デオキシリボース (左) とグルコース (右) を認識する環状分子

〔糖質と人工分子の間に働く水素結合は青い点線で示しています。〕

2.2 分子の中に疎水ポケットをつくる

生物の遺伝情報は、DNA 中の A (Adenine)、T (Thymine)、G (Guanine)、C (Cytosine) の四種類の分子 (核酸塩基) による文字で書き込まれています。A は必ず T と、G は必ず C と対をつくることにより、遺伝情報が勝手に変わることなく保存されているわけです。そしてその対をつくる相互作用は、水の中では本来働きにくい水素結合です。この矛盾した相互作用がなぜ可能になるのでしょうか? その理由は、核酸塩基の対が“だるま落とし”のように縦に積み重なり、その中に水分子を入れないようにしているためです (図5)。このような水を嫌う空間 (疎水ポケット) を、“水に溶ける”人工分子でつくることを目指し、“中身の抜けたサンドイッチ”分子を合成しました (図6)。

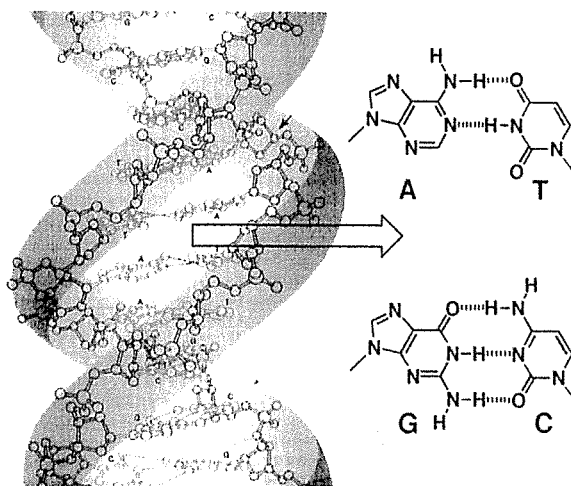


図5 DNA 二重らせん構造

〔らせんの水平面では、A と T、G と C の間に水素結合が形成され対をなしています。そしてその対が、垂直方向に“だるま落とし”のように積み重なることによって van der Waals 相互作用が働きます。〕

この“サンドイッチ”分子の疎水ポケットは、上下面が完全に外の水からシールドされた状態になっています。またそのポケットの幅は、平たい芳香族化合物が一層だけ入り込める狭さです。すなわち認識される分子との間で、疎水性相互作用と van der Waals 相互作用がきっちり働くよう、あらかじめ設計されたサンドイッチ構造です。実際この“サンドイッチ”分子は、いろいろな芳香族化合物や核酸塩基を水の中で強力に認識することがわかりました。

DNA やタンパク質などの生体分子は、水の中で疎水性のポケットを利用して分子を認識しています。このようなポケットをもつ水溶性の人工分子をつくることに成功しました。この成果は、DNA の構造を人工分子でまねることができたという、学問的な意味だけではありません。有害な芳香族化合物を汚染された水の中から除去することや、酵素に見られるような水の中での選択的な反応へ展開できるなど、多くの応用を期待させるものです。

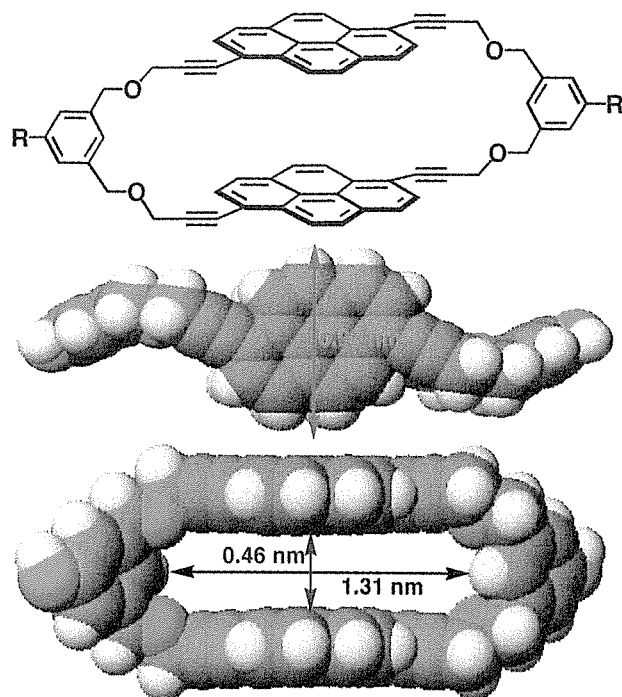


図6 “中身の抜けたサンドイッチ”分子の化学構造（上）と、上から見た（中）および横から見た（下）実際の分子

2.3 DNA の相互作用をまね、そして越える

図5で述べましたように、DNA 中の相互作用は、核酸塩基（A T G C）間での横の水素結合と、“だるま落とし”のような核酸塩基対の縦の積み重なりによる van der Waals 相互作用に大別することができます。このような縦と横の相互作用が同時に働く人工分子をつくることのできれば、DNA を人工分子で認識できるのではないかと考えました。

相互作用する二つの部位が、同時に、かつ単純明快に働くためには、それぞれの部位をつなぐ調整器（モジュレーター）ともいえる部分の選択が重要になります（図7）。

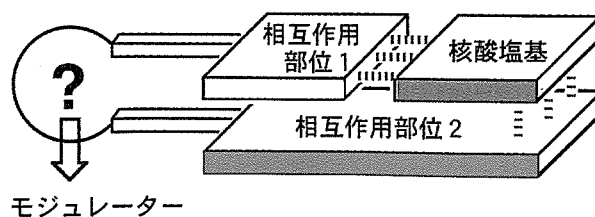


図7 モジュレーター役

我々はモジュレーター分子の候補として、フェロセンという金属を含む人工分子を選びました。フェロセンに着目しました理由は、上下の正五角形環（シクロペンタジエニル環）の距離が、DNA の縦の積み重なりの間隔にほぼ等しく、またその動きが、シクロペンタジエニル環の平行を保ったままでの回転に限られるためです。これにより、「相互作用する二つの部位を、認識する分子にぴったりと接近させ、しかも無駄な動きがない」という理想的なモジュレーターになるはず（図8）。

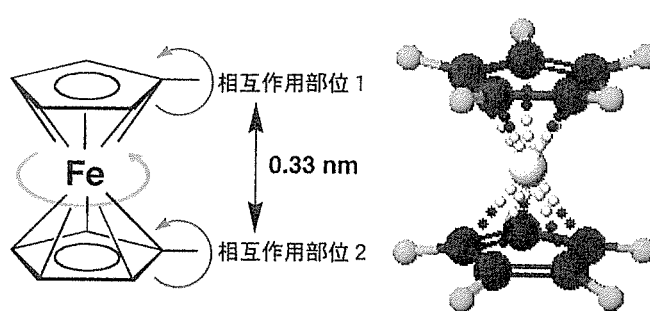


図8 モジュレーターとしてのフェロセンの化学構造（左）と実際の分子（右）

核酸塩基と水素結合ができる部位と、van der Waals 相互作用ができる部位を、それぞれ上下のシクロペンタジエニル環につないだ人工分子を合成しました。この人工分子は、二つの相互作用が同時に働き核酸塩基を認識することがわかりました（図9上）。さらに、水素結合部位を上下のシクロペンタジエニル環の一つずつつなぐことによって、小さな DNA を認識することにも成功しました（図9中）。核酸塩基のうち T を認識できる水素結合部位を二つもつ人工分子では、いろいろな DNA が混ざった中から T と T のつながった DNA を選択的に認識し、かつ分離することができました。これは天然の DNA でもできなかったことであり、ささやかながら、人工分子が「DNA の相互作用をまね、それを越えた」といえる事実であると思っています。

核酸塩基と水素結合ができる部位と、van der Waals 相互作用ができる部位を、それぞれ上下のシクロペンタジエニル環につないだ人工分子を合成しました。この人工分子は、二つの相互作用が同時に働き核酸塩基を認識することがわかりました（図9上）。さらに、水素結合部位を上下のシクロペンタジエニル環の一つずつつなぐことによって、小さな DNA を認識することにも成功しました（図9中）。核酸塩基のうち T を認識できる水素結合部位を二つもつ人工分子では、いろいろな DNA が混ざった中から T と T のつながった DNA を選択的に認識し、かつ分離することができました。これは天然の DNA でもできなかったことであり、ささやかながら、人工分子が「DNA の相互作用をまね、それを越えた」といえる事実であると思っています。

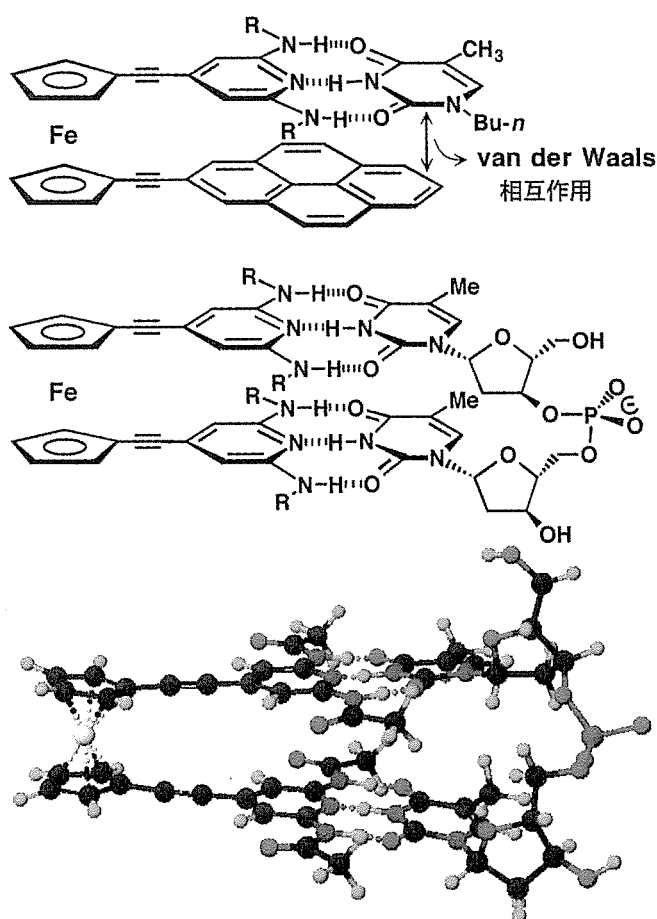


図9 水素結合と van der Waals 相互作用での核酸塩基の認識（上）、二つの水素結合部位による DNA の認識（中）と予想される分子構造（下）

3. 今後の展望

生体分子を認識できる人工分子の開発によって、生物に由来する分子と人工的に合成された分子の垣根は、ほんの少しですが低くなったと思います。もちろん生体分子を認識する人工分子を設計するには、生体分子と生体分子の相互作用から学ぶことは尽きません。しかしながら生命は、地球という与えられた環境の中で生まれたものです。遺伝子として DNA を使用したことも、酵素などの働く分子としてタンパク質を選んだのも地球上で生まれたことの必然でもあるわけです。限られた材料しか使えなかった“その場”での最高の分子を、なんの制約もない人工の分子が、たとえ部分的にでせよ越えることは不可能ではないはずです。

“我々を含めた生命の起源は分子間の相互作用にあり、
その構造は地球の環境下における必然という偶然である”

生体分子を用いることなく、石油化学の産物より出発し、生体における分子間の相互作用をまね、もし可能なら越えようとする研究の意味がそこにあると信じています。

4. 発表リスト

<論文>

- 1) Remarkably Strong, Uncharged Hydrogen-Bonding Interactions of Polypyridine-Macrocyclic Receptors for Deoxyribofuranosides
Inouye, M.; Takahashi, K.; Nakazumi, H.
J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 341-345.
- 2) Molecular Recognition Abilities of a New Class of Water-Soluble Cyclophanes Capable of Encompassing a Neutral Cavity
Inouye, M.; Fujimoto, K.; Furusyo, M.; Nakazumi, H.
J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 1452-1458.
- 3) Nucleobase Recognition by Artificial Receptors Possessing a Ferrocene Skeleton as a Novel Modular Unit for Hydrogen Bonding and Stacking Interactions
Inouye, M.; Hyodo, Y.; Nakazumi, H.
J. Org. Chem. **1999**, *64*, 2704-2710.
- 4) Glucopyranoside Recognition by Polypyridine-Macrocyclic Receptors Possessing

a Wide Cavity with a Flexible Linkage

Inouye, M.; Chiba, J.; Nakazumi, H.

J. Org. Chem. **1999**, *64*, 8170-8176.

- 5) Ferrocene-Modified Artificial Ditopic Nucleobase Receptors Capable of Serving Both Hydrogen-Bonding and π -Stacking Interactions

Inouye, M.; Itoh, M. S.; Nakazumi, H.

J. Org. Chem. in press.

- 6) Specific Binding and Separation of Dinucleotides by Synthetic Receptors

Inouye, M.; Takase, M.; Nakazumi, H.

submitted.

<解説・総説>

- 1) "Purposive" Molecular Design for Multifunctional Artificial Receptors

Inouye, M.

J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem. **1998**, *32*, 223-233.

- 2) 分子間相互作用場の合目的分子設計と構造美学

井上将彦

日本化学会生体機能関連化学部会 NEWS LETTER **1998**, *13*, 2-5.

<招待講演>

- 1) 人工レセプターの合目的分子設計：最近の研究を中心に

第12回生体機能関連化学シンポジウム, 1997, 9, 岩手.

- 2) 剛直性と柔軟性を適度に組み合わせた分子間相互作用場の構築

日本化学会第74春季年会, 1998, 3, 京都.

- 3) 水中での水素結合を目指した分子間相互作用場の設計と合成

第4回高精度分子設計研究会, 1998, 11, 大阪.

- 4) Molecular Recognition of Saccharides by Synthetic Polypyridine-Macrocyclic Receptors Possessing a Convergent Hydrogen Bonding Site

The 62nd Okazaki Conference, 1999, 1, Okazaki, Japan.

- 5) DNA の構造を手本とした人工レセプターの分子設計

日本化学会第77秋季年会, 1999, 9, 札幌.

<一般講演>

- 1) 大環状ポリピリジン骨格を有する人工グルコピラノシドレセプターの合成と特性
井上将彦; 千葉順哉; 中澄博行
第13回生体機能関連化学シンポジウム, 1998, 9, 愛媛.
- 2) 新規水溶性ピレノファンの分子設計と合成
井上将彦; 寺岡春菜; 中澄博行
第13回生体機能関連化学シンポジウム, 1998, 9, 愛媛.
- 3) Remarkably Efficient Hydrogen Bonding Interactions of Ferrocene-Modified
Ditopic Receptors for Thymine-Thymine Dinucleotides
Inouye, M.; Takase, M.; Nakazumi, H.
The 4th International Symposium on Functional Dyes, 1999, 5, Osaka, Japan.
- 4) フェロセンを連結モジュールとするジヌクレオチドレセプターの開発
井上将彦; 高瀬雅祥; 中澄博行
第14回生体機能関連化学シンポジウム, 1999, 9, 北海道.
- 5) 水溶性ピレノファンの新規合成法の確立とその分子認識能の評価
井上将彦; 寺岡春菜; 中澄博行
第14回生体機能関連化学シンポジウム, 1999, 9, 北海道.
- 6) Molecular Design and Synthesis of Ferrocene-Modified Bis(spiropyridopyran)s
as Artificial-Signaling Receptors for Oligonucleotides
Inouye, M.; Takase, M.; Nakazumi, H.
The 3rd International Symposium on Photochromism, 1999, 11, Fukuoka, Japan.