



柱型環状ホスト分子で切り拓く 生命科学・ナノ計測学

生越友樹 Tomoki OGOSHI

筆者は、分子内に空間をもち、その形状が正多角柱という環状ホスト分子「ピラー[n]アレーン」を開発し、これを基にしたホスト-ゲスト化学や超分子化学の研究を展開してきた。その中で、2017年に発足した金沢大学 WPI-NanoLSI に参画し、AFM を基盤とするナノ計測学や、がん生命科学を専門とする異分野の研究者と出会う機会を得た。これにより、異なる専門分野のエキスパートが、違った視点から互いの研究を議論し俯瞰することで、1+1 を超越した分野横断的な融合研究を展開している。

生命科学への展開

金沢大学 WPI-NanoLSI の発足を契機に、同じ大学でありながらも、これまでほとんど接点のなかった異分野の研究者と NanoLSI 会議・研究会で顔を合わせるようになった。その会議で偶然隣に座ったのが、がん進展制御研究所の平尾敦先生であった。先生に「どのような分子を認識・捕捉できれば、がん研究に役立ちますか」という質問をしたところ、いくつかのターゲット分子をご提案いただいた。正直、オンコメタボライト（がんの悪性化に関与する代謝産物）など、初めて聞く医学系の言語は難解であったが、ターゲット分子の「分子構造」は共通言語であり、容易に自分の化学に落とし込むことができた。筆者は分子内に空間を有し、その形状が正多角柱という環状分子「ピラー[n]アレーン」(図1)を基盤にしたホスト-ゲスト化学、超分子化学を展開している。提案いただいたターゲット分子の中で、1-メチルニコチンアミド (1-MNA) を標的とすれば、ピラー[n]アレーンの分子空間に捕捉できるのでは、と予測した。具体的には、1-MNA はカチオン性ピリジニウム塩骨格を有する。一方、ピラー[n]

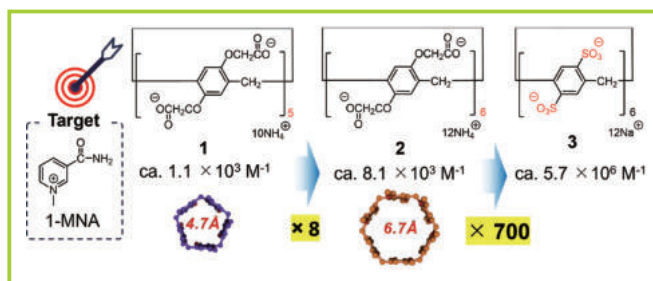


図1 1-MNA を捕捉するピラー[n]アレーンの分子設計

アレーンは上下面に様々な置換基を導入できるため、上下面にアニオン性基を導入すれば、カチオン性 1-MNA を捕捉できると推測した。実際に上下面にアニオン性のカルボキシレート基を導入したピラー[5]アレーン (1) を用い、1-MNA との錯体形成を調べたところ、約 $1.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ の会合定数で 1-MNA を捕捉できた。さらに 1-MNA の構造に注目すると、1-MNA はアミドを置換基として有しているため、その分子サイズがピラー[5]アレーンの空孔 (4.7 Å) にはやや大きいのでは、と予想した。そこで、より大きな分子空間を有するピラー[6]アレーン (2, 空孔: 6.7 Å) を用いたところ、会合定数は約 $8.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ と約 8 倍に向上することがわかった。予想どおり、空間サイズが 1-MNA に適合したためである。さらに、より強いアニオンであるスルホネート基を導入したピラー[6]アレーン (3) を用いたところ、会合定数は約 $5.7 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ と、さらに約 700 倍も向上することが明らかとなった。これは、アニオン性スルホネート基とカチオン性ピリジニウム基との間に強いイオン間相互作用が働いたためと考えられる。この 1-MNA の取り込みは

おごし・ともき

京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻教授、金沢大学ナノ生命科学研究所 特任教授〔経歴〕2005 年京都大学大学院工学研究科高分子化学専攻博士後期課程修了、博士 (工学)。同年大阪大学大学院理学研究科日本学術振興会特別研究員 (PD)、06 年金沢大学理工研究域物質化学系助手・助教、10 年同准教授、15 年同教授、17 年同大学ナノ生命科学研究所教授、19 年より現職。
E-mail: ogoshi@sbchem.kyoto-u.ac.jp



ピラー[n]アレーンの蛍光消光を用いて検知が可能で、迅速かつ高感度な 1-MNA の定量が可能となった（詳細は本号 p. 866（上野・平尾稿）参照¹⁾）。

ナノ計測学への展開

これまでに、上下面にカチオン性基を導入したピラー[n]アレーン（図 2a）溶液に、アニオン性表面を有する基板を浸し、カチオン性ピラー[n]アレーンの柱構造が基板表面の縦方向に垂直に立った集積構造を形成させることに成功した²⁾。しかし、五角形（ピラー[5]アレーン（4））、六角形（ピラー[6]アレーン（5））が、基板上で横方向にどのように分子集積しているかは未解明であった。そこで高解像度 AFM を専門とする浅川雅先生、福岡剛士先生に、基板表面での五角形、六角形の集積構造を観察していただいた。その結果、基板表面上で五角形と六角形は異なる周期構造を形成していた。さらに予想外な結果として、六角形ではその周期性が低い一方で、五角形では六角形のボイドを形成しながら、高い周期性を有することを見いだした。直観的には、隙間のない敷き詰めが可能な六角形の方が周期性の高い構造になると予測される。この予想外な結果は、モンテカルロシミュレーション（近畿大学・堂寺知成先生との共同研究）により説明するこ

とができた（図 2b）。基板上にピラー[n]アレーンが吸着すると、ピラー[n]アレーン同士間では π - π 相互作用による引力に加え、吸着サイトとは逆面のカチオン同士の斥力が同時に働く。六角形の場合はこの斥力によりドメインの成長が乱されるのに対し、五角形では、分子間に適度な空間が生じ斥力をうまく逃がし、規則的なパターン形成が可能になることが示された³⁾。

NanoLSI 研究会で、上述のカチオン性ピラー[n]アレーンの基板上配列についての研究を発表した。発表後、高速 AFM を専門とする柴田幹大先生から、「このカチオン性ピラー[n]アレーン基板は、アニオン性分子の運動性を高速 AFM で観測するのに有用ではないか」と提案いただいた。AFM 測定では、基板上に存在する分子の挙動を観察するため、どのような基板を用いるかが非常に重要である。カチオン性分子にはアニオン表面のマイカ基板、疎水性分子には疎水表面の HOPG 基板が用いられている。一方アニオン性分子には、これまでシランカップリング剤により表面にアミノ基を導入した基板が使われてきたが、アニオン性分子が基板表面に強く吸着してしまい、その運動が制限されてしまうという問題があった（図 2c）。そこで柴田先生と、カチオン性ピラー[n]アレーン基板を用い、アニオン性分子の運動性を評価した。その結果、アニオン性分子は基板上で固定化されながらも、従来の運動性を有し、高速 AFM によりその運動を可視化できた。ピラー[n]アレーンが柱骨格のため、アニオン性分子と基板表面の間に適度なフリースペースが生じ、分子の運動性が損なわれなかったためと考えられる（図 2d）⁴⁾。

WPI-NanoLSI の発足により、学内ででありながら、異なる専門分野のエキスパートと出会うことができ、想像もつかなかった学際的な融合研究を展開することができた。このときの最大の課題は、分野により用いる言語が異なることであったが、「分子構造」という共通言語によりそのギャップを埋めることができた。いかにギャップを埋めていくか、これこそ異分野研究者による融合研究の醍醐味であり、言語の壁を越えたその先に、これまで誰も見たことのない新しい化学の世界が広がっていると確信している。

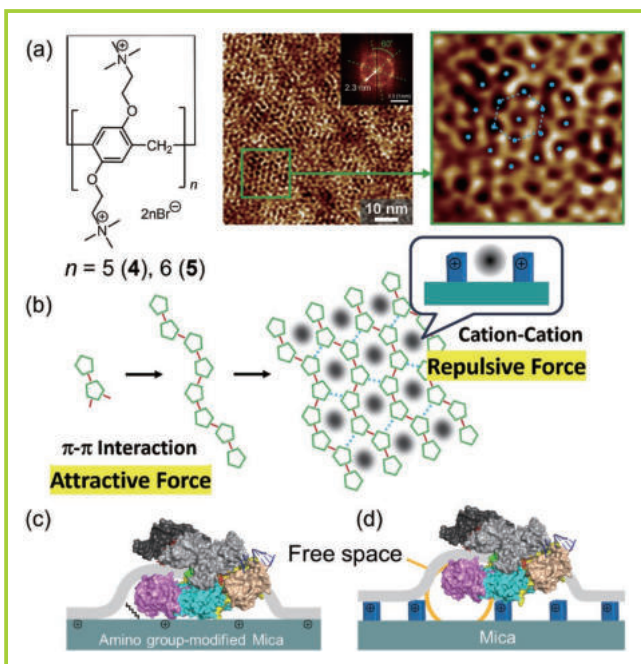


図 2 (a) 高解像度 AFM 測定による五角形カチオン性ピラー[5]アレーンの基板表面での集積構造と (b) 引力と斥力のバランスによる長周期構造の集積メカニズム。(c) アミノ基および (d) カチオン性ピラー[n]アレーン修飾基板上でのアニオン性分子の吸着構造

1) M. Ueno et al., *Commun. Chem.* **2020**, 3, 183.

2) T. Ogoshi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10962.

3) T. Ogoshi et al., *Commun. Chem.* **2018**, 1, 92.

4) S. Tsujioka et al., *Sci. Adv.* **2023**, 9, ead1069.