

## 審査結果の要旨

論文提出者氏名 石田 康博

天然タンパクの示す基質捕捉・物質変換・自己組織化を、非天然の系で実現することは、科学の永年の目標の一つである。その高い選択性と効率の鍵を握るのは、複数の非共有結合性相互作用点の適切な配置であり、合成化学的な手法でこれを目指すアプローチが、これまでに精力的に研究されている。本論文では、相互作用点の配置がよく分かっているタンパク質・合成ペプチドを土台に、基質捕捉・物質変換・自己組織化において特異な機能を示す一連の分子の開拓を行っている。

分子認識・物質変換に適したポリペプチドとして、ヘムタンパクからヘムを除くことによって得られる「アポタンパク」に注目している。アポタンパクは、空間特異的に配置された複数の官能基が協同的に働くことにより、ヘムの配向を特定の方向に規定している。タンパクが、ヘムを除去した後でも類似のコンフォメーションを保つことができる場合は、ヘムが入っていた空孔は、まさにヘムを鑄型とする三次元的反応場として利用できる可能性がある。このような対称性の低い空間は合成分子では構築することが難しい。このような観点から、本論文では、(1) 構造が明確（4  $\alpha$  ヘリックスバンドル構造）で熱安定性が高いアポシトクロム  $b_{562}$ 、(2) 最も手に入りやすいアポタンパクの一つであるアポミオグロビンを用いている。

これとは別に、自発的に構造を作る系のコンポーネントとして、環状ジペプチドを選んでいる。環状ジペプチドは、アミド部位が水素結合を介して一次元テープ状に会合しやすいという特徴を有する。また、古くから単量体自身の構造に関する研究が行われており、一定のコンフォメーションを取ることが知られている。単量体の分子設計が容易、かつ会合様式が一義的であるという特徴は、結合点の配置をチューニングし、それを会合体の構造に反映させるのに適した性質と言える。ここでは、環状ジペプチドをリンカーで連結することにより、環状ジペプチド二量体を合成し、その自己集合における組織化を検討している。

General Introduction では、基質捕捉・物質変換・自己組織化能をもつ過去の研究例を、エンド（＝内向きの）認識、エキソ（＝外向きの）認識に大別してまとめ、本研究の背景と意義について述べている。

第一章では、アポシトクロム  $b_{562}$  の宿主分子としての機能を検討している。元来この空孔には、ポルフィリン鉄錯体を取り込まれていたことを考慮し、ポルフィリン金属錯体との複合化（再構成反応）を調べたところ、アポシトクロム  $b_{562}$  はゲストの構造を高度に認識し、不斉なストラップポルフィリン亜鉛錯体の捕捉において高い不斉選択性を示すことが明らかとなっている。不斉選択能は極めて高く、ワンポッドの処理により光学的にはほぼ純粋な片方の異性体を単離することも可能であり、宿主分子としてのアポシトクロム  $b_{562}$  の高いポテンシャルが示されている。

第二章では、アポシトクロム  $b_{562}$  の空孔が疎水性の基質（ポルフィリン）と金属イオンを同時に取り込む可能性があることに着目し、アポシトクロム  $b_{562}$  を触媒とするポルフィリンへの金属イオン挿入反応を検討している。その結果、この空孔内ではポルフィリンへの金属挿入反応が著しく加速されることが示されている。速度論的な検討により、アポシトクロム  $b_{562}$  の空孔が「本来の鑄型の構造を記憶」していることが、反応の加速に関しても、基質の選択性においても鍵となっていることが明らかになっている。これはアポタンパクの鑄型触媒作用を実現したはじめての例である。さらに、第一章で示されたアポシトクロム  $b_{562}$  の不斉認識能が、この触媒作用においても生かされ、アポシトクロム  $b_{562}$  存在下では、キラルポルフィリンへの不斉選択的な金属イオン挿入が実現されている。

第三章では、この概念をより一般的な物質変換反応へと展開している。アポタンパクの空孔にイミダゾール残基が存在することに着目し、アミノ酸エステルの加水分解反応を検討したところ、アポミオグロビンが反応を著しく加速し、さらにその際、高い不斉選択性を発現することを見出している。この反応は、アミノ酸エステルの速度論的光学分割に応用可能であり、フェニルアラニンエステルの加水分解においてほぼ完全な光学分割が達成された例が示されている。また、速度論的な解析により、高い不斉選択性の起源が明らかにされている。

第四章では、環状ジペプチドを二量化することにより、水素結合点の配置を高度に制御した自己組織化分子を設計・合成している。一分子あたり、8個の水素結合点を有し、これが適切に配置されている結果、この分子は希薄な溶液中においても一次元テープ状の会合体（超分子ポリマー）を形成する。さらに、この超分子ポリマーの連結部位において、水素結合点がキラルな配向をとっていることに注目し、ラセミ体の自己組織化について検討している。その結果、自然分晶と類似の現象が、均一系の超分子重合においても起こることが明らかとなり、超分子ポリマーの新たな展開が提示されている。

第五章では、第四章で明らかとなった、環状ジペプチド二量体の自己組織化における自己・非自己の認識を、メゾスケールの構造体形成に応用することを検討している。環状ジペプチド二量体骨格を有しながら、らせん状繊維を形成するユニット、平面テープ状繊維を形成するユニットの二種類を設計・合成している。これらを混合して会合体形成を行った場合、共結晶性繊維が形成される場合と、らせん・テープ状繊維に分離する場合の二通りが考えられるが、ここでは、第四章で明らかになったホモキラル・ヘテロキラル認識のルールを利用した、会合体の構造制御が実現されている。

以上のように、本論文は、エンド認識とエキソ認識において、それぞれヘムタンパクのアポタンパク、環状ジペプチドが有効なレセプターであることを示している。これらの物質の新たな可能性を示すと同時に、制限されたコンフォメーションをとる分子を土台にレセプターを開発していくアプローチの重用性を示し、今後の研究に貴重な知見を提供している。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。