

## 論文の内容の要旨

論文題目 Bioinspired Molecular Design of Functional Dendrimers  
(生体関連機能を有するデンドリマーの分子設計)

氏名 張 祐銅

【緒言】規則正しい枝分かれ構造を有する樹木状高分子デンドリマーは、分子量分布を持たない点や 3 次元構造が予測できる点など天然のタンパクの持つ特徴にもっとも近接した人工の高分子である。このような点から従来の直鎖状の高分子には期待できなかった、様々な機能が発見されており、近年、デンドリマーを用いて生体内のタンパクなどが持っている高度な機能を人工的に発現させようとする研究が数多く報告されている。本研究では、生体分子が持つ高度な機能をデンドリマーを用いて実現させることを目標にデンドリマー分子を設計し、その機能を評価した。具体的には、自己組織性デンドリマーの分子設計及び、人工光合成アンテナ系の構築について検討した。

### 【実験・結果・考察】

#### 1. 自己組織性デンドリマーの分子設計

天然の生体組織の殆どは自己組織化過程を通して自発的に作られる。その自発的組織化の原動力になる水素結合、疎水相互作用、配位結合などの弱い相互作用を分子内の任意の場所に組み込むことにより、人工系でも様々な分子集合体を構築することが可能である。このような手法をナノメートルの大きさを有するデンドリマーに適用することはデンドリマーが持っている機能をさらに開拓できる可能性が高い。これは天然の高分子においての自己組織化のよいモデルになると考えられる。本研究では水素結合可能な部位をデンドリマーの中心に導入し、その自己組織化挙動について検討した。

##### 1.1. コアにジペプチドを有するデンドリマーの自己組織化

コアに水素結合ユニットとしてジペプチドを導入したデンドリマーを合成し、その自己組織化について検討を行ったところ、デンドリマー**3, 4**は極めて薄い濃度でもある種の有機溶媒のゲル化を引き起こすことが分かった。一方、サイズの小さい**1, 2**やコアのジペプチドユニットのカルボン酸をメチルエステルの形で保護したものの**3a**、Boc基を脱保護したものなどは、全くゲルを形成しなかった。これらの事実はゲル形成においてデンドリマー組織同士の van der Waals force や C 末端のカルボン酸、N 末端の Boc 基が非常に重要な役割を果たしていることを示唆している。ゲル形成のメカニズムを検討する為、積極的に水素結合を切断する溶媒である DMSO やアミド結合と強く相互作用する LiCl の添加実験を行った結果、ゲルが速やかに溶けることが分かった。さらに、FT-IR

の測定の結果、アミノ酸残基の N-H 基が  $3320\text{ cm}^{-1}$ , C=O 基が  $1650\text{ cm}^{-1}$  に伸縮振動バンドを見せることからゲルの形成の際に水素結合によるネットワークができることを確認した。乾燥したゲルの FE-SEM 測定の結果、ミクロンスケールの繊維状の構造が存在し、その繊維状の構造はさらに直径約  $20\text{ nm}$  の微細な繊維が絡み合っている階層的な高次構造を有することが分かった。

ゲルの円二色性スペクトル測定を行ったところ、ジペプチドコアユニットに由来する CD バンド以外に、不斉のないデンドロンユニットからも強い CD バンドが観測された。この結果に対し、ゲルを形成しない溶媒であるジオキササン中やゲル形成ができないくらい薄い状態の溶液では、このような傾向は全く観測されなかった。このことから、自己組織化によって繊維構造が形成される際にデンドロン部分もらせん状に配列していると考えられる。また、形成された繊維構造の安定性を測る為、乾燥したゲルやゲルを形成しないものの、FT-IR で水素結合の存在が確認された固体状態の **2** の DSC 測定を行ったところ、それぞれ一定の温度での相転移があることが分かった。これらの DSC での変化を VT-IR を用いて追跡した結果、各デンドリマーの相転移温度において、水素結合由来のバンドが、薄い溶液状態で見られる水素結合していないバンドへと変化して行くことが分かった。さらに、その相転移は世代が高いほど高い温度で現れることから、サイズの大きなデンドリマー組織がコア同士の水素結合を安定化していると考えられる。

### 1.2. ゲル化におけるデンドリマーの影響

コアのジペプチドに対してデンドリマーの導入される位置をそれぞれ N 末端や C 末端へと変化させたものを合成し、ゲル化能力を調べた。ジペプチドの側鎖にデンドロンが導入された場合、N 末端が Boc で C 末端がフリーのカルボン酸であるデンドリマーのみがゲル化を起こしたのに対し、N 末端にデンドロンが導入されたデンドリマーは C 末端がフリーのカルボン酸でもメチルエステルであってもゲル化することが分かった。一方、C 末端にデンドロンが導入された場合はゲルを形成する能力がなかった。デンドリマーの表面をメトキシ基に変化させたデンドリマーを合成したが、コアやデンドロン組織が同じ構造であるにも関わらず、ゲル化能力を失ってしまった。デンドロンの構造がゲル化に極めて重要であることが分かる。IR の測定の結果から N 末端にデンドロンを有する化合物は同様に N-H 基が  $3295\text{ cm}^{-1}$ , C=O 基が  $1660, 1635\text{ cm}^{-1}$  に伸縮振動バンドを与え、いずれもコアユニットが *syn-parallel*  $\beta$  sheet 構造をとると考えられる。この値は側鎖にデンドロンを持つ **3** とはかなり異なる結果で、**3** は *anti-parallel*  $\beta$  sheet 構造を取ると考えられる。これらの実験の結果をまとめると、すべてのゲルにおいてデンドロンの向きはペプチドシートに対して、同じ方向を向いていることが分かる。すなわち、デンドロン部分の相互作用はゲル化において極めて重要なものである。

### 1.3. 大環状構造を有するデンドリマーの自己組織化

垂直な水素結合形成が知られているシクロヘキサンの誘導体を中心に導入したデン

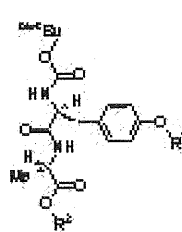
ドリマーを合成した。合成された dendroliマーは有機溶媒中で高い溶解性を示すが、 $^1\text{H}$  NMR 測定の結果からはすべてのピークがブロードになり同定が不可能であった。この dendroliマーの溶液にトリフルオロ酢酸を 1 滴加えるとピークはシャープになった。溶液の IR 測定の結果では溶液中でも N-H や C=O のピークは水素結合をしていることが確認できた。GPC 分析の結果、 dendroliマーは非常に高い分子量の会合体を形成していることが分かった。また、動的光散乱で粒径約 120 nm の粒子を形成していることが確認できた。これらの結果から、この dendroliマーは超分子ポリマーを形成していると考えられる。このことは AFM による観察からも支持され、集積体は太さ約 6 nm の繊維状の会合体であることが分かった。

## 2. 人工光合成アンテナ分子としての dendroliマー

天然の光捕集アンテナでは色素分子が高い規則性を持って車輪状に配列しており、その車輪の内部や車輪間を高速にエネルギーが伝達され、反応中心へと効率よく伝えていく。このような天然の光捕集アンテナの系をモデルとし、ポルフィリンを骨格とする dendroliマーを合成した。この dendroliマーは、中心にエネルギーアクセプターとしてフリーベースポルフィリンを、その周辺にエネルギードナーとして亜鉛ポルフィリンを有しており、定常光測定において亜鉛ポルフィリンを励起すると中心へエネルギー移動が起こり、フリーベースポルフィリンから強い発光が観察される。合成された dendroliマーのエネルギー移動効率をそれぞれ亜鉛ポルフィリンの発光の消光から計算した結果、第 1 世代の **5, 7** はそれぞれ 94, 92% で、第 2 世代の **6, 8** はそれぞれ 88, 80% であった。車輪状のモデルと非車輪状の dendroliマーを比較した場合、大きな差ではないが、車輪状の dendroliマーが有利である可能性が示唆された。 dendroliマーの時間分解蛍光測定では車輪状のモデルと非車輪状のモデルの差がより明確で、長い寿命を持つ成分の割合が車輪状の dendroliマーでは極めて少なくなるこことが分かった。このことはエネルギードナーである亜鉛ポルフィリン同士でのエネルギー伝達を強く示唆するものである。一般に、偏光が照射された時、色素が単独の場合は分子の回転を無視すると発光においても同じ方向の振動を有する偏光を放出する。しかし、色素間のエネルギー伝達が存在する系ではその偏光がエネルギーの伝達により解消される結果になる。実際に、分子運動による回転緩和を無視できる短いタイムスケールのフェムト秒蛍光減衰における異方性測定の結果、非車輪状の dendroliマーでは全く観察されなかった量子ビートが車輪状の dendroliマーでは観察された。この現象はサイズの大きな dendroliマーに対してより明確に現れた。この量子ビートの現象は、2 枚のポルフィリンがペアを組み局在励起子の往復運動が起こることにより、蛍光の偏光が解消と回復を繰り返すことに対応している。つまり、車輪状モデルの dendroliマーが高い秩序配列を持つことにより、各色素間の相互作用が大きく、エネルギーの散逸を小さくしているといえる。このような dendroliマーの量子ビートはこれまでに報告されてきた数多くのポルフィリンを有する光捕集アンテナマルチポルフィリンアレイにおいて観察されたことのない現象で

あり、今回合成されたデンドリマーは自然界の光捕集アンテナに最も近いモデルであると結論される。

**【まとめ】**自己組織性機能を有するデンドリマーを用い、有機ゲルや超分子ポリマーを構築することができた。また、光捕集機能を有するデンドリマー分子がこれまでに観測させたことのない量子ビートの現象を示し、天然の系に最も近い人工光合成モデルを設計することに成功した。



- 1: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H
- 2: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H
- 3: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H
- 3a: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = Me
- 4: R<sup>1</sup> = Et, R<sup>2</sup> = H

