

論文の内容の要旨

論文題目 次元構造制御された水素結合性超分子材料に関する研究

氏名 澤山 淳

I. 緒言

分子間相互作用によって分子やユニットが組織化された構造を持つ超分子材料は、分子機能をはるかに超えた組織構造由来の機能を有することが期待される。また、ロバストな共有結合に比べ、結合の自由度が高い分子間相互作用を用いることで、次元性の高い複雑な組織構造形成が可能となる。組織構造形成には種々の分子間相互作用が用いられるが、本研究で用いた水素結合は比較的強い分子間相互作用であり、方向性、可逆性を有し、多重化により精密な構造制御が可能のため、超分子材料構築の重要な相互作用の一つである。

二次元の組織構造の例としては脂質などの両親媒性分子が形成する二分子膜があり、水中においては内水相を取り囲んだベシクル構造となる。特に、 μm サイズのベシクル(GV)は、ドラッグデリバリーや人工細胞などへの応用が期待されているが、脂質が形成するGVは、内水相や形状保持に関する安定性が不足している。

核酸塩基はDNAやRNAを形成する多重水素結合能を有する分子であり、多様な水素結合パターンを形成する。本研究ではベシクルの安定化に、核酸塩基の形成する二次元の水素結合ネットワークを用い、高い安定性を持つ新規なGVの作製を目指した。ただ、凝縮相で水素結合支配の組織構造を構築するためには、高い凝集密度という分子の形状が大きな支配因子となる条件との整合性が重要であり、分子設計に基づいて超分子組織構造を設計する上での大きな課題となっている。本研究で選択したアルキルシリル化デオキシグアノシン誘導体は、屈曲性に富むアルキルシリル部位を有した側鎖により上記の整合性を満たし、水素結合支配の組織構造の作製が可能となる。例えば、適切なかさ高さの側鎖を持つ**1a**は、グアニン部位の二次元水素結合ネットワークに基づくシート状組織構造を形成する(Fig. 1)。さらに水素結合ネットワークを上下から挟み込むアルキルシリル部位末端の官能基によりシート状構造の表面特性を調整することができるため、分子設計に基づく超分子ゲルやフィルムの作製が可能となっている。しかし、水素結合は水のような極性の高い溶媒中では有効に働かず、組織構造の形成は困難であり、これまで水中で水素結合性の組織構造を安定に形成させた例はほとんど報告されていない。本研究では水中における水素結合支配の超分子材料構築法を提案し、得られた水素結合性の超分子ベシクルの性質、構造を明らかにするとともに、水素結合を有効に用いた超分子材料の新たな展開を目指した。

II. 水中における水素結合性超分子ベシクルの設計と作製

水中で安定に水素結合性のシート状構造を形成させるための設計要素として、グアニンの二次元水素結合ネットワークを乱さない側鎖の屈曲性とかさ高さの調整、水中において安定に分散するためのシート状構造表面の親水性の向上、および非極性な部位による水素結合ネットワークの保護効果の向上に焦点を絞り、分子設計および合成を行った。**2a** は水素結合性シート状構造の形成能は示したが、オキシエチレン鎖が短く親水性が不足しているため、水中に分散しなかった。オキシエチレン鎖を伸長した **2b**, **2c** ではフィルムは形成せず、これは保護効果がアルキル鎖では不十分なため、オキシエチレン鎖が二次元水素結合ネットワークの形成を阻害したと考えられる。保護部位としてフェニル基を導入した化合物 **3a**, **3b** では安定な自立性の超分子フィルムを形成した。X線回折測定では **3a**, **3b** それぞれ 2.32 nm, 2.32 nm に積層間隔にあたるピークが、IR 測定からはグアニン間の水素結合形成が確認された。したがって、**3a**, **3b** がキャストフィルム中でグアニンの水素結合ネットワークに基づく、シート状構造形成能を有することを示した。

水中でのシート状構造形成能を評価するため、薄膜法を用いベシクルの作製を行った。試験管表面に **3b** の薄膜を調整し、超音波照射、80°C の条件下で水中に分散させることで、GV の調整に成功した。ベシクル内部に蛍光プローブ(EosinY)の内包が観察されたことより、内水相を有したベシクル構造の形成が確認された。以上より、水中においてもシート状構造による水素結合性ベシクルが形成していると考えられ、分子設計指針の有効性を明らかにした。

III. 水素結合に基づく巨大多層膜ベシクル(GMV)の構造と特性

一定濃度範囲内の **3a**/ THF 溶液を純水中に注入することで、簡便かつ再現性よく高濃度なベシクル溶液調整が可能となることを見だし、大部分が平均粒径 1.2 μm 程度の GV であることを確認した。GV の調整時に用いた THF 溶液の IR スペクトルを詳細に検討した結果、グアニン部位が予め THF 溶液中で適度な二次元水素結合性組織構造を形成していることが、注入法で GV を作製するための必要な条件であることを明らかにした。

また凍結解凍により得られたベシクル膜は、フィルム中での二次元水素結合ネットワーク形成時と同様な IR パターンを示すことから、ベシクル膜がグアニンの二次元水素結合ネットワークに基づき形成されていることを確認した。さらに、ベシクル膜をシリコン基板上にキャストした AFM 観察から、凍結前のベシクルの 1/20 程度に減少し高さ 30 ~ 40 nm 程度のかなり扁平な構造体となっていることが判明した。この厚さを上下二枚分の膜の厚さと仮定することにより、ベシクル膜の厚さが 15 ~ 20 nm 程度でシート状構造体 6 ~ 9 層からなる多層膜であることを示した。また直径と膜厚の関係からベシクルの内水相の割合は約 84%程度となり、十分に大きな内水相有したベシクル構造を持つことを明らかにした。

次に、この水素結合性超分子ベシクルが高い安定性を有することを以下の検討で明らかにした。ベシクル溶液は 30 日静置しても、ベシクルの形状、溶液中の個数に変化が見られ

ず、30日後も内水相に内包した蛍光プローブを保持していた。また、100℃で3時間乾留を行っても、溶液中のベシクルの形状、個数にほとんど変化が見られず、外水相のpHを4, 10にしてもほとんど変化が認められなかった。また、このベシクルは乾燥状態でも内水相を保持した状態で安定に存在し、真空下で12時間静置しても形状に変化が見られず、ベシクル膜が優れた内水相保持能を示した。さらに、AFM観察で探針による負荷を増大させて走査しても、ベシクルは壊れることなく走査方向に傾いて観察された。これらの結果は、二次元水素結合ネットワークに基づく膜を有するベシクルが、従来の脂質リポソームなどと比べて、高い分散安定性、形状保持能および、内水相の保持能を有することを示すものであり、水素結合性超分子ベシクルが安定性に優れた新しいタイプのベシクルであることを実証した。

IV. 水素結合に基づく巨大単層膜ベシクル(GUV)の形成

ノニオン界面活性剤のテトラエチレングリコールドデシルエーテル(TEGDE)を**3a**と等量THF溶液に予め添加し水中に注入することで、GUVの形成を見いだした。GUVの直径は約1.7 μm程度であり、ベシクル膜のIRはグアニンの二次元水素結合ネットワークの形成を示しており、水中にいても水素結合ネットワークが形成されていることが確認された。また、AFM観察からも膜厚が高さ2.5nmであることが示され、ベシクルがGUVであることを確認した。続いて、GUVの形成について、NMRよりTEGDEの膜中への取込がほとんど認められず、また、IR測定から**3a**の水素結合パターンに影響を与えていないことが判明した。この結果からTEGDEがベシクル調整時にシート状構造の積層を抑制するためにGMVではなく、GUVが形成されたものであると結論づけた。また、このGUVはTEGDE非存在下ではベシクル間での融合がほとんど観察されないが、TEGDEの添加を引き金としベシクル間での融合が観察された。このGUVは水素結合の可逆性に基づいた動的性質を有したベシクルであり、マイクロカプセルとして応用が可能であると考えられる。

V. 総括

本研究では、水中で水素結合による次元制御された構造体を形成させ、新たな水素結合性超分子材料の構築を目的とした。水素結合部位を屈曲性のある非極性な部位で保護するとい[う分子設計指針を提案し、その設計指針に基づき設計されたアルキルシリル化デオキシグアノシン誘導体**3a**, **3b**は水中でグアニンの二次元水素結合ネットワークに基づくシート状構造の膜を持つ、GMVを形成した。このベシクルは水中のみならず、乾燥状態でも高い形状および内水相の保持能を有した新しいタイプのGMVであることを示した。また、調整時のノニオン界面活性剤添加によりGUVが形成した。GUVはGMVに比べより水素結合性質を反映すると考えられ、融合という動的応答性を有したベシクルである。以上本研究より、水中における水素結合性超分子材料の可能性を大きく広げることが期待される。