

## 論文の内容の要旨

論文題目            集合体界面を利用した自己生成反応促進と  
                         集合体内部を利用した自己生成反応制御

氏名   高橋   宏

ここ 20 年の間に超分子科学と呼称される分野に関心が集まり、クラウンエーテルに代表される環状ポリエーテル、クリプタンドのようなカプセル分子、さらに籠状のクラスター分子を用いたホストゲストの化学が発展した。ナノカプセルを用いた化学反応の制御機構では、共有結合により形成された剛直なカプセルに、基質分子が特異的に取り込まれ、制御を受けた空間を利用することで、化学反応の反応性や選択性が高まる。これに対し、分子集合体の反応性や、集合体、会合体を含む分子システムの反応特性といったものは、未開拓な領域が多い。例えば、分子集合体であるベシクルやミセルも、化学反応に対して興味深い影響を与えると考えられる。ベシクルのような両親媒性分子からなる分子集合体は、表面の電荷、二重膜の流動性を利用し、ベシクル表面、ベシクル内水相や二重膜内を反応場とすることで、均一溶液反応とは異なる予想外の化学反応系を構築できると期待される。筆者は、このような両親媒性分子集合体を利用した、集合体構成成分の生成反応系の構築を目指してきた。本論文では、両親媒性分子集合体が、集合体の構成成分を作り出す化学反応に与える影響を追跡し、その化学的な意義と、反応が作り出すマクロなダイナミクスの意義について論じたい。

## ベシクル表面プロトンを利用した、膜分子の自触媒的生成反応

自触媒反応とは、化学反応の生成物が、自身を作り出す反応を触媒する反応系である。第二章では、両親媒性分子の自己集合体であるベシクルからなる自触媒反応系の構築を目指した。さらに、そのような反応系におけるベシクル表面の役割について議論している。

筆者が構築した化学反応系は、水中に分散させたベシクル膜分子前駆体( $V^*$ )から、ベシクル構成成分である膜分子( $V$ )を作り出す反応系である(図 1, 左)。この反応系では、生成した  $V$  が自発的に水中でベシクルを形成する。このベシクルが、自身の構成成分である膜分子の生成にどのような影響を与えるかを検討した。紫外可視吸光度計を用いて  $V^*$  の加水分解に伴う  $V$  の生成を追跡した結果、 $V$  の生成は、シグモイド様の生成曲線を描いた。このことは、 $V$ -ベシクル非存在下では反応が遅いのに対して、ベシクルが形成されると反応が速くなることを示している(図 1, 右)。さらに、 $V^*$  の加水分解の初期  $V$  濃度依存性の実験から、 $V$  の初期濃度が大きいほど、 $V^*$  の加水分解が速く進むことがわかった。これらの結果から、第二章で構築したベシクル反応系は、 $V$ -ベシクルが触媒となる自触媒反応系であることがわかった。

また、 $V$ -ベシクル触媒能の機構を解明するための実験を行った。様々な pH のリン酸緩衝液中で形成させたベシクル分散媒中の  $V^*$  の加水分解追

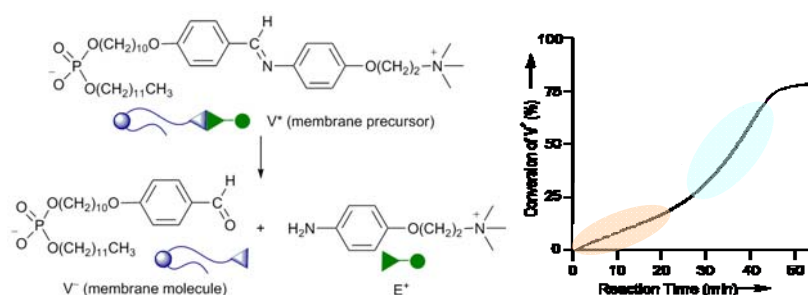


図1: 膜分子前駆体 $V^*$ の加水分解に伴う膜分子 $V$ の生成

跡、および  $V$ -ベシクルの  $\zeta$ -ポテンシャル測定から、第二章で構築した化学反応系では、リン酸緩衝液中でアニオン性ベシクル表面の対イオンが、カリウムイオンからプロトンに置き換わることで、ベシクル表面のプロトン局所濃度が高くなることが分かった。そして、ベシクル表面のプロトンが、ベシクル分散媒に添加された  $V^*$  から膜分子  $V$  を生成する反応を加速することを見出した。

## ベシクル膜の自触媒的生成とベシクル自己生産系との関係

ベシクル表面での膜分子前駆体の加水分解で生成した膜分子は、元ベシクルに取り込まれる。膜分子の取り込みにより、元ベシクル外膜が肥大し分裂する。その結果、反応系内のベシクル数が増える。このような現象は、ベシクルの自己生産系と呼ばれており、細胞膜の分裂モデルとしても興味深い。第三章では、顕微鏡及びフローサイトメータを用い、筆者が第二章で構築したベシクル膜自触媒的生成系におけるベシクルの形態変化の観測を行い、ベシクル自己生産系との関係について議論した。

位相差及び蛍光顕微鏡で、 $V^*$  の加水分解に伴う  $V$ -ベシクル数の変化を観察したところ、反応前後でベシクルの数が増えていることがわかった。次に、反応に伴う個々のベシクル

の形態変化を位相差顕微鏡で観察した結果、 $V^-$ ベシクルは **peeling** 的なダイナミクスでその数を増やすことが分かった。さらに、フローサイトメータを用いて、ベシクル膜内に取り込ませた蛍光分子(ローダミン誘導体)の強度に関するヒストグラムの時間変化を追跡した(図 2, 左)。その結果、時間経過に伴い、個々のベシクルの蛍光強度を示すヒストグラムが小さい方向へシフトすると共にその分散が広がった。これは、元ベシクルから新たに形成されたベシクルへの蛍光分子の流れ込みが起こったことを示している。これらの実験から、新たなベシクルが元ベシクルから生まれたことが明確になった。即ち、本研究で構築したベシクル反応系には、a.アニオン性  $V^-$ ベシクル表面での  $V^*$ の加水分解→b.膜分子  $V^-$ 生成→c.元ベシクルへの取り込み→d.ベシクルが増える→aに戻る、という化学反応のサイクルが存在することになる。これは、本反応系が、ベシクル自己生産系と密接な関係のある **auto-poietic** な概念で説明できる化学反応系であることを示している。

さらに、フローサイトメータを用いた測定から、 $V^*$ 投入直後のベシクルの大きさの分布と、 $V^*$ 投入 120 分後のベシクルの大きさの分布が変わらないことを見出した(図 2, 右)。これは、ベシクル増殖系において、元ベシクルの曲率

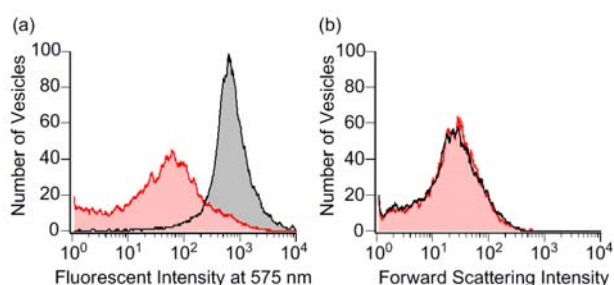


図2; フローサイトメータを用いたベシクルの蛍光及び大きさの変化の測定

が、新たに形成されたベシクルに影響を与えた場合に見られる現象である。上で述べたように本系では、ベシクルは **peeling** 的なダイナミクスで増えている。これは、元ベシクルを土台とした増殖様式であり、新しく出来るベシクルが、元ベシクルと大きさが変わらないという結果は、合理的と考えられる。

第二章と、第三章で構築したアニオン性ベシクルからなる化学反応系では、自己集合体であるベシクル表面のプロトンを利用したベシクル膜の自触媒生成という点で、分子集合体の化学としての意義を明確にすることが出来た。また、本反応

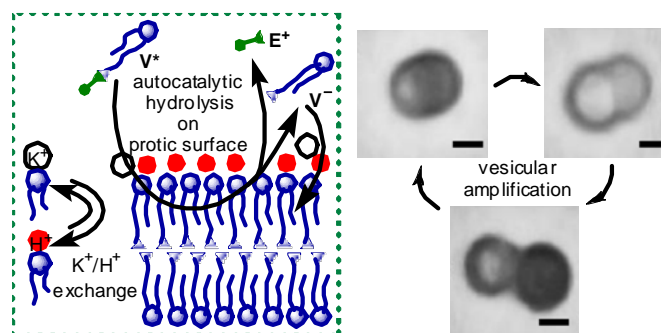


図3; 膜分子の自触媒的生成と、ベシクル増殖のサイクル

系のマクロなダイナミクスを

観測することで、ベシクル自己生産系との関わりを示すことが出来たと考えている(図 3)。

## 集合体内部を利用した集合体構成成分の生成反応制御について

第二章、第三章では、ベシクルに焦点を当てた研究を展開したが、第四章では、より一般的な両親媒性分子集合体に焦点を当て、ベシクルのように定まった形を持たない集合体であっても、集合体構成分子の生成反応を集合体レベルで制御できるかについて議論した。第四章では、活性カルボン酸部位を持つ両親媒性分子 **1** と、アミノ基を末端に持つ四級アンモニウム塩型両親媒性分子(**2a,2b**)がそれぞれ水中で自己集合化し、かつ生成物(**3a,3b**)が反応物より優れた自己集合能を持つ縮合反応系を設計し、その水中での反応挙動を追跡した(図 4, 左)。なお、このアミド結合が形成される反応の追跡には液相クロマトグラフィーを用いた。また、反応物及び生成物の限界ミセル濃度は、ナイルレッドを指示薬として用い測定した。

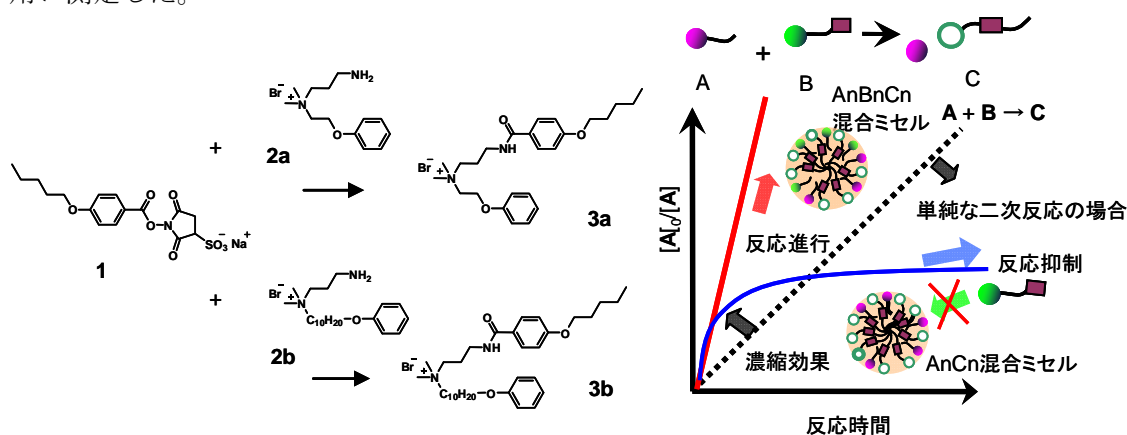


図4: 第四章で構築した化学反応系とその反応系への集合体の効果

反応追跡の結果、得られた知見を概念図で示す(図 4, 右)。反応物 A,B の片方のみ、もしくは両方が水中に単分散しているときには、反応の進行に伴い、反応速度定数が低下した。これは、生成物が自己集合体( $C_n$ )を形成し、反応物の片方(例えば A)を選択的に取り込み( $A_nC_n$ )、目的物の生成反応を抑制するためであろう。これに対して、反応物 A 及び B の濃度がそれぞれの限界ミセル濃度より高い時には、反応が抑制されないことが分かった。これは、反応物同士が混合ミセル( $A_n, B_n$ )をつくることで、その中で目的物が生成しても、反応が阻害されないためであると考えられる。さらに、原料のアルキル鎖を長くし、原料からなる集合体の疎水性を増すと、反応が非常に促進されることも分かった。第四章で得られた結果は、反応物の初期状態(反応物からなるミセルの有無)を利用した化学反応制御の可能性を示唆している。これは、集合体や集合体形成能を持つ反応物同士の反応制御を考える上で貴重な一石を投じるものと思っている。

## 本研究の意義

筆者は、両親媒性分子集合体(ベシクル、ミセル)からなる化学反応系の構築と、そのような反応系における集合体の影響について興味を持ち、研究を続けてきた。本論文で構築した両親媒性分子集合体を組み込んだ化学反応系では、反応目的物が自発的に分子集合体を

作り出し、形成した分子集合体が目的物を作り出す反応に影響を与えることがわかった。このような反応系は、分子から分子集合体へと、反応の階層を一段挙げている点で反応化学的に意義のあるものであると筆者は考えている。さらに、本研究で得られた知見(ベシクル表面の触媒能、自触媒反応に伴うベシクルのダイナミクスの変化、両親媒性分子集合体の組成による反応の制御の可能性)は、集合体の化学に新たな展開を与えうるものと言える。