

審査の結果の要旨

氏名 趙 垚 一

「外部刺激に応答するらせん構造の構築」という研究は、核酸や蛋白質中に存在する生体内の「らせんモチーフ」が環境の変化に応答して行うコンフォメーション変化と機能のスイッチングを模倣し、外部刺激に応答して機能をスイッチする高度な仕組みを人工的に構築することを目指している。分子の立体構造に対する外部刺激の影響の理解や応用は、今後の生物学及び材料科学の関連分野の発展において多大な寄与が期待される。このような観点において、刺激応答性らせんモチーフの分子設計のための新たな指針の提示及び新奇な刺激応答性の創出は、関連研究のさらなる発展の端緒を提供する重要な課題である。本論文では、生命現象においてトリガーとして重要な役割を果たしているpHに注目し、pH変化に応答する新たならせんモチーフの創製について述べている。具体的には4-アミノピペリジン-4-カルボン酸の構造的な特徴に着目し、pH応答性らせんモチーフを構築するための新たなコンセプトを提案している。さらに、このような新しい分子設計に基づいて得られた前例のないpH応答性について報告している。

序論では、まず1950年代から現在まで開発された人工らせんモチーフの代表的な例について述べている。特に近年注目を集めている刺激応答性らせんモチーフに焦点をあて、その中でpH応答性に関する研究の意義を明らかにしている。さらに既存のpH応答性らせんモチーフの例で見られる分子設計指針との差異を明確にし、「側鎖と主鎖間の相互作用をpH変化でコントロールする」という新たなデザイン戦略を打ち出している。この新たな分子設計の指針をデモンストレーションする具体的なビルディングブロックとして4-アミノピペリジン-4-カルボン酸を提示し、その α -炭素の周辺でのピペリジン環の構造変化により側鎖のピペリジンの窒素原子と主鎖のアミドプロトン間の相互作用が可能であり、さらにその相互作用がpH変化で制御できる可能性を示している。

第1章では、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸からなるペプチドの16量体までの合成と、それらが示す分光学的な特徴が述べられている。4-アミノピペリジン-4-カルボン酸は α -炭素にキラリティを持たないアミノ酸であり、そのアミノ酸からなるペプチドは、右巻きらせんの状態と左巻きらせんの状態を絶えずスイッチしている動的な性質を有している。本章では、動的ならせんの反転過程を¹H NMRスペクトルを用いて調べており、その反転速度が既存の α -アミノイソ酪酸からなる動的ならせんペプチドの反転速度より遥かに遅いことを述べている。さらに、ペプチドのN末端にキラルユニットを導入することで一方巻きらせんの誘起に成功している。この現象を用いて、円二色性分光法によりペプチドが示す円二色性とその鎖長依存性が示されている。また、ペプチド

側鎖のピペリジンの窒素原子を修飾することでペプチドの円二色性に顕著な変化が現れることから、窒素原子の修飾を通じてその二次構造をチューニングできることが述べられている。この研究は4-アミノピペリジン-4-カルボン酸のみからなる多量体ペプチドについての初の報告であり、今後の関連研究におけるさきがけとしての重要な位置を占めると主張されている。

第2章では、「酸性条件でのみ安定ならせん構造を形成する塩基性ペプチド」という前例のないpH応答性を示す4-アミノピペリジン-4-カルボン酸ペプチドの特徴について述べられている。まず、pH変化に対してペプチドが示す円二色性の変化が追跡され、pH 7以下の条件でペプチドがらせん構造に由来する特徴的な円二色性を示すことが述べられている。一方、¹H NMR測定を行い、酸性条件でのペプチドの構造が α -ヘリックスであることが明らかにされている。最後に、ペプチドが従来の塩基性ペプチドでは見られない新たなpH応答性を示す要因として、本論文で提案した「側鎖と主鎖間の相互作用をpH変化でコントロールする」という新しい分子設計指針が述べられている。機構解明の手段として、ペプチドの繰り返し単位に類似したモデル化合物をデザインし、側鎖のピペリジンと主鎖のアミドプロトン間に位置選択的な相互作用が存在することを明らかにし、提唱したコンセプトの妥当性が示されている。さらに、今後のpH応答性分子デバイス構築のための新たなユニットとしての応用の可能性について述べられている。

以上、本論文では、pH応答性らせんモチーフの分子設計のための新たな指針が提示され、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸からなるペプチドを用いてその可能性が実現されている。ペプチドが示すpH応答性は前例のないユニークなものであり、新しい分子設計指針の有効性が示されている。この新しい分子設計指針により、pH応答性らせんモチーフのバリエーションが飛躍的に広がると期待され、さらにpH応答性機能性材料の構築といった今後の応用にも寄与することが大きいと考えられる。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。