

氏 名	わ だ けん じ 和 田 健 二
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	工 博 第 2241 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工学研究科合成・生物化学専攻
学位論文題目	Design, Synthesis and Molecular Recognition of Water-soluble Porphyrin Receptors (水溶性ポルフィリンレセプターの設計, 合成と分子認識に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 北川 進 教授 青山安宏 教授 木村俊作

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、生理活性物質を特異的に捕捉する人工レセプター分子の設計・合成・分子認識能の評価について研究した成果についてまとめたものであって、序論および5章からなっている。

序論は、これまでの人工レセプター分子による分子認識の研究をまとめ、特に、事前組織化、誘導適合型の分子認識について、化学的に合成された人工レセプター分子と、タンパク質などの生体高分子による分子認識を対比させ、その要点をまとめている。さらに、水溶性の人工レセプター分子の設計と合成のこれまでの研究における問題点を指摘している。

第1章は、ポルフィリン骨格をもち、分子内部に疎水基、分子表面に親水基を付与した分子の多段階合成とその分子認識挙動を調べている。この人工レセプター分子を用いて、アミノ酸、アミン、オリゴペプチドを水溶液中で特異的に捕捉することに成功している。さらに、ポルフィリンに付与する補助基の疎水性と親水性を調節することで、疎水的ゲストに高親和的なレセプター、親水的ゲストに高親和的なレセプターを、それぞれ作り分けることが可能であることを示している。特に、短いアルキル鎖からなる疎水基を付与したレセプターは、親水的な生理活性分子であるヒスタミンを水中で強く捕捉することを見だし、荷電した官能基間の水素結合が水中でも重要な寄与をすることを明らかにしている。また、結合定数と溶媒のイオン強度との相関を調べることによって、分子認識に静電相互作用が有効に働くことを明らかにしている。疎水的なゲストに高親和性を示すレセプターは、4-アルキルピリジンのアルキル鎖長の増大とともに結合の自由エネルギーが直線的に増大し、この系においてレセプターとゲストとの間に疎水相互作用が有効に働くことを実証している。

第2章では、アミノ酸類の分子認識のゲスト選択性、溶媒効果、イオン強度依存性などを、熱力学的、分光学的、結晶学的に解析することによって、水中に疎水的な結合空間が構築されていることを示し、疎水相互作用が有効に働く系の設計の指針を示した。また、疎水相互作用によって駆動される分子認識が誘導適合型で進行することを、NMRなどの手法を用いて明らかにしている。有機溶媒中での分子認識の選択性を詳しく調べることによって、炭素に結合した水素と π 電子との相互作用が有効に働くことを見いだしている。また、有機溶媒中での結合挙動と水中での結合挙動を比べることによって、水中での分子認識における疎水相互作用の重要性を定量的に明らかにすることに成功している。

第3章では、ポルフィリン金属錯体を利用して、アルコール、フェノール、糖などの酸素原子を官能基として有するゲスト分子を有機溶媒中で強く捕捉する選択的なレセプター分子の設計と合成に成功している。フェノールの認識には、ポルフィリンとフェノールの芳香環とのスタッキングによる相互作用と、ポルフィリンに導入したルイス塩基点とフェノール水酸基との多点相互作用が有効であることを見いだしている。また、クロスカップリング反応を利用して、ルイス酸と4つのルイス塩基点を固定したレセプター分子の合成に成功し、このレセプターが糖誘導体と非常に強く結合することを見いだしている。

第4章では、パラジウムを用いるクロスカップリングの触媒反応を利用して、ポルフィリンの二量体骨格をもつ水溶性人工レセプターの合成に成功している。このポルフィリン二量体は、2つのポルフィリンおよび、多数のアルキル鎖からなる

大きな疎水性結合部位を有しており、この結合部位に、ジアミンや、ヒスチジンを含むオリゴペプチドを大きな結合定数で特異的に捕捉することに成功している。ポルフィリン二量体に結合させたアルキル鎖の数を増やすことでより効果的な疎水結合部位の構築が可能であり、水中における疎水結合部位構築の方法を提出している。

第5章では、上のポルフィリン二量体のレセプター分子が、DNA インターカレーターに対して非常に強く結合し、その結合定数はナノモルの濃度の希薄溶液からの捕捉が可能なほど大きく、生体高分子であるタンパク質と同等なレベルであることを見いだしている。この強い親和性は、(1)レセプター分子の置換基の疎水相互作用と置換基末端のカルボン酸アニオンの静電的反発に由来するコンフォーメーション歪み、(2)ゲスト分子とポルフィリンとの電荷移動相互作用、の2つが主要な駆動力になっていることを明らかにしている。特に、レセプターのコンフォーメーションエネルギーを制御することによる高親和性の発現は、これまで提唱されてきた事前組織化の概念とは異なる新しい概念である。さらに、このレセプターは、DNA に結合したインターカレーターを DNA から引き抜くことを示している。また、レセプターとゲストとの結合の平衡反応のエンタルピー変化・エントロピー変化をエンタルピー・エントロピー補償則によって熱力学的に解析することによって、ここで開発した人工レセプターと DNA インターカレーターとの分子認識は、これまでに報告されてきたどの人工レセプターよりも大きな脱溶媒和のエネルギーを伴っていることを見いだしている。この系は、タンパク質による分子認識と同じ程度の大きなコンフォーメーション変化と脱溶媒和の寄与があり、生体系分子認識を超える系を実現するための指針を示している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生理活性物質を特異的に捕捉する人工レセプター分子の設計・合成・分子認識能の評価について研究した成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. ポルフィリンを骨格に用い、分子内部に疎水基、分子表面に親水基を付与することによって、アミノ酸、アミン、オリゴペプチドを水溶液中で特異的に捕捉するレセプター分子の合成に成功している。ポルフィリンに付与する補助基の疎水性と親水性を調節することで、疎水的ゲストに高親和的なレセプター、親水的ゲストに高親和的なレセプターを、それぞれ作り分けることが可能であることを示している。
2. アミノ酸類の分子認識のゲスト選択性、溶媒効果、イオン強度依存性などを、熱力学、分光学的に解析することによって、水中に疎水的な結合空間が構築されていることを示し、疎水相互作用が有効に働く系の設計の指針を示している。また、疎水相互作用によって駆動される分子認識が誘導適合型で進行することを明らかにしている。
3. ポルフィリン金属錯体を利用して、アルコール、フェノール、糖などの酸素原子を官能基として有するゲスト分子を有機溶媒中で強く捕捉する選択的なレセプター分子の設計と合成に成功している。
4. パラジウムを用いる触媒反応を利用して、疎水基と親水基を付与したポルフィリンの二量体骨格をもつ水溶性人工レセプターの合成に成功している。この分子を用いることで、ヒスチジンを含むオリゴペプチドに対して特異的に結合するレセプター分子の合成に成功している。
5. ポルフィリン二量体のレセプター分子が、DNA インターカレーターに対して非常に強く結合し、その結合定数はナノモルの濃度の希薄溶液からの捕捉が可能なほど大きく、生体高分子であるタンパク質と同等なレベルであることを見いだしている。このレセプターは、DNA に結合したインターカレーターを DNA から引き抜くことを示している。また、平衡反応の結合定数の熱力学的解析から、タンパク質による分子認識と同じようにコンフォーメーション変化と脱溶媒和の大きな寄与を認め、生体系分子認識を超える系を実現するための方針を示している。

本論文は、生理活性分子を特異的に捕捉するレセプター分子の合成に成功し、水溶性人工レセプター分子の設計の新しい方法を示したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成15年1月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認められた。