

自己集合を利用したタンパク質のカプセル化

Protein encapsulation within synthetic cages

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点 藤田大士

研究成果概要

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用して、様々なサイズの生体高分子を内包できる有機ケージ分子の開発に取り組んでいる。有機ケージ分子は、内部に別分子(ゲスト)を取り込めるだけの空間を有した剛直な中空分子である。ケージ分子内部に取り込まれたゲスト分子は外部環境から孤立するため、顕著な安定化効果や配座規制による特殊な物理化学的性質を示すことが知られている。ここでゲストとなりうる候補分子は様々であるが、生命現象を担う最重要物質群といえるタンパク質や核酸を包摂可能なサイズの有機ケージ分子はこれまで報告されていない。そこで本研究では、タンパク質の平均粒子径である 5 nm を超える内部空間を有した有機ケージ分子の合成を行い、さらにはタンパク質と複合化した際の物理化学的・生化学的な性質変化を解明進めることで、新たな創薬モダリティや機能性バイオマテリアルへの発展を狙う。この研究を遂行する上で、巨大な有機ケージの分子設計やタンパク質構造との比較を行う必要があり、高分子材料を対象とした分子モデリングなどを目的として BIOVIA 社製 Materials Studio, 同じく BIOVIA 社製 Discovery Studio、富士通社製 SCIGRESS などを利用した。これらの計算機を用いた合理的分子設計をもとに実際に合成実験を進めたところ、現在までに分子直径 6 nm の有機ケージの合成に成功している。純粹に共有結合のみで構成された分子ケージとしては史上最大の大きさであり、内接球の半径も 5.2 nm であるため、当初から目的としているタンパク質分子を包接するのに十分なサイズの内部空間を構築できたといえる。現在、合成した有機ケージの単結晶の取得に成功しており、近日中に放射光を用いた単結晶 X 線結晶構造解析を行う予定である。また 5% の DMSO を加えた水溶液に対して沈澱を生成することなく分散させることに成功している。一方で、重水中での  $^1\text{H-NMR}$  測定により、ケージ骨格が緩やかに分解していくことがこれまでの実験から明らかになっている。水中での安定性の向上は生体高分子を包接する上での最重要課題であるため、現在は分子構造の再設計を進めている段階である。