

Title	シクロデキストリン-ポリ( -リジン)結合体を用いた アミノ酸誘導体の認識
Author(s)	高橋, 明裕
Citation	
Issue Date	2005-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/3165">http://hdl.handle.net/10119/3165</a>
Rights	
Description	Supervisor: 由井 伸彦, 材料科学研究科, 修士

# Molecular Recognition of Amino Acid Derivatives Using Cyclodextrin-Conjugated Poly( $\epsilon$ -lysine)s

高橋 明裕 (由井研究室)

**[緒言]** ホスト分子とゲスト分子との相互作用を基礎とした分子認識の研究は、超分子化学分野において非常に注目されている。シクロデキストリン(CD)はグルコースが $\alpha$ 1-4 結合を介して環状となった分子であり、円錐台形の疎水性空洞部へゲスト分子を取り込み、包接錯体を形成することが特徴である。そのため、様々な有機、無機そして生体分子を包接することが可能である。この特長を利用し、CD は人工レセプターやキラルセクターとして幅広く検討されている。そして近年、CD 独自のゲスト分子包接能力を増大することを目的として、多くの研究が新規 CD 誘導体の設計・合成に集中してきた。実際、化学修飾 CD 誘導体と各種ゲスト分子との分子認識性が研究されている。

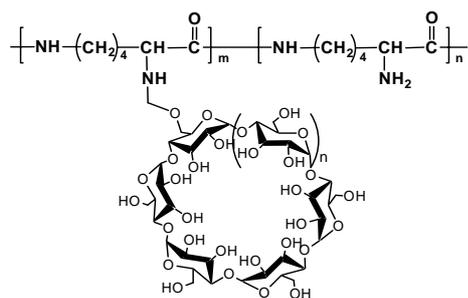
しかしながら、CD単体での分子認識ではCDの化学修飾によりゲスト分子との間の結合定数の増大は可能であるが、ゲスト分子を環境選択的に放出することは困難であった。そこで、環境選択的な機能性高分子にCDを導入することにより、それぞれの分子単体では成し得なかった特異的な特性が成し遂げられた。例えば、温度応答性を有するポリ(*N*-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAAm)にCDを結合したPNIPAAm - CD結合体においては、PNIPAAm膨潤時はゲスト分子がCDへの包接され、収縮時にはゲスト分子がCDから解離・放出されることが明らかになっている。<sup>[1]</sup> また、主鎖として用いる機能性高分子を変化させることにより、環境選択性の変化をもたらすことが可能である。例としては、電荷的に安定になるうとする静電的相互作用によってカチオン分子とアニオン分子間ではイオンコンプレックスを形成することが知られている。この相互作用は、水溶液のpHを変化させることにより、結合・解離を制御できる。

当研究室では、ゲスト分子の CD への包接とゲスト分子と高分子主鎖とのイオンコンプレ

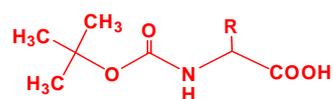
ックスに着目した。CD - 極性基含有高分子結合体においては、ゲスト分子が片末端に疎水性基、もう片方の末端にイオン性基を有することにより、温度による CD への包接・解離、そして pH による高分子主鎖 - ゲスト間のポリイオンコンプレックスが可能となる。これにより、CD による分子認識では成し得なかった複数刺激が協同的に作用する領域でのみ分子認識することが可能となる。

既に当研究室では、β-シクロデキストリン - ポリ(ε-リジン)結合体(β-CDPL)と一端がトリメチルシリルなどの疎水性部位を有し、もう一端がカルボキシル基を有するモデルゲスト分子のCDへの包接とイオンコンプレックスとの相乗効果によって、pHと温度に迅速に応答した超分子集合体を形成することが見出されている。<sup>[2]</sup> ゲスト分子として 3-(Trimethylsilyl)propionic acid(TPA)を用いたβ-CDPL/TPAにおいては、特定のpHでの超分子

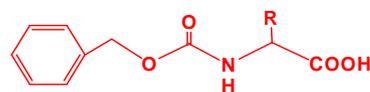
集合形成の誘発時間は、CDへの包接とイオンコンプレックスとの協同的な分子間相互作用によって非常に短くなることも確認された。<sup>[2]</sup> これにより、アニオン性基と疎水性基を共に有するゲスト分子構造が迅速に検出できる可能性が示唆された。アミノ酸誘導体にはカルボキシル基と疎水性保護基を有する分子があることから、CDPLによる迅速なペプチド分子認識が期待できる。そこで本研究では、CDPLと各種アミノ酸誘導体とのコンプレックス形成挙動を透過率測定から評価した。



(a) Cyclodextrin-conjugated poly(ε-lysine) (CDPL)  
(n = 1: α-, n = 2: β-)



(b) *N*-α-Boc protected amino acids



(c) *N*-α-CBZ protected amino acids

**Figure 1.** Chemical structures for CDPLs (a), *N*-α-Boc protected amino acids (b), and *N*-α-CBZ protected amino acids (c). The *R* group varied depending on the structure of amino acids.

[実験] 既報<sup>[2]</sup>によりCDPLを合成した(Figure 1a)。CDPLと各種アミノ酸誘導体(Z-Ile, Boc-Ile)をCD:アミノ酸残基 = 1:1 にて混合し(CDPL: 1wt%, D<sub>2</sub>O)、保護基のCD空洞部への包接状態を2D-ROESY NMR測定から解析した。CDPLのリン酸緩衝溶液にCDと等モルのアミノ酸誘導体溶液を加え、pHと温度変化時の透過率を測定した。

[結果・考察] 2D-ROESY NMRの結果、Z-Ile/ $\beta$ -CDPLではZ-IleのCbz基とCD空洞部内のC(3)-Hとの相互作用は確認されたが、Cbz基とC(5)-Hとの間には相互作用は確認されなかった。一方、Boc-Ile/ $\beta$ -CDPLにおいては、ゲストのBoc基は $\beta$ -CDのC(3)-H,C(5)-Hの両方と相互作用することが確認された。この結果から、Boc基の方がCbz基よりもより深くCDに包接することが確認された。

CDPL-アミノ酸誘導体混合溶液のpHを変化させると、特定のpH領域での透過率変化が観察された(Figure 2)。これらの現象は、ホスト-ゲスト間のpKaに依存すると考えられる。さらに、相転移の臨界点は、冷却過程における混合溶液の温度変化によってコントロールされた。この温度応答性は、ホスト-ゲストシステムのK<sub>a</sub>に密接に関係があり、これはシステムのアルキル鎖長、溶液濃度、そして貫通深度を変化することで調節される。この超分子システムは分子認識モデル、生体の酵素 基質相互作用、センサーそしてアクチュエーターなどへの応用が期待される。

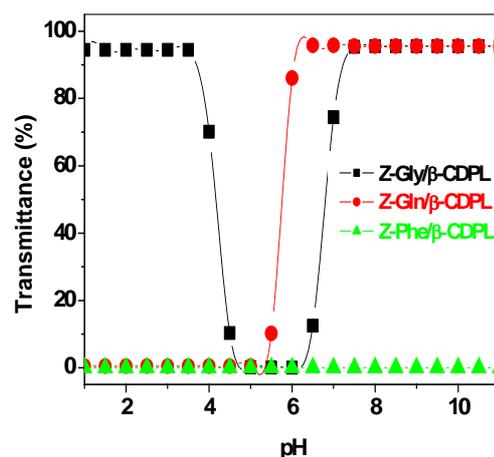


Figure 2. Transmittance changes in 1:1 mixtures of CDPL and amino acid derivatives via exposed carboxyl group of the guests.

[Key Word] アミノ酸誘導体 / シクロデキストリン / 分子認識 / 刺激応答性

/ 超分子集合

**[Reference]**

---

- [1] Yanagioka, M.; Kurita, H.; Yamaguchi, T.; Nakao, S. *Ind. Eng. Chem. Res.* **42**, 380 (2003)
- [2] (a) Choi, H. S.; Huh, K. M.; Ooya, T.; Yui, N. *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 6350 (2003). (b) Choi, H. S.; Ooya, T.; Sasaki, S.; Yui, N. *Macromolecules* **36**, 5342 (2003). (c) Choi, H. S.; Takahashi, A.; Ooya, T.; Yui, N. *Macromolecules* **37**, 10036 (2004).