

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

メタル化ペプチドを用いる金属の組成・配列・空間配置制御と異種金属集積型分子デバイスの創製

## 2. 氏名

高谷 光

## 3. 研究のねらい

複数の金属錯体のビルドアップによって合成された金属集積型分子は、単一の金属錯体では実現し得ない優れた物性や機能を示すが、これらの物性および機能は複数金属核の電子的・磁氣的相互作用や機能の連携によってはじめて達成される。この事はすなわち金属集積型分子の物性と機能が、金属の種類や相互の位置関係といった集積様式によって決定付けられる事を示している。つまり、金属集積型分子の機能開拓は、金属の集積様式制の問題として捉えなおすことができる。

本研究では種々の遷移金属錯体が結合した金属結合型アミノ酸(メタル化アミノ酸)を開発し、これらを相互に連結することによって組成・配列の制御された異種金属結合型ペプチド(メタル化ペプチド)を合成手法の開発に取り組んだ。また、メタル化ペプチドの自己組織化によって金属の空間配置を制御して集積化する基礎的方法論の開拓を目的とした研究を行った。さらに得られた金属集積型ペプチドの構造・物性解析を通じて、超分子ゲル化剤、分子エレクトロニクス素子、発光性ペプチド、人工酵素、診断薬を志向した分子プローブ等の開発を行い、金属の組み合わせの妙から生み出される未知の物理現象や新機能の発見、発掘を目指した。

## 4. 研究成果

## 4-1. 序

アミノ酸やペプチドは生体分子の中でその取扱や合成手法が最も確立した分子であり、原料入手の容易さ、合成の効率やスケラビリティ、熱的・化学的安定性を兼ね備えた分子性機能材料の創出に携わる合成化学者にとって非常に魅力的な分子である。そこで、我々は金属集積化のためのプラットフォーム分子として金属が化学結合したアミノ酸(メタル化アミノ酸)およびペプチド(メタル化ペプチド)を用いる金属集積化を考案した(図1)。

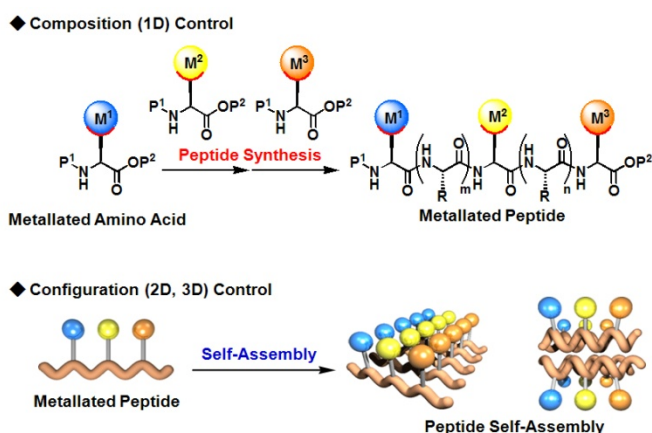
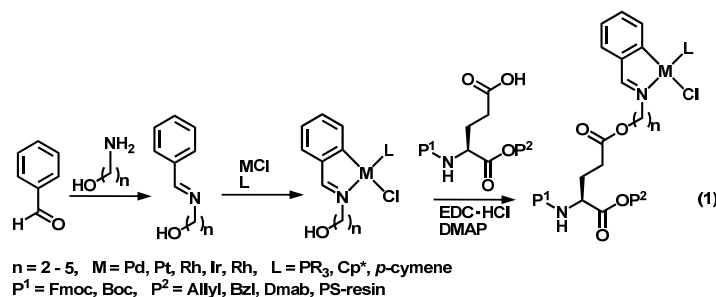


図1. メタル化アミノ酸およびペプチドを用いる金属集積制御

メタル化アミノ酸は縮合という単純な化学合成によって相互に自由な連結が可能であり、これによってペプチド上に金属の配列したメタル化ペプチドが得られる。この際、用いるアミノ酸の種類と連結順序をプログラムすれば「組成・配列」を制御して金属を集積化できる。さらに、ペプチドに特有のストランドやヘリックス構造を誘起し、これらを適当な方法で自己組織化すれば、金属が二次元あるいは三次元状に集積化された超分子集合体を与え、自己組織化の過程で金属の「空間配置」制御が達成されることとなる。

#### 4-2. メタル化アミノ酸

我々は大量合成容易で溶解性や安定性に優れ、かつ多様な金属種の導入が可能な新しいタイプのメタル化アミノ酸の設計を行った。その結果、ベンズアルジミン錯体をモチーフとすることによってわずか3段階で効率よくメタル化アミノ酸を合成できる簡便かつ生産性の高いルートの開発に成功した(式 1)。



また、本法を用いればメタル化アミノ酸のコンビナトリアル合成も可能であり、多様性の高いライブラリー構築が可能となる(図 2)。また、得られたメタル化アミノ酸はいずれも熱的、化学的に安定であり、ペプチド合成や超分子ゲル化条件で金属が流出しないという特徴を有している。

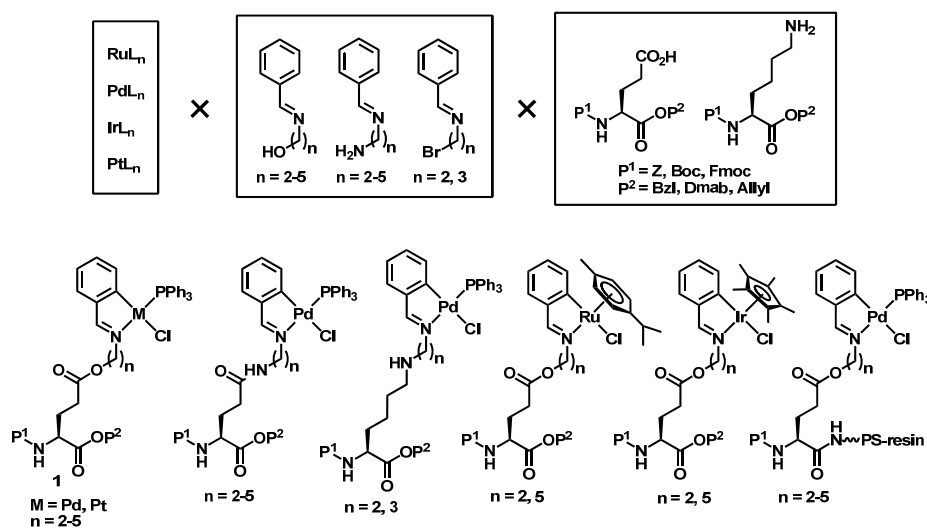


図2. メタル化アミノ酸ライブラリーの構築

## 4-3. メタル化ペプチドの創製と自己組織化による空間配置制御

我々は上記のグルタミン酸由来のメタル化アミノ酸の中から特に安定性に優れた Pd-結合型グルタミン酸誘導体を用いてメタル化ペプチド合成を行った。立体障害の大きな金属側鎖に影響を受けにくいペプチド縮合法を工夫することによって、溶液合成によりジペプチドからテトラペプチドまでの合成に成功している(図3)。興味深いことにこれらペプチドでは非常に安定なヘリックス構造が誘起され、各種分析から Pd 錯体の塩素配位子とペプチド主鎖のアミド N-H の分子内水素結合(Pd-Cl...H-N)による self-lock 構造の形成が確認された。グルタミン酸由来のペプチドはヘリックス構造を形成し易い事が知られているが、この様な短いペプチドで安定なヘリックスが誘起された例は知られていない。

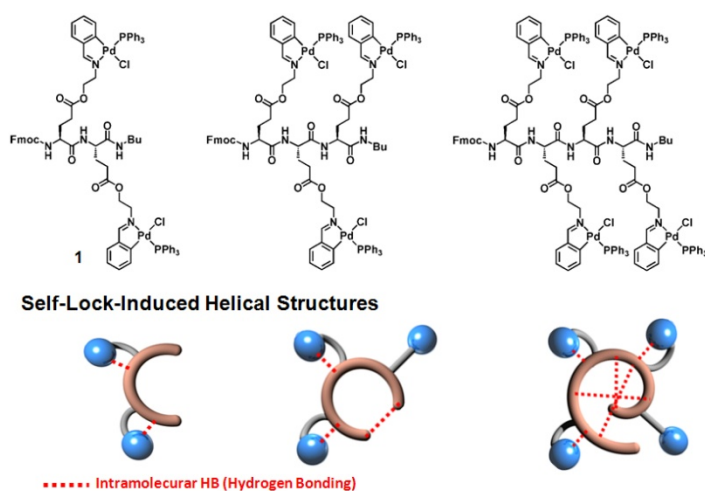


図3. Pd 結合型ペプチドとその溶液構造

ペプチドは分子間水素結合によって  $\beta$ -シート構造から成る繊維状およびカラム状の超分子集合体を形成することがよく知られている。しかし、メタル化ペプチドでは前述の self-lock 型構造が分子間会合を阻害している。我々は適当な物理刺激によって分子内水素結合を切断することができれば、分子間水素結合の形成を駆動力とする自己組織化が進行してメタル化ペプチド超分子が得られると考えた。詳しい検討を行った結果、Pd 結合型ジペプチド 1 の有機溶媒溶液に超音波刺激を与えると溶液が流動性を失い超分子ゲルを与えることを見出した。

例えば、1 の酢酸エチル溶液に超音波照射を行うと、約 60 秒で溶液が完全に流動性を失いゲル化する(図4)。オリゴペプチド溶液に加熱-冷却操作を加えるとゲル状超分子を与えることはよく知られているが、1 の超分子ゲル化では超音波照射が必須条件であり、同じ溶液に加熱-冷却操作を施してもゲルを生成することなく微結晶を生じるというユニークな物性を示す。

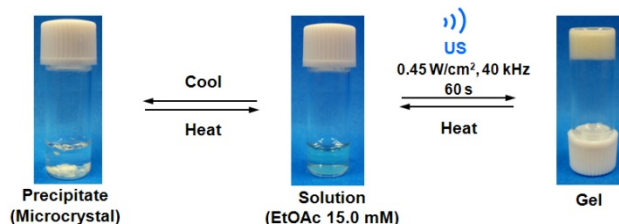
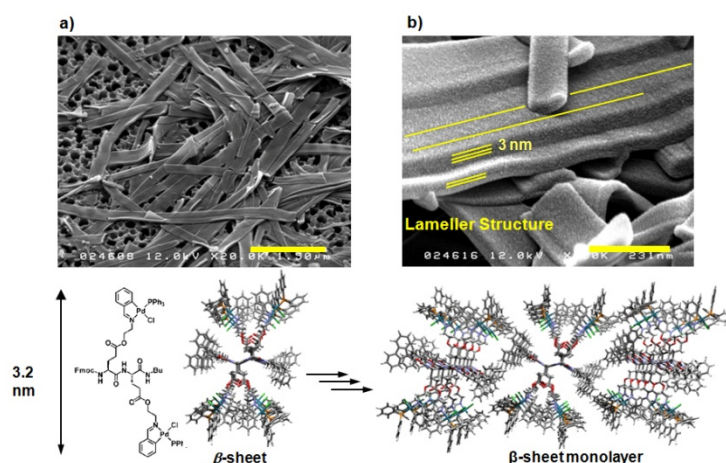


図4. Pd 結合型ジペプチド 1 の超音波ゲル化

メタル化ペプチド超分子ゲルの走査型電子顕微鏡(SEM)観察から、超分子ゲル 1 は幅約 200 nm のベルト状の繊維で構成されており(図 5a)、さらに繊維の表面には約 3.5 nm 間隔の細い筋が観測された(図 5b)。これは分子の長軸方向のサイズ(3.3 nm)と良く一致しており、水素結合を介した  $\beta$ -シート積層膜の断面であると考えられる。

図5. Pd 結合型ジペプチド 1 の SEM 像と  $\beta$ -シート多層積層構造

SPring-8 における広角 X 線回折(WAX)および小角 X 線回折(SAX)の結果より、このペプチド超分子は  $\beta$ -シートの積層集合体であることが確認された。このことは超音波ゲル化によって、ペプチドをテンプレートして Pd 錯体が二次元シート状に規則正しく集積化されたことを示しており、メタル化ペプチド自己組織化によって金属の空間配置制御の可能性を支持する結果である。

ところで、一般に超音波は分子集合体に対しては破壊的に作用するためタンパク質やペプチドの分解や変性を促進する。従って、我々の見出した超音波によるペプチドの自己組織化は従来の物理常識に反する興味深い現象であると考えている。また空間配置制御を行う上で超音波の作用を理解することによって、超音波の周波数や照射時間等のパラメータによって集積様式を制御できるのではないかと考え、超音波の照射条件とゲル化速度の関係について詳細な速度論実験を行った。その結果、1)メタル化ペプチドの超音波ゲル化はペプチド濃度の1次に比例する自発的な過程であること、2)超音波周波数が低くなるほどゲル化速度が速くなり、その速度増加の割合が周波数一超音波キャビテーション強度曲線と良い相関を示すこと、3)Pd-Cl...H-N 分子内水素結合が必須であることを明らかとし、これらの結果より、図6に示すような機構を提案した。超

音波キャビテーションの力学作用は熱や光刺激とは異なる特異な分子挙動を誘起することが明らかにされつつあり分子物性制御のための古くて新しいツールとして改めて注目される様になっている。実際に1のゲル化では超音波照射条件によって分子の集合状態やダイナミクスを制御することに成功しており、例えば超音波照射条件によってゲルの熱特性を制御することに成功している。

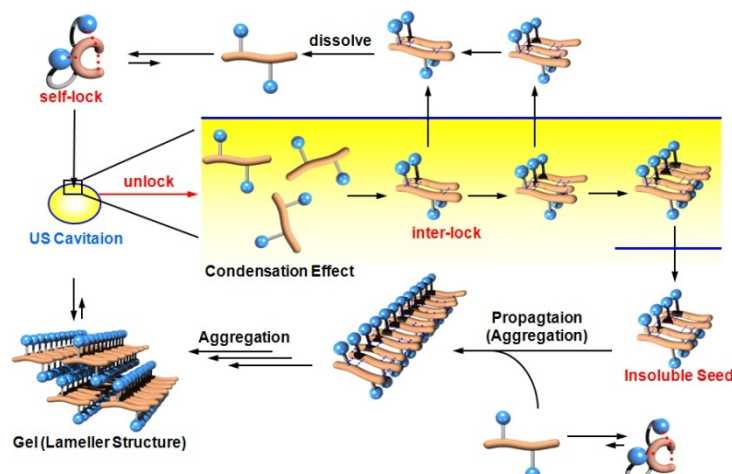


図6. メタル化ペプチドの超音波自己組織化メカニズム

#### 4-4. 異種金属集積型メタル化ペプチドの創製と機能開拓

我々の手法を用いればメタル化アミノ酸の連結順序を変更するだけで望みの金属配列を実現することができる。得られた異種金属集積型ペプチドでは、異方性や異種金属間の相互作用に基づく新規物性の発現が期待される。我々はパラジウムと白金が結合した3種類のジペプチド2-4を新たに合成し、その物性や機能について詳しい研究を行った。その結果、これらのジペプチドではゲル化能が大きく異なり、例えば酢酸エチル溶液の超音波ゲル化では、ゲル化に必要なジペプチドの最低濃度(mM)が1(7.0) > 2(12.5) > 3(13.0) > 4(17.5)の順に変化するという異種金属効果が観察された。さらに我々はこれらジペプチドの電子物性を評価する目的で発光特性について詳しい検討を行った。ペプチドに導入したPdベンズアルジミン錯体は発光性を示さないが、Pt錯体は顕著な発光挙動を示す。従って、常識的にはPt-Pt錯体4が最も強く発光すると予想される。しかし、実際にはPd-Pt錯体2が最も強い発光強度を示し、2 > 3 > 4 > 1の順に発光強度が変化する‘異種金属配列効果’を示す。この現象はPd(II)とPt(II)の酸化電位の差によってペプチド上に形成されるポテンシャル勾配がペプチド主鎖の分極方向と一致することによって効率の良い電子移動、もしくはエネルギー移動が起こるためと考えている。

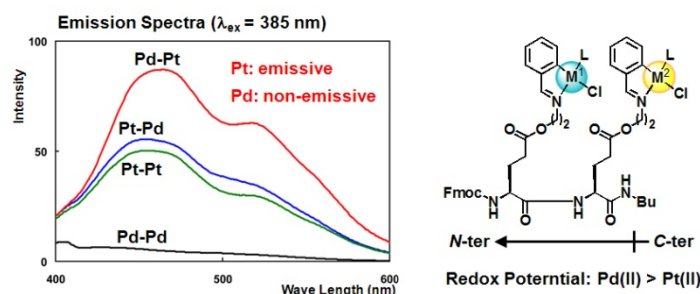


図7. メタル化ペプチドの超音波自己組織化メカニズム

#### 4-5. まとめ

我々は金属が側鎖に化学結合したメタル化アミノ酸およびペプチドを開発し、これらの連結と自己組織化によって有用金属元素を望みの組成・配列・空間配置に集積化する基礎的手法を確立することに成功した。最近、本手法を用いて周期表と同じ配列様式で金属を並べた「周期表分子」の創製に成功するとともに、ペプチド自動合成装置によるメタル化ペプチドライブラリーの構築を視野に入れた個相合成法を確立しつつある。

無秩序でランダムな元素の組合せから意味のある機能や現象が生じることは無い。これはドレミファソラシドの7音階を無秩序に並べても音楽として認識されうる旋律とはならないが、ある一定の順列・組合せに従って並べられた音符だけが美しい音楽として認識されることと似ている。物質化学は元素の組合せによって生じる機能や物性という「旋律」を調べる学問であり、その旋律を読み解くためには種々の元素の組成・配列・空間配置を自在に制御するための基礎的方法論の開拓が不可欠である。本さきがけ研究ではワンフレーズではあるが、金属の織りなす美しいメロディーのを見つけることができたと思う。

#### 5. 自己評価

本さきがけ研究の目標はメタル化アミノ酸とペプチドを用いて金属の「組成・配列・空間配置制御」を行う基礎的手法を確立すること、それを利用して異種金属集積型ペプチドを合成し、それらの機能性材料としての用途を開拓することの2点であった。

第一の目標については、主な遷移金属の結合したメタル化アミノ酸から組成・配列の制御されたメタル化ペプチドを合成し、それらの自己組織化によって二次元金属シートの多層積層構造を構築する事に成功し基礎的な部分についてはほぼ達成できたと考えているが、自動合成装置を用いたメタル化ペプチドライブラリーの構築および数  $10 \sim 10^2$  オーダーの長鎖ポリペプチドの合成については、安定性や溶解性に優れたメタル化アミノ酸の合成に予想外に時間がかかったため期間中に一般的な手法を確立するに至らなかった。しかし、ペプチドの自己組織化やメタル化アミノ酸を使った金属集積について内外でいくつかの類似研究が立ち上がるなど十分な波及効果が見られ、我々のコンセプトや方法論の有効性が認められたと考えている。

第二の目標である異種金属集積型ペプチドの機能開拓については、異種金属効果に基づく自己組織化制御や発光特性、導電特性、熱物性、超分子組織体のモルフォロジー制御等のいくつかの物性制御に成功した。また、研究開始時の提案目標である周期表配列を有するメタル化ペ

チドの合成に成功し、その導電特性について明らかにしたことによって、概ね目標を達成したと考えているが、STM を用いたメタル化ペプチドの一分子導電特性の解析およびメタル化ペプチドのレーザーリソグラフィーによる論理回路構築などの応用レベルの提案目標については数回のトライアルは行ったものの、まとまった結果を残すことはできなかった。今後の課題としたい。

その他、ペプチドの機能材料応用については、ペプチド超分子触媒およびペプチド造影剤についてはマイルストーンとなる成果をあげることができ、今後の継続的研究によって実用レベルの機能性ペプチドへと展開できる足がかりを得た。

さきがけ期間中に阪大から京大への移動を経験したことを含めて、研究者として大きなライフイベントがいくつかあり研究環境が劇的に変化した。そのため、思うように研究が進まずに焦ることもあったが、結果的に価値観や視野が広がったことで研究を大きく展開することができ、研究者として成長できた。また、各種測定、解析から研究討論に至るまで領域総括やアドバイザーの先生方、領域事務はじめ、数えきれないくらい多くの方々に本当にお世話になり、暖かく支えて頂いた。本さきがけ研究で得た何にも代えがたい人生の宝物だと思う。

## 6. 研究総括の見解

種々の遷移金属錯体が結合した金属結合型アミノ酸(メタル化アミノ酸)を相互に連結することによって組成・配列の制御された異種金属結合型ペプチド(メタル化ペプチド)の合成手法の開拓および金属の組み合わせの妙から生み出される未知の物理現象や新機能の発見、発掘を目指した研究である。得られた金属集積型ペプチドの構造・物性解析を通じて、超分子ゲル化剤、分子エレクトロニクス素子、発光性ペプチド、人工酵素、診断薬を志向した分子プローブ等の機能開拓を成し遂げている。さきがけにふさわしい独自の研究を進めており、今後の展開が十分に期待できる。

## 7. 研究成果リスト

### A: 「さきがけ個人研究者主導で得られた成果で主なもの」

#### ① 論文(原著論文)発表

著者名、発表論文タイトル、掲載誌名、巻号頁、発行年等を順に記載下さい。

- 1) Hikaru Takaya, Eiji, Takahashi, Takeshi Naota, "Molecular Shape-Dependent Color Change in Vapochromism of Organic Crystals by Donor-Acceptor Control of S-Shaped Folding Molecules", Chem. Euro. J., 2010, inpress.
- 2) Hikaru Takaya, Masatsugu, Ito, Shun-Ichi Murahashi, "Rhenium-Catalyzed Addition of Carbonyl Compounds to the Carbon-Nitrogen Triple Bonds of Nitriles: r-C-H Activation of Carbonyl Compounds", J. Am. Chem. Soc., 131, 10824-10825 (2010)
- 3) Katsuhiko Isozaki, Hikaru Takaya, Takeshi Naota, "Ultrasound-Induced Gelation of Organic Fluids with Metallated Peptide", Angew. Chem. Int. Ed., 46, 2855-2857 (2007)

② 特許出願

研究期間累積件数: 2 件

発明者: 直田 健、高谷 光

発明の名称: 発光ゲルの製造方法、その製造装置、及び発光デバイス、並びに発光制御方法

出願人: 河野 広明

出願日: 2007年3月10日

発明者: Hikaru Takaya, Katsuhiko Isozaki, Takeshi Naota

発明の名称: Metalate Peptide for Use in Ultrasound-Induced Gelation of Organic Fluid

出願人: Hiroaki Kouno

出願日: 2007/04/05

③ 受賞

第88日本化学会春季年会 若い世代の講演賞、2008年3月29日

④ 著書・総合論文・解説等

- 1) 高谷 光, 磯崎 勝弘, 中村 正治, “メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御と機能開拓”, 触媒, 51, 588-593(2009).
- 2) 高谷 光, “生体分子を用いる金属精密集積制御の最前線～組成・配列・空間配置の制御を目指して～”, Organometallic News, 37, 38-43 (2009)
- 3) 高谷 光, 磯崎 勝弘, 直田 健, “メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御～組成・配列・空間配置制御と機能開拓～”, バイオプロセス—溶液中でナノ構造を作るウエットテクノロジーの薦め, シーエムシー出版, 第14章, 130-145(2008)
- 4) 高谷 光, “ウイルスを使った金属集積制御”, Organometallic News, 35, 31 (2007)

⑤ 学会発表

【国内学会】

- 1) 磯崎 勝弘, 中村 正治, 直田 健, 高谷 光, 「メタル化ペプチドを用いた超分子プログラミング—超音波刺激応答ゲル化に基づく異種金属集積制御」, 第58回高分子討論会, 熊本大学, 2009年9月17日
- 2) 高谷 光, 中谷 昭彦, 上杉 隆, 福井 貞行, 磯崎 勝弘, 畠山 琢次, 直田 健, 中村 正治, 「安定な金属—炭素結合を有するアミノ酸結合型錯体およびペプチドの開発と機能開拓」, 第55回有機金属化学討論会, 大阪府立大学, 2008年9月29日
- 3) 高橋 英次, 高谷 光, 直田 健, 「芳香族ジイミド誘導体によるベイポクロミック有機結晶の開発と変色メカニズム」, 第19回基礎有機化学討論会, 大阪大学, 2009年10月3日
- 4) 芳賀 祐輔, 磯崎 勝弘, 高谷 光, 直田 健, 「異種金属結合型ペプチドの合成とその特異的金属配列制御に基づく自己組織化および発光特性」, 第87回日本化学会春季年会, 立教大学, 2008年3月28日
- 5) 磯崎 勝弘, 高谷 光, 直田 健, 片山 哲郎, 伊都 将司, 宮坂 博, 「パラジウム結合型ジペプチドのレーザー応答性自己組織化」, 第86回日本化学会春季年会, 関西大学, 2007年3月25日

【国際学会】

- 1) Takaya H, Isozaki K, Sasano D, Fukui S, Nakamura M, “The Fourth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-5)”, Kobe, 2009/9/05
- 2) Takahashi E, Takaya H, Naota T, “Development of Vapochromic Organic Crystals for Monitoring Systems of Sick-House Syndrome Gases”, XXI Congress of the International Union of Crystallography, Osaka, 2009/8/24



⑥ 招待講演等

【国内学会】

- 1) 「刺激応答型自己組織化能を有する遷移金属錯体の粉末X線構造解析」, 第6回 SPring-8 産業利用報告会, 東京ステーションコンファレンス, 2008年9月3日
- 2) 「メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御」, 大阪大学蛋白研究所セミナー「蛋白質合成法の最近の進歩と生命科学」, 大阪大学, 2008年9月26日
- 3) 「メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御」, 日本化学会第88回春季年会「若い世代の講演賞」, 立教大学, 2007年3月29日
- 4) 「シックハウスガス可視化検知のためのベイポクロミック有機結晶の開発と粉末X線構造解析」, 理研シンポジウム「分析・解析技術と化学の最先端」, 理化学研究所(埼玉), 2007年, 12月7日
- 5) 「メタル化ペプチドを用いる金属精密集積制御」, 分子研シンポジウム「金属と分子集合」-新領域創成を目指して, 分子化学研究所, 2007年6月2日,

【国際学会】

- 1) 「Transition-Metal Bound Peptide: Synthesis, Structure, and Functions」, ” China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures”, 札幌, 2009年8月3日

B: 「本研究課題に関連した成果で主なもの」

(1) 論文(原著論文)発表

- 1) Takuji Hatakeyama, Yoshiyuki Kondo, Yu-ichi Fujiwara, Hikaru Takaya, Shingo Ito, Eiichi Nakamura, Masaharu Nakamura, “Iron-catalysed fluoroaromatic coupling reactions under catalytic modulation with 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene”, Chem. Commun 1216-1218 (2009)
- 2) Hikaru Takaya, Akio Tanna, Takeshi Naota, “Cyanocarbanion Complexes of Rutenium: Synthesis, Structure, and their Dynamic Behavior”, Chem. Euro. J., 15, 2482-2492 (2008)

著書・総合論文・解説等

- 1) 高谷 光, 直田 健, “遷移金属シアノカルバニオンの構造と反応性”, 有機合成化学協会誌, 65, 989-998(2008)