

## 「分子を噛み合わせることで熱安定性の高い集合体を開発 ～ 相補的分子表面という新たな結合概念 ～」

### 1. 発表者：

平岡 秀一（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授）

小島 達央（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 助教）

ZHAN, Yi-Yang（東京大学大学院理学系研究科化学専攻 博士課程（2年生））

### 2. 発表のポイント

- ◆ ファンデルワールス力などの弱い分子間相互作用だけを利用し、水中で 150 °C でも安定自己集合体を形成することに成功しました。
- ◆ 分子間相互作用の中で最も弱いファンデルワールス力が、分子集合体の安定性に重要であることが明らかになりました。
- ◆ 分子を噛み合わせることで物質を合成するという新たな設計指針が誕生し、新物質の開発、超耐熱性タンパク質の安定化の原理のさらなる理解、ならびに生体分子の熱安定性の向上への利用が期待されます。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院総合文化研究科の平岡秀一教授らは、横浜市立大学、大阪大学の研究グループと共同で、ファンデルワールス(vdW)力などの弱い分子間相互作用だけを利用し、水の沸点をはるかに超える 150 °C でも安定な自己集合体を水中で作ることに成功しました。vdW 力は原子や分子間に普遍的に働く相互作用で、自然界において重要な役割を果たすことが知られていましたが、最も弱い分子間相互作用のため、物質の安定性を支配するほどの役割を果たすとは考えられていませんでした。研究グループは、木材を噛み合わせて家具を作る「ほぞ」（図 1）に着目し、凹凸の分子表面をもつ歯車状の両親媒性分子（注 1）を「分子ほぞ」として設計し、これを水中でお互いに密に噛み合わせることで箱型の集合体（ナノキューブ）を形成しました（図 2）。構造の異なる歯車状分子からなるナノキューブの安定性を調べた結果、vdW 力、弱い静電力、疎水効果を組み合わせたときに、はじめて極めて熱安定性の高い集合体を得られることが明らかになり、vdW 力の重要性が示されました。これにより、分子を噛み合わせるという新たな概念により新物質の創成やタンパク質などの生体分子の熱安定性の向上が期待されます。

### 4. 発表内容：

分子はこれらの間に働く分子間相互作用により、自発的に集合し、自己集合体と呼ばれる秩序構造を形成することがあります。自己集合は、生命現象を担う多くの物質を効率よく構築する手法として利用され、材料開発にも利用されています。秩序構造の形成には、構成要素となる分子間の空間配置を規定する分子間相互作用の方向性が重要です。ファンデルワールス(van der Waals: vdW)力は分子間相互作用の中で最も弱く、方向性に乏しい力ですが、例えばヤモリが壁を自在に動き回れるのはヤモリの足と物質の表面に働く vdW 力によることが明らかにされ、vdW 力の重要性が認識されていました。しかし、vdW 力を利用して安定で一義的な構造を形成することは vdW 力の弱さと方向性の欠如から不可能だと考えられていました。

vdW 力による安定化は原子間距離の 6 乗に反比例するため、分子が近接する程その威力が増します。一方、生命分子の構造や機能は水中で保たれており、疎水効果が大きな役割を果た

しています。水中における自己集合では、構成要素に存在する疎水性の分子表面に接する不安定な水分子がバルク（注2）へ放出されることで分子の集合化が起こります。これが疎水効果です。したがって、疎水効果は自己集合により疎水表面から放出される水分子の数に依存します。このため、vdW力と疎水効果を最大限に利用するためには、広い疎水表面が互いに密に接触するように構成要素の分子表面をデザインすれば良いはずですが、のりや釘を使わずに家具を作る伝統技法である「ほぞ」（図1）と似ており、研究グループは、「分子ほぞ」と名付け、歯車のような構造を持つヘキサフェニルベンゼン（注3）に親水性、疎水性の置換基を導入することで、構造の異なる四種類の分子ほぞを設計しました（図2）。それぞれの分子ほぞは水中でお互いが密に噛み合うように自発的に集合し、立方体型の集合体「ナノキューブ」を構築しました。

各ナノキューブの構造は核磁気共鳴分光(NMR)法、質量分析法により同定され、NMR測定により分解温度の比較や熱力学的なパラメータを求め、安定性との相関を調べました。その結果、1つのナノキューブ(BM)の分解温度が130℃と水の沸点を超えるほど高いことが明らかになりました。自然界には超好熱菌と呼ばれる80℃以上の高温下で生育する細菌が存在し、これらが持つタンパク質は高い熱安定性を示しますが、安定性の向上に対する分子レベルの機構ははっきりとはわかっていませんでした。ナノキューブの構造形成に利用されている分子間相互作用は、疎水効果、vdW力とカチオン- $\pi$ 相互作用と呼ばれる弱い静電力で、タンパク質の構造形成に利用されているものと同じであるため、ナノキューブの熱安定性の原因を調べることで、超耐熱性タンパク質の安定化の機構を明らかにできます。BMの分解温度はほとんどの超耐熱性タンパク質の分解温度よりも高く、タンパク質とは全く異なる分子構造からも、弱い相互作用のみを利用して熱安定性の高い集合体を形成できることが明らかとなりました。さらに、BMの内部に存在する空隙を疎水分子で充填すると、分解温度が150℃以上まで向上し、超耐熱性タンパク質の中の最高温度(148.5℃)を超えました。

これらの成果から、vdW力のように弱く、方向性の乏しい分子間相互作用であっても、分子ほぞという相補的な分子表面をデザインすることで、熱安定性の高い秩序構造を形成できることが明らかになりました。今後、分子ほぞの概念が新物質の開発やタンパク質などの生命分子の構造安定化の戦略として利用されると期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Communications Chemistry*

論文タイトル：Hyperthermostable cube-shaped assembly in water

著者：Yi-Yang Zhan, Kazuho Ogata, Tatsuo Kojima, Takuya Koide, Kentaro Ishii, Takako Mashiko, Masanori Tachikawa, Susumu Uchiyama, Shuichi Hiraoka

DOI番号：10.1038/s42004-018-0014-2

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻

教授 平岡 秀一（ひらおか しゅういち）

TEL：03-5465-7659

E-mail：chiraoka@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

(注1) 両親媒性分子：1つの分子の中に親水部と疎水部をもつ分子で、水に溶かすと疎水効果により集合体を形成する。石鹸や細胞膜は両親媒性分子から作られている。

(注2) バルク：界面と接していない物質の本体部分のことで、ここでは、疎水表面から離れた水を示す。

(注3) ヘキサフェニルベンゼン：ベンゼン環の周りに六つのベンゼン環が結合したプロペラ状の分子。

## 8. 添付資料：

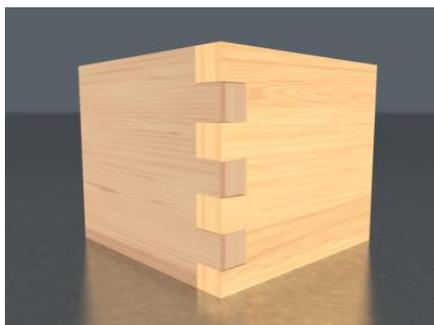


図1. ほぞ。木に凹凸の切り込みを入れ、これらを噛み合わせることで釘や接着剤を使うことなく、家具などを作ることができ、このようにして作られるものは指物と呼ばれている。海外にも同様の技法があり、mortise and tenon と呼ばれている。

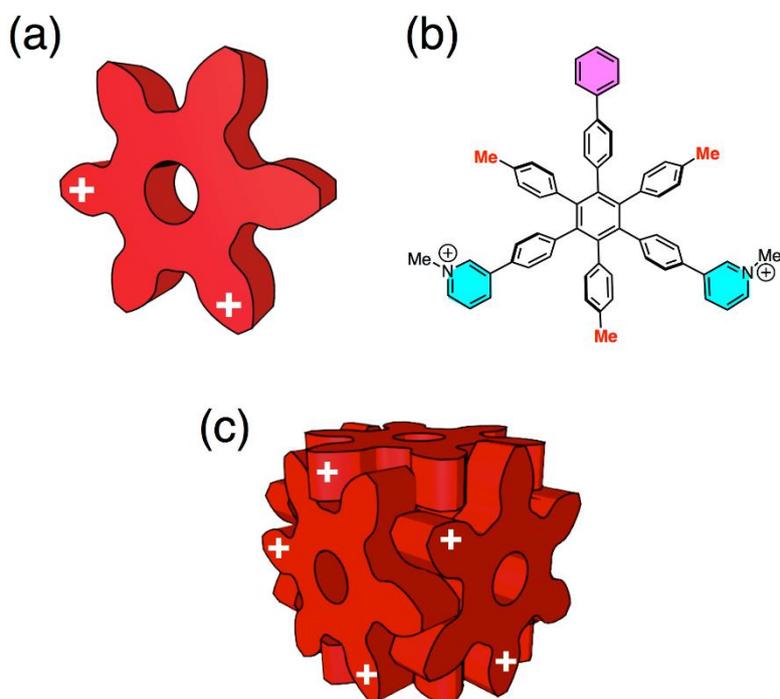


図2. (a) 分子ほぞの模式図, (b) 分子ほぞの構造式, (c) 分子ほぞから形成される箱型六量体であるナノキューブの模式図。