

博士論文（要約）

トポロジカル超分子の自己組織化と機能化の研究

(Study on Self-Assembly of Topological Supramolecules and Its Functionalization)

上沼 駿太郎

第 1 章	序論.....	1
1.1	超分子化学.....	1
1.2	自己組織化による高次構造制御.....	1
1.3	超分子ナノシート.....	2
1.4	シクロデキストリン (CD)	4
1.5	CD を利用したトポロジカル超分子の高次構造形成.....	5
1.5.1	CD とポリマーの包接錯体.....	5
1.5.2	包接錯体の構造	7

第1章 序論

1.1 超分子化学

超分子とは、共有結合以外の相互作用に基づく分子集合体を指す。共有結合以外の相互作用としては、ファンデルワールス相互作用・水素結合・疎水性相互作用などが挙げられる。1967年に C. J. Pedersen がクラウンエーテルがイオンとの相互作用によってイオンを内部にとらえる性質を最初に発見した^[1]。これが超分子化学のはじまりとされている。超分子では、クラウンエーテルとイオンのように、分子集合体を形成する分子の組み合わせに選択性を示す場合が多く見られる。それを酵素と基質の相互作用になぞらえ、それぞれの分子をホストあるいはゲストと呼ぶことがある。そのようなホストゲスト化学も、超分子化学の代表例である。

超分子の一種であるトポロジカル超分子は、知恵の輪や紐の結び目のように、幾何学的拘束により結合した分子集合体である。トポロジカル超分子であるロタキサンは、1967年に Harisson らが報告した^[2]。当時は、軸分子による環分子への貫通を偶発性に頼っていたので極めて低収率であった。高収率化を目指して、超分子性の相互作用で分子を固定化し、その後共有結合を形成させる手法（鋳型合成）が試みられ、1981年に荻野らがロタキサン^[3]を、1983年には Sauvage らがカテナン^[4]を高収率で合成することに成功した。さらに Sauvage、Feringa、Stoddart は、トポロジカル超分子を含む超分子化合物の高収率・高収量の合成法を開発しただけでなく、トポロジカル超分子を“分子マシン”と考え、アクチュエーターやセンサー、ドラッグデリバリー材料などへの応用可能性を示した。基礎から応用にかけて超分子化学の発展に大きく貢献したことにより、2016年に超分子化学の分野でノーベル賞を受賞した。現在ではオリンピアダン^[5]やトレフォイルノット^[6]などの複雑な超分子の合成も報告されている。彼らが築いた基盤によって、超分子化学は今もなお、ホットトピックとして研究者の注目を集め続けている。

1.2 自己組織化による高次構造制御

超分子性相互作用を用いて分子スケールの構造制御が注目される一方で、それよりも大きな数ナノメートルからマイクロメートルオーダーの構造制御も盛んに研究されてきた。ブロックポリマー^[7]による自己組織化が代表的な例であり、分子間に働く引力と斥力のバランス、高分子の長さや組成比、高分子鎖のエントロピーを制御することで、様々なモルフォロジーを有する十数から数十ナノメートルオーダーの周期構造を自由自在に制御可能である^[8]。

自己組織化を利用した高次構造制御の長所を具体的に列挙すると、①トップダウン手法では困難な超微細構造の制御が比較的簡便、②環境変化に応じて動的に構造を変化させることができる、③職人技的な加工技術を必要としない、④大量生産が可能、⑤製造時のエネルギーをあまり必要としない、などが挙げられる。ブロックコポリマーの自己組織化の応用例としては、溶液中で形成される高分子ミセルを用いたドラッグデリバリー材料^[9,10]、固体中で生じる相分離構造を用いた低次元輸送システム^[11]、リソグラフィ材料^[12]などが挙げられる。

1.3 超分子ナノシート

ナノシートとはナノメートルオーダーの厚さと大きな横サイズを有する粒子である。無機ナノシートが代表的であり、グラフェンナノシート^[13,14]や酸化チタンナノシート^[15,16]、窒素化ホウ素、金属酸化物系のナノシート^[17]などが挙げられる。様々な特異物性を示すので、デバイス材料^[18,19]として、また高分子との複合材料におけるフィラーとしての利用^[20]が期待されている。一方、生体・医療材料及び DDS 材料への応用も研究されている^[21]が、無機ナノシートの低い生分解性、及び製造時に生体毒性の高い無機ナノ粒子が混入するという懸念がある。最近、武岡、藤枝らによって生体適合性の高分子ナノシートが開発された^[22]。厚さは数十ナノメートル、横サイズは数から数十センチメートル程度である。ナノシートはその柔軟性に由来する高接着特性を有するため、外科手術後の部位にファンデルワールス力に基づいて物理吸着し、ラッピング保護することができる。しかし高分子ナノシートはスピコート法に基づいて作成されるため横サイズが小さくても 50 μm 程度となる^[23]ので、生体内投与型の材料への展開は困難である。

近年、超分子性相互作用を用いたナノシート（超分子ナノシート）の作成に関する研究が盛んに行われている。表面積が大きいナノシート形状の形成は、通常の高分子ミセルのような柔らかい（運動性の高い）層では形状を保つことができず実現されない。そこで、高分子ラメラ結晶^[24-26]がナノシートを形成する（Figure 1.1）ことに着想し、結晶性セグメントをビルディングブロックに導入することで超分子ナノシート作成する試みがなされてきた^[27-30]。この手法は Crystallization-Driven Self-Assembly (CDSA) と呼ばれている^[31,32]。超分子ナノシートの利点として、ナノシート由来の特異な物性に加えて、①ビルディングブロックの分子設計によって厚さ・形状・横サイズなどの構造制御及び機能化が可能、②刺激や環境変化によって高次構造を動的に変化させることが可能、③速度論的な構造凍結ができるので熱力学的に形成が難しい構造を実現できる、などが挙げられる^[33-38]（Figure 1.2）。しかし現状として、ビルディングブロックを合成するために多段階のステップを必要とするので、生体毒性不純物の混入、大量生産が困難、高コスト化などが、特に応用面での課題となっている。

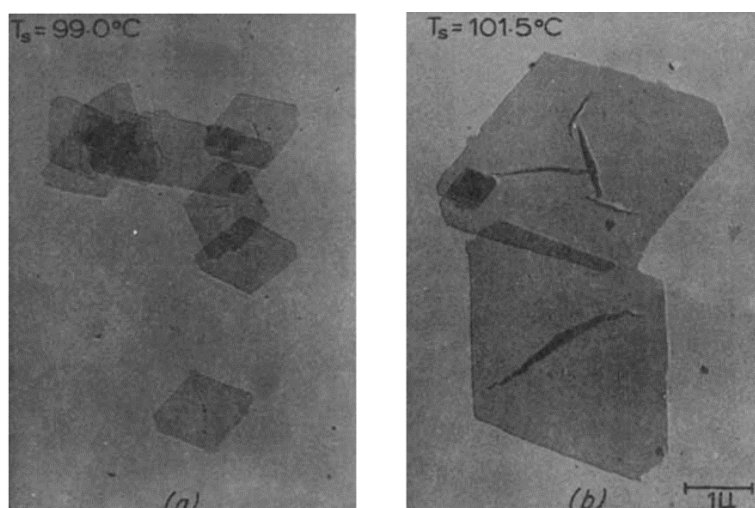


Figure 1.1. ポリエチレンの単結晶シート。0.1%のキシレン溶液から Self-seeding 法により作成されたもの。 T_s は溶解させた温度で、結晶成長温度は 80 $^{\circ}\text{C}$ （この溶液は 98 $^{\circ}\text{C}$ で見かけ上溶解したように見えるが実際は seed が存在していて、溶解温度を 99.0 $^{\circ}\text{C}$ とした場合と 101.5 $^{\circ}\text{C}$ とした場合で seed の状態が異なっており、80 $^{\circ}\text{C}$ での結晶成長時に異なる構造をもたらす）。図は^[25]より引用。

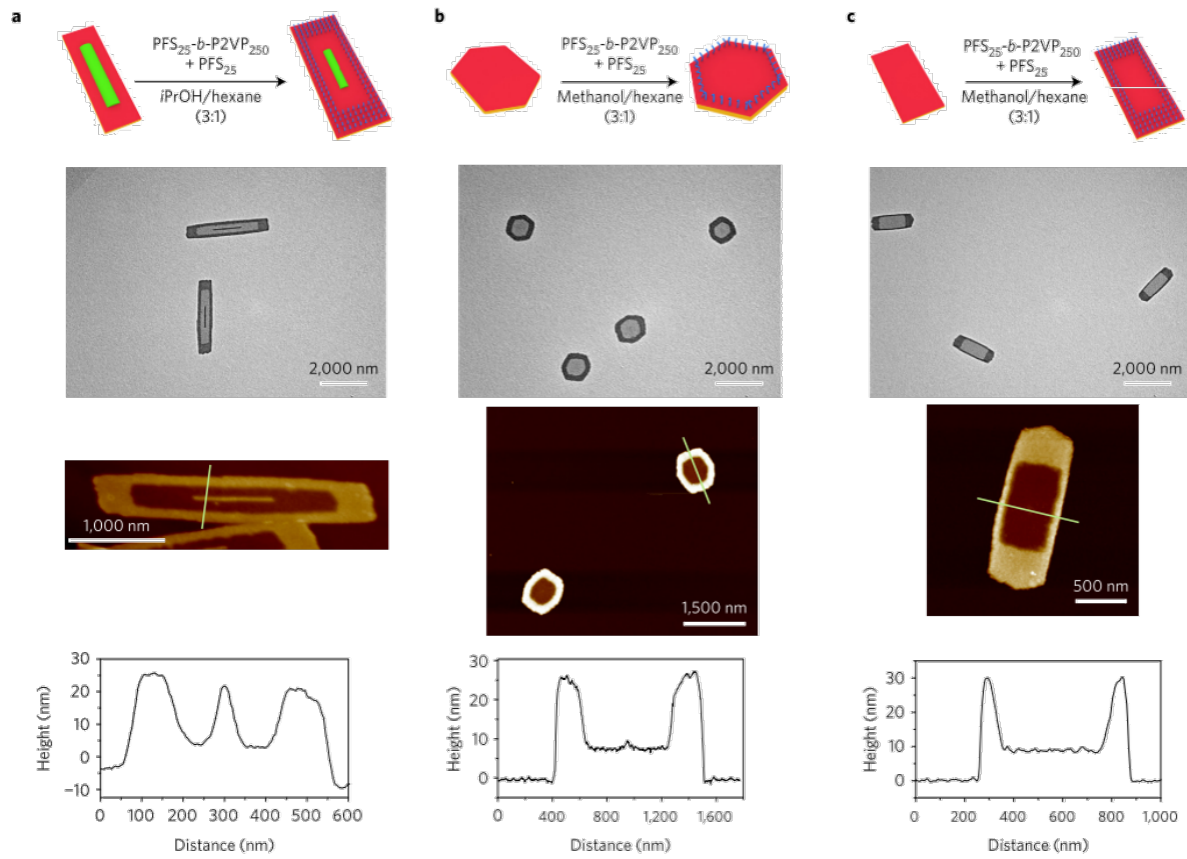
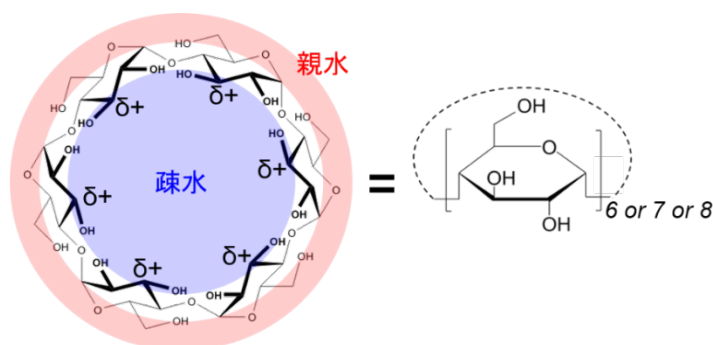


Figure 1.2. 結晶性セグメントを導入したブロックコポリマーの CDSA に基づく超分子ナノシート。様々な形態を速度論的に凍結することで実現できる。^[33]より引用。

1.4 シクロデキストリン (CD)

シクロデキストリン (CD) は安価で安全なホスト化合物として、超分子科学に携わる多くの研究者が研究対象としている環状分子である。概要を Figure 1.3 に示した。グルコースユニットが α -1,4 グリコシド結合した環状構造をとっており、水酸基が外側を向いている。したがって外側は親水性である。一方で内側は C-H 結合が向いているので疎水性となっている。また、C-H 結合がわずかに C(δ^-)-H(δ^+)に分極していることから、CD の内側は若干正に帯電している。グルコースユニットの数が異なる CD が存在するが、天然物としてはグルコースユニットが 6 (α -CD)、7 (β -CD)、8 の CD (γ -CD) が知られている。これらは酵素を用いて安価・大量に生産することが可能で、医療、日用品、食品など様々な分野で利用されている。



	α -CD	β -CD	γ -CD
グルコース単位数	6	7	8
分子量	972	1135	1297
水への溶解度 / g L ⁻¹	145	18.5	232
ヒドロキシ基数	18	21	24
内径 / nm	0.47~0.53	0.60~0.65	0.75~0.83
外径 / nm	1.46±0.04	1.54±0.04	1.75±0.04
高さ / nm	0.79±0.1	0.79±0.1	0.79±0.1

Figure 1.3. CD の構造と種類の概要。

CD の水に対する飽和溶解度は、 α -CD では 145 g/L、 β -CD では 18.5 g/L、 γ -CD では 232 g/L であり、環サイズによって大きく異なる。 β -CD の水への溶解性が極端に低いのは、 β -CD では分子内水素結合が強力で、ヒドロキシ基が親水性基としての役割を十分に果たしていないためと説明されている。一方で、分子間で主に水素結合を形成する α -CD と γ -CD は、水分子により容易に切断されて高い水溶性を示す。また水溶性だけでなく、ホストゲスト相互作用を示すゲスト分子の種類も、CD の環サイズによって大きく異なる。CD を用いたホストゲスト化学は研究が極めて盛んであり、それぞれの CD に応じたゲスト分子は網羅的に調べられてリストアップされている^[39]。ホストゲスト相互作用に関する大まかな理解としては、CD の内孔と大きさがほぼ等しく疎水的なゲスト分子が高い結合定数を示す。CD によるホストゲスト化学は様々な分野で利用されており、たとえば製薬分野では、難水溶性薬剤の水溶性の向上や、温度・酸素・光に弱い薬剤の安定性の改善などに用いられている^[40]。また、匂い分子の包接を用いた消臭剤や、飲料中の苦み成分を包接することで味の改善に使われている。

1.5 CD を利用したトポロジカル超分子の高次構造形成

トポロジカル超分子の代表例としてロタキサンが知られている。Figure 1.4 にロタキサンとその類似構造の分類を示した。軸分子一本が環分子一つを貫通し、その両末端が封鎖された分子をロタキサン、軸分子一本が多数の環分子を貫通している場合をポリロタキサンと呼んでいる。末端が封鎖されていないロタキサン及びポリロタキサンは、擬ロタキサン及び擬ポリロタキサンと呼ばれる。

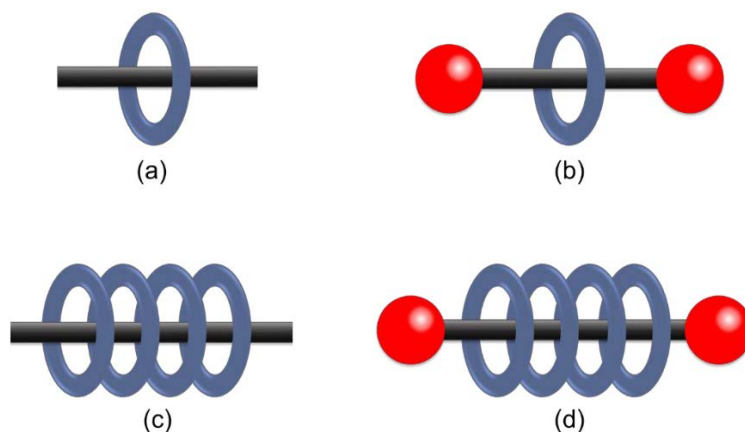


Figure 1.4. ロタキサン類の化学構造。(a) 擬ロタキサン、(b)ポリロタキサン、(c) 擬ポリロタキサン、(d) ポリロタキサン。

原田らは環状分子である α -CD と線状高分子であるポリエチレンオキシド (PEO) による擬ポリロタキサンの形成を 1990 年に報告した^[41]。様々な超分子と比較して、この包接錯体 (Inclusion Complex) の利点を下記に示す。

- α -CD 及び PEO はどちらも生体適合性を有しておりかつ安価である。
- 作成手法が極めて簡単である。両成分を室温の水中で混合するだけである。
- 精製が極めて簡単である。形成した擬ポリロタキサンは白色沈殿として生じるため、遠心分離またはろ過で容易に回収できる。
- 収率が極めて高い。

さらに 1992 年には末端をかさ高い官能基で封鎖することでポリロタキサンを合成することに成功した。これらの発見によって、擬ポリロタキサン及びポリロタキサンを低コストで大量生産することが可能になり、材料分野への展開を視野に入れることができるようになった。現在ポリロタキサンは、ドラッグデリバリー材料^[42-44]やアクチュエーター^[45]、3D プリント材料^[46,47]、高力学強度材料^[48-50] など、様々な分野で実用化を見据えた応用研究が進められている。

1.5.1 CD とポリマーの包接錯体

α -CD と PEO の組み合わせで形成される擬ポリロタキサンが報告されて以降、様々な CD とポリマーの組み合わせで擬ポリロタキサンが形成され、総説^[51]にまとめられている。一部の例を Table 1.1 に示した。CD 種によって擬ポリロタキサンを形成する軸分子種が全く異なることがわか

る。CD と低分子化合物とのホストゲスト相互作用については様々な分光学的手法を用いて盛んに研究され、包接錯体形成の分子的機構が解明されている。これに対して、高分子と CD との包接錯体では、包接錯体同士が集合して結晶化し沈殿する。現象の時間的・空間的スケールが幅広く変化し、さらに速度論的な構造凍結が容易に生じるので、機構解明が比較的難航している。現在、大まかな理解ではあるが、特に次の 5 つの要因が重要であることがわかってきている。

(+) CD 内孔とポリマーの疎水性相互作用及びファンデルワールス力

(+) CD の外側同士の水素結合(直径方向と軸分子方向)

(-) 軸高分子のエントロピーの減少

(-) CD のエントロピーの減少

(-) 結晶と水との界面エネルギー

ここで、+は包接錯体形成に有利な要因、-は形成に不利な要因であることを示す。

Table 1.1 包接錯体を形成する CD とポリマーの組み合わせ。[51]より引用。

Polymer	Structure	$\overline{M}_w/10^3$	Yield (%)			Ref.
			α -CD	β -CD	γ -CD	
PEG	$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$	1.0	92	0	trace	14,53-56
PTMO	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{O})_n-$	1.0	94	47	trace	56,59,61-63
PTHF	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O})_n-$	1.0	86	trace	99	62
PPG	$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{O})_n-$ CH ₃	1.0	0	96	80	56-58
PMVE	$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3))_n-$	1.0	0	0	80	59,60
PEVE	$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OEt}))_n-$	1.2	0	0	71	59
PnPVE	$-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OnPr}))_n-$	1.2	0	0	4	59

1.5.2 包接錯体の構造

CD は、互いの水酸基を介して多点性の強力な水素結合を形成し、容易に結晶化することが知られている。CD が主に形成する結晶構造を Figure 1.5 に示した。 α 、 β 、 γ -CD はいずれも、ゲスト分子を包接していない場合にはかご型と呼ばれる結晶構造をとるが、ゲスト分子を包接した場合、通常はチャンネル型、まれに層型の結晶構造を形成する。ポリマーがゲストのときにはほぼチャンネル型となる。チャンネル型は CD の上下の向きによって 2 種に分類され、head-to-head 型と head-to-tail 型に分けられる。CD は横から見ると台形となっていて、大孔側が head と呼ばれ、小孔側が tail と呼ばれる。

チャンネル型構造において、チャンネルの配置を上から見ると α 、 β 、 γ -CD のそれぞれで異なる (Figure 1.6)。 α -CD は六方晶のカラムナー^[52]、 β -CD はモノクリニック^[53]、 γ -CD は単純格子もしくはモノクリニックの結晶構造を形成する^[54]。また、これらの結晶は μm オーダーの単結晶を形成することは、川口らにより報告された (Figure 1.7)^[55]。さらに原田らは STM によって CD のカラムナー構造を直接観測することにも成功している (Figure 1.8)^[56]。

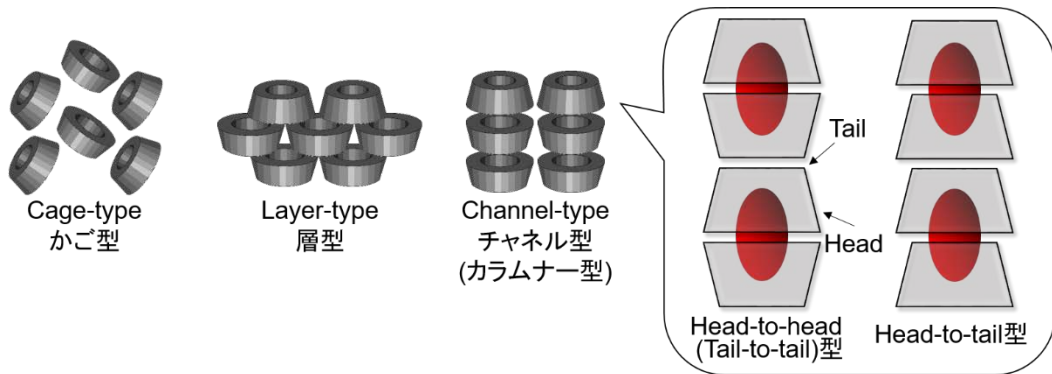


Figure 1.5. シクロデキストリンの結晶構造。

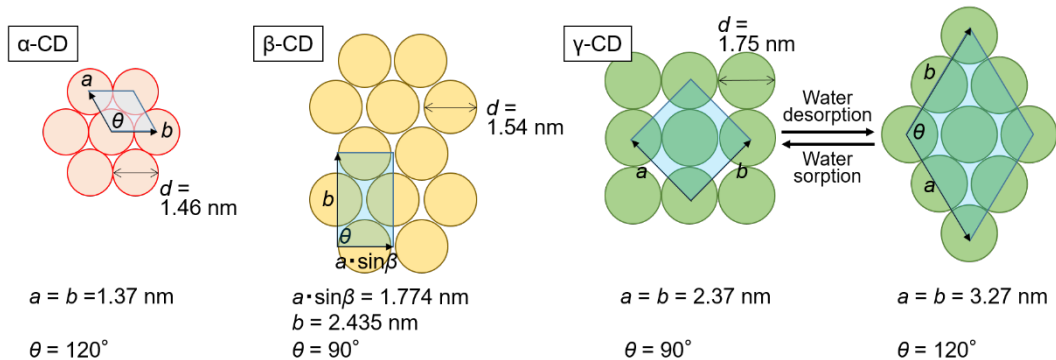


Figure 1.6. α 、 β 、 γ -CD のチャンネル型結晶の構造。

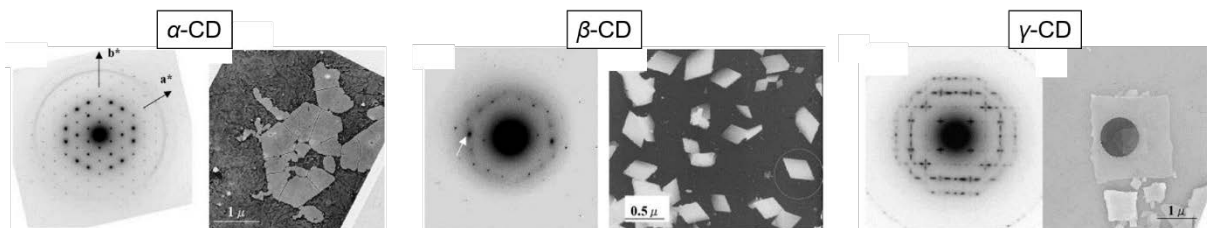


Figure 1.7. α 、 β 、 γ -CD のポリマーとの包接錯体結晶の SEM 像と電子線回折像。^[55]より引用。

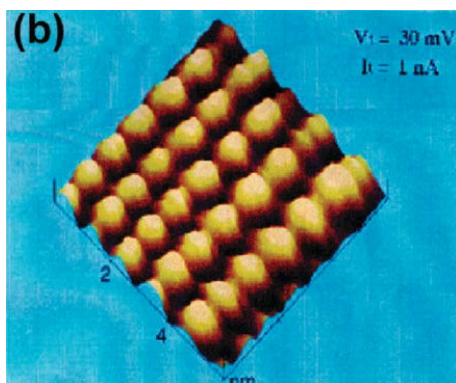


Figure 1.8. α -CD のカラムナー結晶の STM 像。[56]より引用。

一方で、CD に包接された軸分子に焦点を当てた研究も数多くの報告例がある。原田らにより、 α -CD と PEO の包接錯体において PEO が α -CD 中で伸びきっている、すなわち全トランス構造 (all trans conformation) をとっていることが、XRD とシミュレーションの両方を使って明らかにされた[57]。また固体 NMR 法 (2D 法も含む) を駆使し、様々な組み合わせの包接錯体結晶中の軸分子鎖の構造が解析されている[58-60]。固体 NMR では、核共鳴法を含むケミカルシフト法によって化学構造を推定できるだけでなく、核緩和時間測定による分子運動性 (Dynamics) の解析をケミカルシフト法と同時に行うことができ、Tonelli らによって盛んに研究された[61,62]。ポリカプロラクトン (PCL) を用いた研究例を以下に示す。PCL 結晶のスペクトルにおける各 ^{13}C のケミカルシフトが、PCL と γ -CD の包接錯体における PCL のスペクトルとほぼ同じであることから、包接錯体中でもポリマーの形態が結晶中とほぼ同じすなわち全トランス構造をとっていることが示唆された (Table 1.2)。 γ -CD は環サイズが比較的大きいため、PCL が γ -CD 内で少しは動くことができるが、大きく動くことはできない。つまりエントロピー利得が少なく、結局 PCL はエンタルピー的に最も安定な全トランス構造をとったものと解釈できる。一方、 ^{13}C の T_1 測定では、結晶中と比べて包接錯体中で T_1 が大きく減少することがわかった (Table 1.3)。これは、PCL が包接錯体のチャンネル内に取り込まれたことで、PCL の運動性が大きく変化したことを示している。

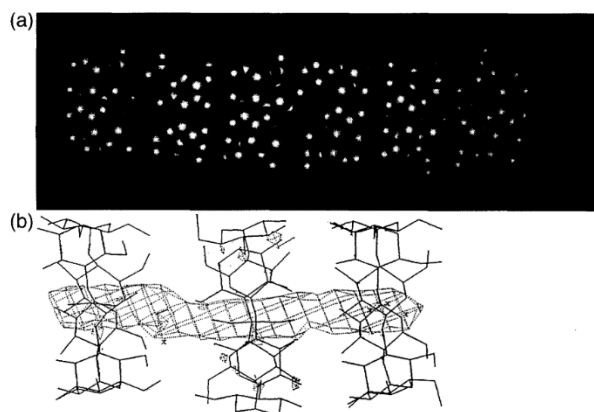


Figure 1.9. α -CD と PEO の包接錯体結晶の (a) X 線回折像を満たす電子密度分布と (b) 電子密度分布を満たす分子モデル。[57]より引用。

本学位論文に記載している研究内容の一部、具体的には、本博士論文第1章 1.5.3、1.6、第二章、第3章、第4章、第5章、第6章が、雑誌掲載の形で5年以内に刊行予定となっております。つきましては、学位授与日から5年間、インターネットでの公表をすることができません。