

## 論文の内容の要旨

論文題目     Studies on Chemosensors utilizing Intermolecular Interactions  
                  (分子間相互作用を用いたケモセンサに関する研究)

氏     名     佐々木 由比

ケモセンサは、分子間・分子内相互作用を合目的に設計することで、標的種の捕捉・認識に伴うミクロな情報を我々が知覚可能なレベルにまで増幅することができる。交差応答性を示す複数のケモセンサから構築されるセンサアレイは、パターン認識を駆使することにより、多成分の迅速かつ同時検出を可能にすることから、多岐に渡る分野での活用が期待されている。しかし、従来のケモセンサアレイは、標的種の同時検出に必要な光学応答変化（分子認識に伴う波長や蛍光強度，吸光度変化を含むスペクトル変化）を多数のケモセンサを用いて作り出しているため、各ケモセンサ分子を一つ一つ合成する労力は多大となる。合成化学者の視点では、その労力は問題にはならない一方、分析化学者から見るとその難度は非常に高く、実分析へと展開する上での大きな障壁となっている。他方、アレイを構築する数多くのセンサ数に対し、実際に判別に寄与するセンサはそのうちのごく一部である。従って、ケモセンサ自体の機能を最大限に引き出し、並べたミニマムセンサアレイが構築できれば、上述の課題解決に繋がると考える。

ミニマムセンサアレイの達成には、少ない構成分子数であっても多彩な光学応答パターンを創出するセンサ設計が必要となる。合成的労力を軽減したケモセンサの調製において、分子間相互作用は重要な役割を担う。従って、分子間相互作用を基軸としたケモセンサの開発を指向し、動的共有結合及び配位結合に着目した。これらの結合が示す可逆性は、複数種の複合体形成を可能とするため、指示薬，認識部位，標的種間で生じる複合化に基づき、多彩な色調変化をもたらす。すなわち、当該分子間相互作用を活用したケモセンサを設計することが出来れば、比較的簡便にケモセンサが調製可能となるだけでなく、少数の分子数であってもその組み合わせによって指紋パターンが得られる。本論文では、それぞれの分子間相互作用を活用したミニマムセンサアレイを用いて、カチオン，アニオン，糖類の包括的検出を実証した。さらに当該アプローチを発展させ、ケモセンサの機能を最大限に引き出す取り組みに挑戦した。換言すると、1種のケモセン

サから光学応答パターンを創出するアプローチによる「アレイを使わないパターン認識」の具現化である。その具体例として、動的共有結合と配位結合を一分子内に導入したケモセンサを設計し、分子認識化学における挑戦的課題であるキラルパターン認識及び光学純度の決定を1分子で達成した。本論文では、分子間相互作用によるケモセンサの機能化に関する具体的な指針とその効果を見出した内容を述べる。

第1章では、分子認識化学の歴史に始まり、そのケモセンサへの展開について、artificial tongueやartificial noseなどの歴史的に重要な先行報告を例示しながら包括的に述べている。さらに、本論文の主題である、社会実装を指向した数少ないセンサ分子からなるミニマムセンサアレイについて、分子間及び分子内相互作用の観点に着目し、標的種の網羅的検出を達成する方針について言及している。

第2章では、3種類のカテコール色素と、当該色素の波長を変化させるマニピュレーター分子である3-ニトロフェニルボロン酸 (3-NPBA) をそれぞれ混合し、環境汚染に係る金属イオン類11種に対する比色センサ群を調製した。カテコール色素と3-NPBAは動的共有結合に基づき、色調変化 (短波長シフト) を伴って自己組織的に複合体を形成する。3-NPBAのニトロ基はその電子求引性により、ボロン酸のルイス酸性度を高め、カテコール色素との複合化を促進させる。そこへ金属イオンを添加すると、競合反応による色素-金属イオン配位結合の形成及び3-NPBAの解離が起こり、その結果著しい色調変化 (長波長シフト) が得られた。他方、3-NPBA非存在下ではごくわずかな波長変化のみ示した。興味深いことに、当該センサと金属イオンとの組み合わせにより様々な比色応答パターンが得られ、多変量解析モデルの一種である線形判別分析の結果、11種類の金属イオン類を100%の精度で判別することに成功した。3-NPBA非存在下ではこのような判別は達成されなかったことから、マニピュレーター分子を介した分子間相互作用がセンサアレイにおいて重要な役割を担うことが実証された。

第3章では、競争的配位結合型センサアレイ (CBSA) を提唱し、水中のオキソアニオン検出に展開した。特筆すべきは、カテコール色素4種及び $Zn^{2+}$ からなる金属錯体型センサを用いて、発ガン性が懸念される除草剤グリホサート (GlyP) の比色検出を世界で初めて達成した点である。当該ケモセンサは、中性条件下においてオキソアニオン類9種 (GlyP、ATP、ADP、シュウ酸、マロン酸、クエン酸、ピロリン酸、トリリン酸、グルタミン酸) の添加に伴う競争的配位結合によって顕著な色調変化を示し、その結果、定性分析及び半定量分析ではGlyPを含むオキソアニオン類を100%の精度で判別した。さらに、人工ニューラルネットワーク (ANN) を用いた定量分析の結果、実際の市販除草剤に含まれるGlyPの正確な濃度予測も達成した。このように本章では、競争的配位結合を利用したケモセンサを提案し、実サンプル分析に適用し得ることを見出した。

第4章では、動的共有結合を活用したTurn-ON型の蛍光センサの作製と評価を行った。蛍光ケモセンサの設計において、標的種の捕捉に伴うTurn-ON型蛍光応答は、ノイズ応答と分子認識に基づく応答を区別するために必要であるが、その作製には合成的労力が避けられないのが現状である。そこで本章では、蛍光色素としてクマリン誘導体を、糖類の認識部位及び発光特性のマニピュレーターとして3-NPBAをそれぞれ採用し、Turn-ON応答と環境ファクターの併用によって合成的労力を要せずに標的の多種同時検出を行った。当該ケモセンサを用いることで、pH依存的な光学指紋パターンを得ることができ、2種のケモセンサで14種の単糖類を100%の精度で判別することに成功した。さらに、バイオ分析への応用例として、当該ケモセンサアレイをヒトiPS細胞の糖代謝モニタリングへと展開した。本章では、pH変化をセンサアレイに加えることで、少ないセンサ数から多彩な指紋パターンを作り出すことに成功し、バイオ分析への応用可能性も示した。

第5章では、「ケモセンサアレイを使わないパターン認識」を実際に具現化した例を述べている。ピリジン環を有する新規ピナフチル誘導体と $Zn^{2+}$ から構成される金属錯体型蛍光ケモセンサを採用し、アミノアルコール及びジアミン類に対するキラル認識能の調査と、タミフルの母骨格となるシクロヘキサンジアミン (CHDA) に対する光学純度決定 (%*ee*決定)を行った。当該錯体は、標的アミン非存在下では蛍光発光を示さないが、アミンの添加に伴うイミノ化反応により、シッフ塩基型複合体の剛直性が増大し、ピナフチル誘導体の無輻射失活抑制に基づく蛍光増大を示した。この時、CHDAのエナンチオマー間では2,500倍の蛍光強度比が生じたほか、CHDAの濃度に依存した蛍光波長・強度変化が観測された。他方、アミノアルコールを用いた比較実験ではこのような応答は観測されなかったことから、分子間相互作用の制御により、たった1種のケモセンサでも標的の濃度及び化学種に依存した多彩な光学応答パターンを作り出せるという知見が得られた。そして本現象を活用し、1種のケモセンサで10種類のキラルアミン類の同時判別及びANNによる%*ee*決定を達成した。

以上、本論文では、分子間相互作用を基軸とし、数少ない構成分子で作製したミニマムセンサアレイによるカチオン、アニオン、糖類の包括的検出から、本研究の主目的である「1種のケモセンサから創出される光学応答パターン」を用いたキラル認識及び光学純度決定の達成法を述べた。本成果より提唱された、「アレイを使わないパターン認識」というセンサシステムにおける新概念は、今後のケモセンサ研究に波及効果を与え得ると期待できる。