

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 猪俣 祐貴

本論文は「高度に絡まり合う金属連結ペプチド鎖に関する研究」と題し、以下の 9 章から構成される。天然のタンパク質で見られるような原子スケールの分子の絡まり構造に着目し、金属によって連結されたペプチド鎖による絡まり球殻構造の構築および機能化について論じている。

第 1 章では、天然に見られる絡まり構造の例とその意義を論じ、「ペプチド鎖は本質的に絡まるが空間的・幾何的に制約されている」という仮説を提唱した。さらに、人工合成された絡まり分子の合成法について論じ、ペプチドの絡まり性質を誘起させるために可逆な結合による断片の連結が有効であると考え、フォールディング集合法に着目し本博士論文の戦略を提示している。

第 2 章では、単純な金属連結ペプチド鎖の絡まりやすさを検証するために、最も単純なアミノ酸であるグリシンに着目したペプチド断片と銀イオンの自己集合を検討している。その結果、円環状に閉じた金属連結ペプチド鎖が 7 および 8 回絡まり合ったトーラス結び目分子が生成することを単結晶 X 線構造解析により明らかにした。さらに、アミノ酸側鎖のわずかな改変によって、9 および 10 回絡まり合ったトーラス結び目分子への拡張や、無限に伸長したトーラス超らせん分子への展開も可能であることを示した。

第 3 章では、第 2 章で示した絡まり性質をさらに発展し、プロリン豊富な配列がなすループ配座を利用したリングによる絡まり構造構築を行っている。まず、7 残基のペプチド配列からループ配座の合理設計が可能であることを示し、リング 2 つ、3 つからなる絡まり構造体の定量的生成を見出した。さらに、5 残基配列の探索によって、立方体状に 6 つのリングが絡まり合った、交点数 24 の [6]カテナン分子の合成に成功した。それまでの合成分子の複雑さにおいて最大であった交点数 12 に対しはるかに複雑な分子の合成にとどまらず、内部に $3,000 \text{ \AA}^3$ を超える空間をもつカプセル状構造の生成も示した。

第 4 章では、第 3 章で見出したリングの絡まりからなる多面体構築をさらに発展し、三配位金属と三座配位子の自己集合で出来るネットの絡まりによる多面体構築を検討している。銅イオンとアルキン側鎖の二次的な配位を利用することで、 6.3 nm 、60 交点数を有する十二面体型の絡まりペプチド球殻の生成を

明らかにした。フォールディング集合法により多くのタンパク質に匹敵するサイズの自己集合を達成したのみにとどまらず、絡まりトポロジー分子の階層を”カテナン”から”空間グラフ”へ上昇させた。

第 5 章では、金属連結ペプチド鎖の動的挙動を論じている。第 3 章で得られたリング 2 つからなる絡まり構造体について、ナトリウムイオンの添加および除去により金属連結ペプチド鎖の再構築が起こり全体構造変換を示すことを、リング 3 つからなる絡まり構造体について、温度および溶媒組成の変化により部分構造変換を示すことをそれぞれ見出した。

第 6 章では、絡まりペプチドカプセルへの分子包接について論じている。まず、第 3 章で得られた[6]カテナン分子は、その内部空間がアミノ酸側鎖の置換で修飾可能であることを示した。さらに、側鎖への有機分子の結合あるいは側鎖への水素結合部位の導入によって、有機分子ゲストをカプセル空間内へ包接可能であることを見出した。アミノ酸の側鎖による修飾は、第 4 章で合成した 60 交点ペプチド絡まり球殻にも適用の可能性のあることを議論している。

第 7 章では、金属連結ペプチド鎖のランダムな結合による低対称結び目の合成について論じている。第 2-6 章で見出した金属連結ペプチド鎖は全て首-尾結合様式からなる対称性の高い構造を与えたが、金属の配位部位への置換基の導入によってペプチド鎖の連結方向にランダム性を与え、対称性の比較的低い結び目構造が生成することを見出した。

第 8 章では、ペプチド断片の改変による有限絡まり構造から無限絡まり構造への展開について論じている。有限の高次絡まり構造を与えるペプチド断片の側鎖の変更や残基長の変更によって、類似の絡まり部分構造を形成しながららせん状に伸長したハニカム状フレームワーク構造や結び目ポリマー構造の形成が可能であることを示し、フォールディング集合法は有限の絡まり構造にとどまらず無限の絡まり構造の構築にも適用可能であることを見出した。

第 9 章では、本研究の総括と将来展望を論じている。ペプチド鎖の潜在的な絡まり性質を可逆な配位結合による断片の連結で引き出すことで、リング状および多面体状に高度に絡まった構造群の構築が可能であることを見出した。タンパク質に匹敵するサイズ・複雑さの絡まり球殻構造の人工構築は前例がなく、今後絡まりに由来する動的挙動や機能の発現への発展が期待される。

本博士論文の成果は、超分子化学の分野に留まらず、構造生物学や材料科学、数学といった分野に波及することが期待される。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。