

博士論文（要約）

テラヘルツ波を用いた水分子と
生体関連分子との相互作用に関する研究

川邊 駿佑

博士論文（要約）

概要：テラヘルツ波帯域にはマイクロ波や赤外光で測定することが難しい水分子のデバイ緩和モードや水素結合振動などが存在する。特に、水分子が溶質に水和することで緩和時間が長くなると、テラヘルツ波帯域での複素誘電率が大きく変化するという特徴がある。そこで本研究ではテラヘルツ波を用いて水溶液中の水の挙動を観測することで、水分子と生体関連分子（イオン性分子、糖類、高分子化合物など）の相互作用について評価を行った。

第1章 序論

生命にとって水は必要不可欠な存在であり、様々な生命現象を研究する上で無視できない重要な因子である。例えば、細胞を構成する物質のうち一番多いのは水で、全体の約 70 ～ 80 % を占めており、その中に生命機能に関わる多くの重要物質を溶解している。また、タンパク質のフォールディング現象はタンパク質周辺の水分子の揺らぎをエネルギー源として引き起こし、高次構造の決定には親水基と疎水基の立体構造に左右される。このように、バイオ分野における水の影響が重要視される一方で、現在の技術では水の挙動を正確に観測する方法は少ない。そこで本研究では水分子のデバイ緩和モードや水素結合振動などが存在する帯域であるテラヘルツ波を用いることで水分子の挙動を評価し、さらに水分子と生体関連分子との相互作用について研究を行った。

第2章 研究背景・実験方法

テラヘルツ波とは周波数が 100 GHz ～ 10 THz 付近の電磁波を示す。また、テラヘルツ波は水に吸収されやすく、1THz において約 200 cm⁻¹ の吸収係数を持ち、主な吸収原因として「水分子のデバイ緩和モード」と「水分子間の水素結合」の2つが挙げられる。また、水分子のデバイ緩和時間について、バルク水（溶質に水和していない自由な水分子）の緩和時間は約 1 ピコ秒であるのに対して、水和水（溶質に水和している水分子）の緩和時間は約数十ナノ秒である。そのためテラヘルツ波はバルク水に吸収されやすいが、水和水に吸収されにくいという大きな特徴がある。本研究では、この特徴に注目することで、生体関連分子と水分子との相互作用を評価した。

実験にはテラヘルツ波時間領域分光法を主に用いた。これはフェムト秒レーザーによってテラヘルツ波の発生及び検出を行い、計測データをフーリエ変換することによって周波数と位相情報を得る方法である。周波数と位相情報を同時に得ることで、サンプルの複素誘電率や複素屈折率を求めることが可能である。

第3章 糖類の水和状態

単糖類、二糖類といった糖類は生体関連分子を構成する代表的な要素であり、水和状態を評価するにあたってまずは理解すべき分子である。水溶液中に糖類が溶解している場合、OH基を持つ糖周辺には複数の水分子が水素結合によって水和状態を形成する。そこでテラヘルツ波を用いることで糖の周辺にいくつの水分子が水和しているのか評価を行った。サンプルとしてフルクトース水溶液とスクロース水溶液を用いた。テラヘルツ波によって水和状態を評価した結果、テラヘルツ波による水和数の値は第二水和圏までの水和数を評価していることが分かった。これは分子動力学計算によってシミュレーションした結果とも一致する。従来法では実測で評価する事が難しかった領域の水和状態について、テラヘルツ波を用いることで評価する事が可能になり、シミュレーションによって計算されていた水和数と近い値を実測で評価する事が可能になった。

第4章 イオン性分子の水和状態

イオンは生体内において神経伝達等に影響を与える重要な分子である。水溶液中にイオン性分子が存在すると、双極子である水分子はイオンと水和状態を形成する。そこで本章ではイオン性分子を含む水溶液をテラヘルツ波分光測定することで、イオンが水分子の挙動にどのような影響を及ぼすのか評価した。サンプルにはナトリウムやカルシウム等の生体に関わるイオンを用いた。測定結果としてイオン性分子が水中に含まれることにより、バルク水の集団を崩壊させ、過度的に存在する自由水の数を増加させることが分かった。これはイオン性分子がもつ水和の配位数の数が、バルク水の集団の数よりも少ないために起こる現象だと考えられる。また、イオン種類によって水和傾向が大きく違うことも評価でき、これはイオンの電子配列やイオン半径、イオン化エネルギーの違いなどが原因であると考えられる。

第5章 ゼルゲル転移に伴う水和状態変化

ゼラチンは温度によってゾル化とゲル化を可逆的に起こす。その際に、溶媒である水と

の水素結合の数が変化する。そこで、本章ではテラヘルツ波を用いてゾル-ゲル転移に伴う水和量変化を検出することで、ゾル-ゲル転移温度の評価を行った。結果として、従来のゾル-ゲル転移評価法である粘弾性測定では検出することが難しかった構造の変化についてテラヘルツ波を用いることで初めて検出することに成功した。これは粘弾性測定による力学的応答を測定するのみでは検出が難しい構造変化であり、水分子に着目したテラヘルツ波分光法であったが故に検出することが出来たと考えられる。このように水和量の評価だけでなく、水和状態の変化に着目することで測定対象の状態変化の検出に利用できることを示した。

第6章 水溶性高分子化合物の水和状態

高分子化合物は生体材料やコンタクトレンズなど様々なバイオ分野で応用が期待されている。バイオマテリアルへの応用のためには生体適合性が重要になるが、生体適合性の評価には高分子の親水性や保水性が注目される。しかし一方で、高分子化合物がどのように水分子をトラップしているかは未だ正確には解明されていない。テラヘルツ波によって水溶性高分子化合物と水分子の相互作用を評価した。そこで本実験ではテラヘルツ波を用いて高分子化合物の水和量について評価を行った。実験にはポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを用いた。結果として、高分子の立体構造が水和数に影響していると考察できた。特に高分子の側鎖のサイズは水和数に大きく影響を与えていると考えられる。また高分子の種類によっては最も水和数を持つ分子量が存在することも考察でき、テラヘルツ波を用いることで最も水和力の高い分子の長さを同定できる可能性も示唆した。

第7章 結言

テラヘルツ波を用いた生体関連分子と水分子との相互作用について、以上のような4つの対象に分けて評価を行ってきた。本研究を通して言えることは、生体関連分子は水分子と複雑な相互作用を持っており、それらは分子量、分子サイズ、電荷量、親水基の有無などに大きく影響を受けているということである。またテラヘルツ波による水分子の評価技術は生体関連分子を評価していくにあたって十分に有効であると総括したい。本研究ではイオン性分子、糖類、ゼラチン、高分子という段階で分子量をサイズ展開していったが、今後の更なる研究ステージとして、機能的タンパク質、ウイルス、細胞、組織といった、より高度で生体機能的な分子を評価していくことを期待している。例えば、タンパク質が

生体内で機能する際の立体構造変化を観測したり、ウイルスが増殖する際の水分子との相互作用を評価したり、細胞内に含まれる水分子がイオン勾配を含めてどのように変化するか検出したり、腫瘍組織と正常組織で水の状態がどのように違うのか評価したりしていくことが可能だと感じている。本研究が今後の研究展開において有益な知見として貢献できることを期待している。