

「医療に向けた化学・生物系分子を利用したバイオ素子・システムの創製」
平成13年度採択研究代表者

山瀬 利博

(東京工業大学資源化学研究所 教授)

「ナノクラスターポリ酸を用いた分子機械の構築」

1. 研究実施の概要

金属酸化物クラスターであるポリ酸が次世代産業の根幹物質として極めて重要であることは、絶縁体から超伝導体までの電氣的性質をもつ通常の金属酸化物を組み合わせたデバイスや機械が現代工業社会の根幹を形成している事実からも予測できる。本プロジェクトはポリ酸をナノテクノロジーの基盤材料として位置づけ、これまで光化学、電子材料、生物活性の多岐の分野で発見・集積してきたポリ酸の機能を組み合わせた分子機械の世界を構築することを目的としている。このため、分子全体を構成するブロック分子とブロック間を接続するリンカー（ボルト）の開発、ブロックの集合化により合成されたナノ分子の物性とブロック分子のそれとの比較、分子素子としてのデザイン（例えば光電子、磁気、光変調、光コンピューター演算素子）、生物作用機構の解明と無機医薬化を行う。平成13年度は主にナノ分子の構築の際、要求されるブロック分子とリンカーの抽出を行った。その結果、欠損構造のポリ酸ブロックとして2種類の $[XW_9O_{33}]^{9-}$ 、 $[W_5O_{18}]^{6-}$ を含む希土類ポリ酸の構造化学を求め、希土類金属イオンがポリ酸の末端酸素原子とだけでなく架橋酸素原子とも結合するためリンカーとして優れていることを見出した。また無機タンパク分子あるいは、ナノサイズのシンクロトロン放射光リングとも言える28個のd電子が非局在化した外径約35Å、内径約23Åのタイヤ状構造のモリブデンのポリ酸の光合成に成功し、これはV字構造の $\{Mo_{22}\}$ がビルディングブロックとなっていることを見出した。平成14年度はこれらの知見をもとに、よりコンポジット化したナノ分子の設計、低次元(一次元)ポリ酸の構造化学と光発消色反応などを反応メカニズムの解明と合わせて行った。

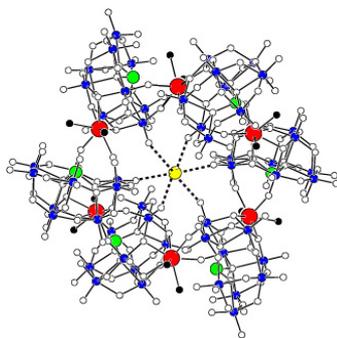
2. 研究実施内容

① ブロックおよびリンカー分子の開発

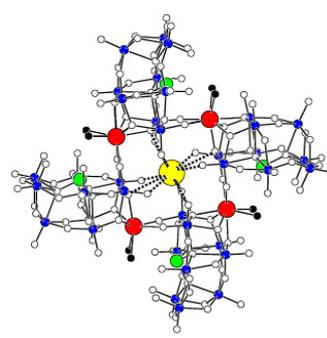
ブロック分子として三欠損構造の $[XW_9O_{33}]^{9-}$ ($X = As^{III}$)を、リンカー分子として希土類金属イオン (Ln^{3+}) を用いて、 K^+ 、 Cs^+ などのアルカリ金属イオンが中心にカプセル化したCrownエーテル類似のナノリングポリ酸、 $[Cs \subset Ln_4(H_2O)_8(AsW_9O_{33})_4]^{23-}$ (1)、 $[K \subset Ln_6(H_2O)_{12}(AsW_9O_{33})_6]^{35-}$ (2) がえられることを見出した。 $\{Ln(H_2O)_2(AsW_9O_{33})\}$ ユニットはLn-As-Ln結合角がほぼ90°度のL字構造のビルディングブロックであって、中心により大きな球

状カチオン（たとえば C_{60}^+ や C_{70}^+ など）がカプセル化された

$[\{Ln(H_2O)_2(AsW_9O_{33})\}_n]^{6n-}$ (n は8以上の整数)のリングクラスターの合成も可能であることが明らかにされた。 $Ln \cdots Ln$ 距離は5.1Åであって磁氣的に弱い反強磁性的相互作用が認められるもの

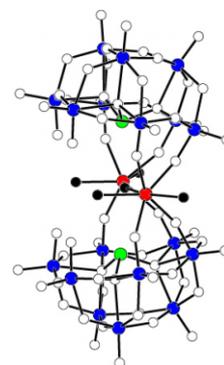


(1)



(2)

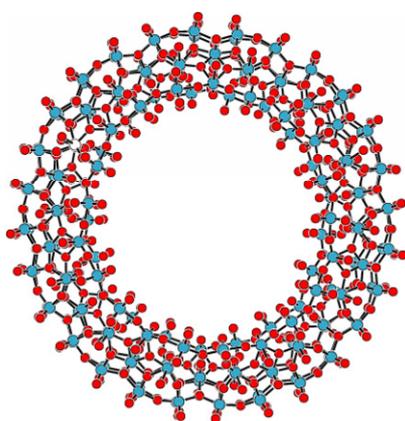
の発光スペクトル的には希土類イオン間のエネルギー移動はほとんど認められなかった。 Ln^{3+} としてEu-Ybまでのイオン半径の小さな希土類イオンがCrownエーテル類似のナノリング構造を与えることが示され、アルカリ金属イオンとしての Na^+ はハンバーガー構造の $[Yb_2(H_2O)_5(AsW_9O_{33})_2]^{12-}$ (3)を与えた。



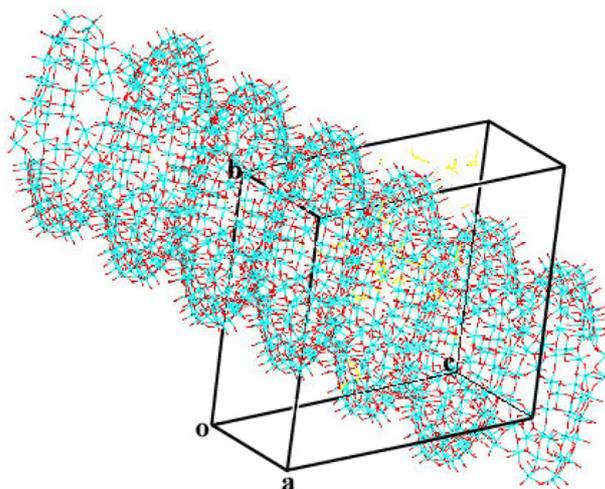
(3)

② ナノサイズ化に伴う物性発現、化学的安定性の定量化

H13年度に報告したナノリングモリブデンブルーは外径約35Å, 内径約23Åのタイヤ構造のモリブデンのポリ酸 $\{Mo_{142}\}$ であって理想的な D_{7d} 対称の完全なリング構造の $[Mo_{154}O_{462}(H_2O)_{70}H_{28}]$ ($\{Mo_{154}\}$)から内径を決定するリンカーとしての $[MoO_2(H_2O)]_2^{2+}$ が6個欠落した欠損構造である。このリンカーの脱落の程度はpH値に強く依存しpHの低下とともに完全リングが得られ易くなることが判明した。たとえばpH=1の合成条件下で $[Mo^V_{28}Mo^{VI}_{126}O_{462}H_{28}(H_2O)_{70}] \cdot 156.5H_2O \{Mo_{154}\}$ (4)が、さらには $\{Mo_{154}\}$ ナノチューブに相当する $[^iPrNH_3]_8[Mo^V_{28}Mo^{VI}_{126}O_{458}H_{12}(H_2O)_{66}] \cdot 127H_2O \{Mo_{154}\}_\infty$ (5) が得られた。5においては各 $\{Mo_{154}\}$ サブユニット間の結合は6個のMo-O-Mo架



(4)

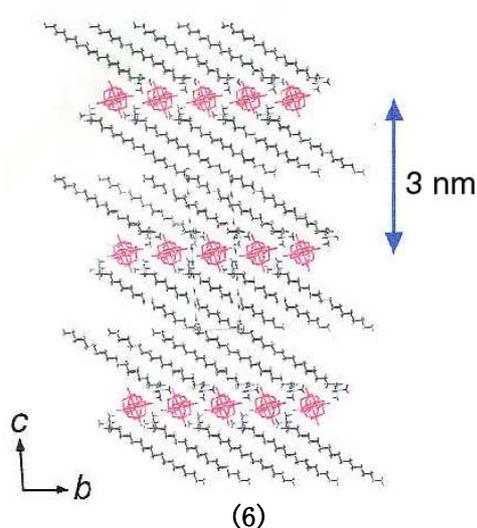


(5)

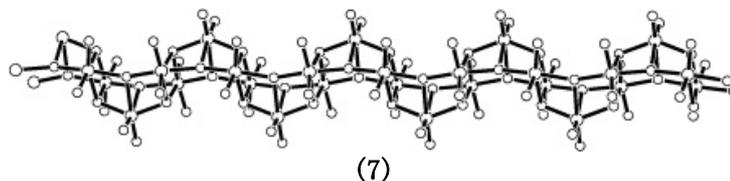
橋結合からなる新規構造のポリ酸ナノチューブであった。これらリング化合物の合成メカニズムと同時に、電気化学的性質も求められ電気化学的還元により褐色の $[H_{16}Mo^V_{12}O_{40}(Mo^{VI}O_3)_4]^{4-}$ に変換されることが示された。

モリブデンブルークラスターと界面活性剤とを用いたLangmuir-Blodgett膜の作成を試みる中でY-型累積膜の構造モデルとも呼べるdimethyldioctadecylammonium(DODA)

hexamolybdate (6) $(\text{DODA})_2[\text{Mo}_6\text{O}_{19}]$ の結晶構造の解析に成功した。6から明らかのように約3 nmの $[\text{Mo}_6\text{O}_{19}]^{2-}$ アニオン層間には層に対しおよそ 45° の角度でDODAカチオンの疎水性アルキル基が互いに向き合って二分子膜状となったstackingをしており、これはLB膜のY-型累積膜の構造モデルとみなせることが判明した。隣接の sp^3 タイプC原子間の結合はN原子から2と3位のC原子間がgauche型となっている以外trans型でありアルキル鎖間の強い相互作用の存在が示唆された。



従来、ファイバー状ポリ酸は Mo^{5+} の光生成による固体ホトクロミーや光発色を示すことが特徴であり光コンピューターの演算、記憶素子としての応用が期待される。そこで微細な単結晶しか得られないため、従来Rietveld法に頼った構造の報告例の多いこれら一連のファイバーポリ酸のx-線単結晶構造解析を試みる中で $[\text{EtNH}_3]_4[\text{Mo}_6\text{O}_{20}]$ の単結晶構造解析に成功した。 $[\text{EtNH}_3]_4[\text{Mo}_6\text{O}_{20}]$ は固体状態で良好な白→赤褐色の光発色を示し、アニオンは $\{\text{Mo}_4\text{O}_{16}\}_n$ のシート構造にシートの上下からジグザグ状に MoO_6 八面体が配位した構造であり、シート間にアニオンの末端酸素原子のみおよび架橋酸素原子のみと水素結合する二種類の $[\text{EtNH}_3]^+$ が存在した (7)。



③ 無機医薬の実現を目指して

ポリ酸の特異構造と物性に関して蓄積してきた研究結果に基づいて生理活性への応用を試み、(i)固形腫瘍(人乳癌、人結腸癌)に対する抗腫瘍活性、ヘルペス、エイズ、ミクソ(例えばインフルエンザ)ウイルスに対する抗ウイルス活性(特にW/Vのポリ酸がHIVやミクソウイルスの抑制に対し高活性であること)とその作用機構の検討、(ii)院内感染の主因であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、及び肺炎連鎖球菌Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)に対する抗菌活性を見出してきた。(i)の抗ウイルス活性の中でHIVに対してはポリ酸がHIVのgp-120と強く相互作用しreceptorとの融合を妨げることが示された。抗MRSA活性については我が国での感染症対策の重要性という観点から実用化に向けたメカニズムの解明を試み、ポリ酸が細胞膜外に存在するプロテアーゼとPBP2' (耐性の原因となる膜たんぱく質)との反応を促進することが示された。今後、毒性試験、薬物投与の治療スケジュールなどに関する動物実験も検討する。

3. 研究実施体制

山瀬グループ

①山瀬利博（東京工業大学・資源化学研究所、教授）

〔研究項目〕

（１）リング型モリブデンブルーの合成とキャラクタリゼーション

（２）ポリ酸の生物活性と無機医薬化

（３）分子素子、分子機械の構築と総合評価

②成毛治朗（東京工業大学・資源化学研究所、助教授）

〔研究項目〕

（１）高機能希土類ポリ酸のナノサイズ化と光化学

（２）ポリ酸の電気化学的性質とセンサーの開発

③石川英里（東京工業大学・資源化学研究所、助手）

〔研究項目〕

（１）ポリ酸の化学的・生物学的安定性と細胞毒性

（２）モリブデンブルーの磁気化学的性質

④澤田圭樹（東京工業大学・資源化学研究所、教務職員）

〔研究項目〕

（１）ナノサイズ希土類ポリ酸の合成と光機能

（２）ホトクロミックポリ酸を用いた光コンピューター用演算素子の構築

⑤小井詰史朗（CREST研究員）

〔研究項目〕 ポリ酸の薬剤作用メカニズム

⑥伊藤建（CREST研究員）

〔研究項目〕 モリブデンブルー単分子膜の作製と光学的性質

⑦福田貴之（CREST技術員）

〔研究項目〕 ポリ酸分子と薬剤との会合体の合成

⑧矢崎 里美（CREST研究補助員）

〔研究項目〕 モリブデンブルー単分子膜の作製と光学的性質

⑨中田季位（CREST研究補助員）

〔研究項目〕 ポリ酸の薬剤作用メカニズム

⑩呉 争玲

〔研究項目〕 分子カプセル化ポリ酸の細胞毒性

尾関グループ

①尾関智二（東京工業大学・大学院物質科学専攻、助教授）

〔研究項目〕

（１）SPring 8放射光によるポリ酸の結晶構造

（２）ビルディングブロックとリンカー（ボルト，糊）との組み合わせによる分子素子、機械のモデル化

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

（1）論文発表

- Toshihiro Yamase and Petra Viviane Prokop, Photochemical Formation of Tire-Shaped Molybdenum Blues : Topology of a Defect Anion, $[\text{Mo}_{142}\text{O}_{432}\text{H}_{28}(\text{H}_2\text{O})_{58}]^{12-}$, ANGEWADTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, (2002. 3)
- Haruo Naruke and Toshihiro Yamase, Size-Dependent Population of Trivalent Rare Earth Cations (RE^{3+}) in $[(\text{RE})_2(\text{H}_2\text{O})]_2(\text{SbW}_9\text{O}_{33})(\text{W}_5\text{O}_{18})_2]^{15-}$, and Structural Characterization of a Luthetium-Polyoxotungstate Complex $[\text{Lu}_3(\text{H}_2\text{O})_4(\text{SbW}_9\text{O}_{33})_2(\text{W}_5\text{O}_{18})_2]^{21-}$, THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, Vol. 75, No. 6, (2002)
- T. Yamase, Eri Ishikawa, Bogdan Botar, Keisuke Fukaya and Shirou Shigeta, MAGNETIC EXCHANGE COUPLING AND POTENT ANTIVIRALACTIVITY OF $[(\text{VO})_3(\text{SbW}_9\text{O}_{33})_2]^{12-}$, NANOSTRUCTURE SCIENCE AND TECHNOLOGY (2002)
- 山瀬利博, ポリオキソメタレートと抗ウイルス作用—無機医薬の実現をめざして—、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、Vol. 201, No. 4, (2002. 4. 27.)
- Toshihiro Yamase and Haruo Naruke, $\text{Gd}_4\text{Mo}_7\text{O}_{27}$, a novel phase in the Gd_2O_3 - MoO_3 system, Acta Crystallographica Section E58, i62-i64, (2002)
- 山瀬利博, 触媒のキャラクタリゼーション、時間分解ESR分光法によるポリ酸の溶液光化学の研究、触媒学会、Vol. 44, 5, (2002)
- Keisuke Fukaya and Toshihiro Yamase, Alkali Metal-Controlled Self-Assembly of Crown-Shaped Ring Complexes of Lanthanide/ $[\alpha\text{-AsW}_9\text{O}_{33}]^{9-}$ $[\text{AsW}_9\text{O}_{33}]^{9-}$ (1/1:mol/mol): $[\text{Kc}\{\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{AsW}_9\text{O}_{33})\}_6]^{35-}$ and $[\text{Csc}\{\text{Eu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{AsW}_9\text{O}_{33})\}_4]^{23-}$, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **42**, 654-658 (2003.6)

（2）特許出願

H14年度特許出願件数：1件（研究期間累積件数：1件）