

原田 明

大阪大学大学院理学研究科・教授

自己組織化超分子ポリマーの動的機能化

§1. 研究実施の概要

「小さな分子」だけでなく、「大きな分子（高分子）」を分子の部品として用いて、「超分子」だけでなく、「超分子ポリマー」を用いてより大きな構造体を形成させ、新たな機能の発現を目指した。本年度は特に超分子ポリマーの動的機能と分子認識のマクロスケールでの可視化を中心に研究を展開した。光外部刺激により分子が分子の間を滑って動くロタキサン型超分子ポリマーを用いた伸縮制御超分子システムの開発、ホスト分子とゲスト分子をそれぞれミリメートルサイズの高分子（ゲル）に修飾し、これらを水中で振とうするだけでこれらのゲルが分子認識を介して特異的に自己集積するシステムの開発に成功した。

§ 2. 研究実施体制

(1)原田グループ

- ① 研究グループ長:原田 明（大阪大学大学院理学研究科、教授）
- ② 研究項目

ホスト-ゲスト相互作用を利用した自己組織化超分子ポリマー構造体において光などの外部刺激により分子が分子の間を滑って動くシステムを構築するためのロタキサン型の伸縮制御超分子システムおよび超分子触媒、超分子センサーの開発、並びに分子認識を介したマクロスケールでの自己集積・組織化とその機能化。

§3. 研究実施内容(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

1. 伸縮超分子

1-1. 刺し違いダイマーによる伸縮超分子の合成

先に我々はシクロデキストリン (CD) にアゾベンゼン誘導体などのゲスト分子を結合することにより得られる刺し違いダイマー (図 1) を主鎖

や側鎖に有するポリマーを合成し、その光による伸縮について検討してきた。その結果、刺し違いダイマーを側鎖の架橋部分として有するポリマー

は光により、可逆的に伸縮することが明らかになった。しかし、得られたゲルは巨視的には大きな伸縮はみられなかった。

そこで、光異性化するアゾベンゼンゲスト部分のほかに光異性化により外れた CD を収容するゲスト部分 (C7 疎水部) を

ポリエチレングリコールを通して挿入したところ(図 2)、

光によりアゾベンゼン部と C7 疎水部とを往復し、伸縮する高分子を得ることができた。^{3,7}

1-2. ロタキサン構造を有する伸縮超分子の設計と合成

先に私たちは CD を有するホスト高分子とアゾベンゼンを有するゲスト高分子とを水中で紫

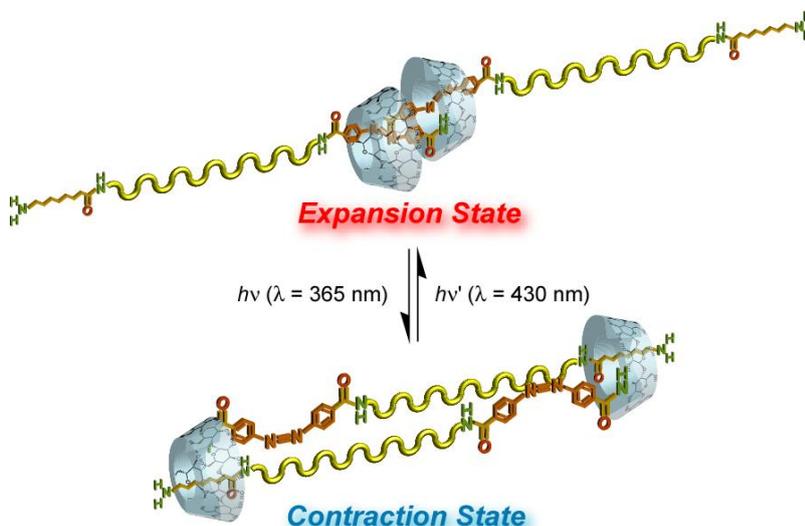


図 1. 光照射で超分子構造が変化する刺し違いダイマー

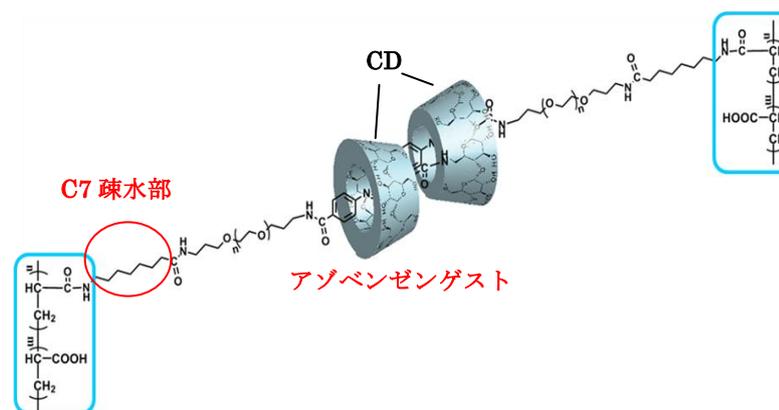


図 2. 刺し違いダイマー構造を側鎖にもつポリマー

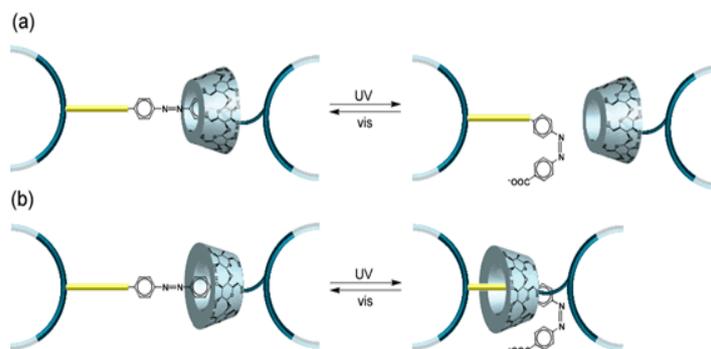


図 3. CD ポリマーとアゾベンゼンを側鎖に導入したポリマーからなる光応答性システム

外線あるいは可視光を照射すると、溶液の粘度が変化することをみいだした。すなわち、アゾベンゼンがトランス構造の際、CD環はアゾベンゼンを取り込み架橋部となり、紫外光を照射しシス型に異性化すると、CD環はアゾベンゼンからは外れることを示している (図 3)。

そこで、CDを有するポリマーとアゾベンゼンと疎水部との両方をリンカー部を介して有するポリマーを水中で混合することにより、光によりゾルゲル変換するシステムが構築できると考えた。そこで、末端にアダマンタンをストッパーとするゲストモノマーを合成し、CDポリマー存在下でゲストモノマーを重合したところ、ゲルが得られた。このゲルに紫外光を照射することにより、CD環がアゾベンゼン部と疎水部を往復する伸縮ポリマーを合成した。⁶

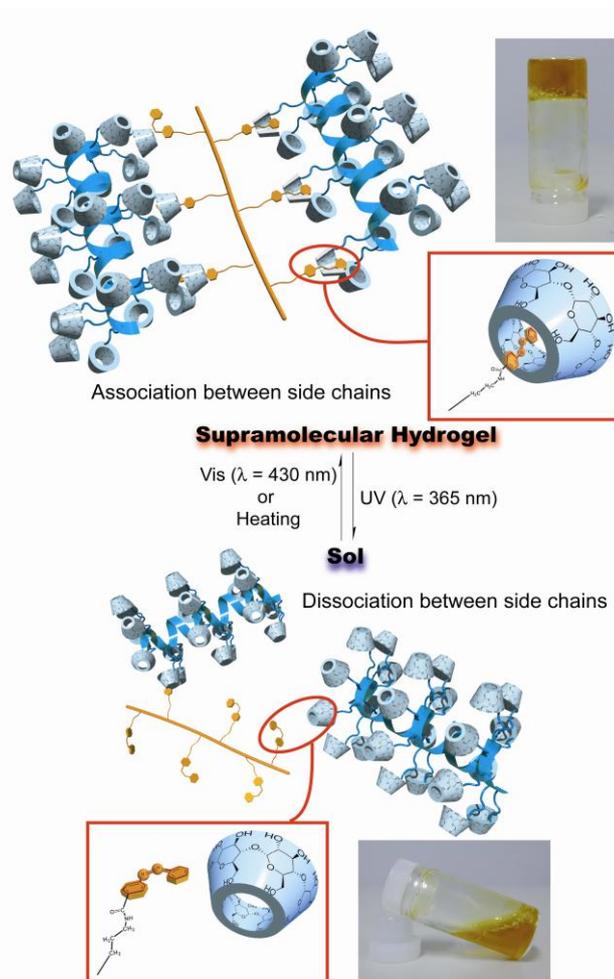


図 4. CD 修飾カードランとアゾベンゼンポリマーからなる光応答性材料

1-3. かたい主鎖を有するポリマーによる伸縮超分子の設計と合成

上述のような炭素-炭素結合からなるビニルポリマーでは主鎖が柔軟なために分子レベルでは伸縮するが、巨視的に伸縮するポリマーを得ることは困難であった。そこで、かたい主鎖を用いることを考えた。そのためにかたい主鎖を有する多糖類であるカードランを用いた。(カードランは水中で3重らせんを形成するかたい高分子である。) カードランにCDとアゾベンゼンからなる刺し違いダイマーを架橋剤として用いてゲルを形成させた(図 4)。¹³ このゲルに紫外光を照射したところ、ゲルは重量にして約 50%収縮した。また、可視光を照射したところ、元に戻った(図 5)。以上のように光で伸縮するポリマーを構築することができた。

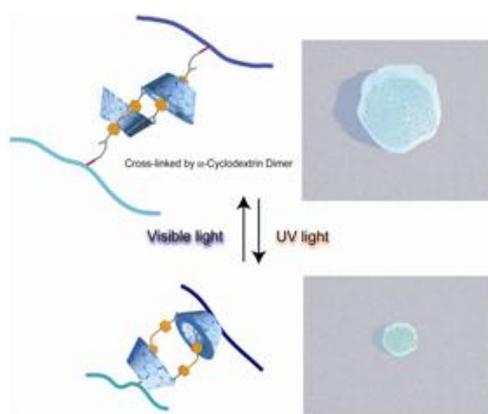


図 5. 光照射による可逆的状态変化

2. 分子認識による巨視的自己組織化

超分子形成（分子認識）を巨視的な世界で実現するにはどうしたらよいだろうか。大きな分子を用いれば、「分子認識」を見ることが出来るかもしれない。ゲルはポリマーを架橋剤で架橋したもので、分子量は無限に大きく、一つのゲルは一つの分子と見ることもできる。ゲルにホスト部分とゲスト部分をそれぞれ導入することができれば、ホスト-ゲスト相互作用（分子認識）に基づいた相互作用を見ることが出来るのではないかと考えた。

2-1. ゲルの調整

そこで、その土台としてポリアクリルアミドゲル(PAAMG) を用いることにした。PAAMG は DNA の配列を決定するときに使われるゲルであることからわかるように DNA との相互作用は無視できる。また種々のタンパク質の電気泳動の際、用いられるゲルであり、タンパク質との相互作用も弱い。さらに多糖類の GPC (SEC) のゲルなどにも用いられるように糖類との相互作用もほとんど無視できる。

この PAAMG を骨組みとして、ホスト分子とゲスト分子をそれぞれに有するゲルを作製した (図 6)。ホスト分子としてはシクロデキストリン (CD) を用いることにした。また、ゲスト分子としては (さまざまな分子が考えられるが、) β -CD に強くとりこまれるアダマンタン (Ad) を用いた。ホスト分子を有するゲルはアクリルアミド、ビスアクリルアミドと CD モノマーとの共重合により作製した。

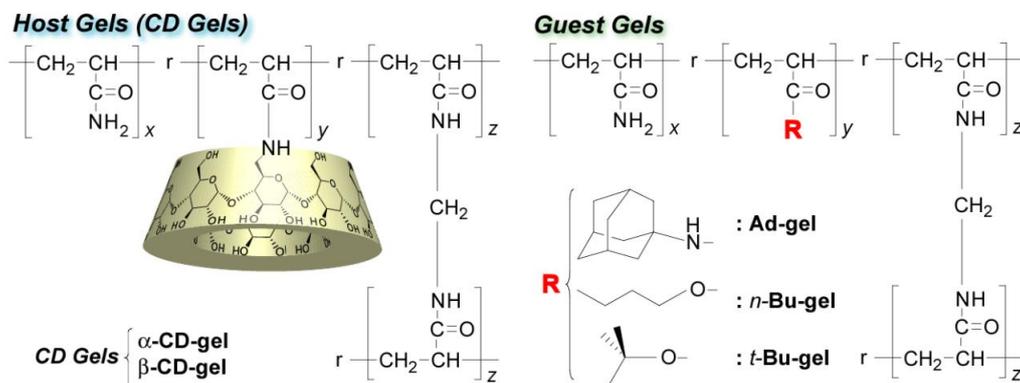


図 6. ホストゲルとゲストゲル

まず、PAAMG 同士は全くくっつかない。また、ホスト分子 (CD) を有するゲル (ホストゲル) 同士も全くくっつかないし、ゲスト分子 (Ad) を有するゲル (ゲストゲル) 同士も全くくっつかない。

ところが、ホストゲルとゲストゲルを接触させると、強く結合した (図 7)。一度結合したゲルは両方から引っ張っても離れない。そこで、引張り試験機で、接合したゲルを両端

から引張ってみたところ、接合面でははずれず、ゲストゲルの一部が切断された。このことはホストゲルとゲストゲルは非共有結合で結合しているにもかかわらず、強く結合しており、引張ってもはずれず、ゲストゲルの方が切断されたことを示している。

ホストゲル (β -CD) とゲストゲル (Ad) をそれぞれ赤色と緑色に着色し、数 mm の立方体に切断し、水を加え、振とう

機で攪拌したところ、ゲルは次々に結合し、集合体を形成した。この集合体をよく見てみると、赤色の隣には緑色、緑色の隣には赤色のゲルというように、交互に結合し、組織体を形成していることがわかった (図 8)。ゲル同士の結合は強く、組織体の端をピンセットで挟むと、結合した全てのゲルがくっついたまま、取り出すことができた (図 9)。

2-2. 選択性

さて、「自己組織化」において、「選択性」は最も重要である。そこでホストゲルとして β -CD を有するゲルの他に α -CD を有するゲルも調製した。また、ゲストゲルとして n -ブチル基を有するゲルと t -ブチル基を有するゲルを作製した。

まず、 α -CD ゲル、 n -ブチルゲル、 t -ブチルゲルをそれぞれ青色、黄色、緑色に着色し、数 mm 角に切断し、水中で振とう機で攪拌すると、 α -CD ゲルは n -ブチルゲルとのみ結合し、単一の集合体を形成した (図 10a)。一方、 t -ブチルゲルとは全く結合しなかった。

α -CD ゲルの代わりに β -CD ゲルを用いた場合、逆に β -CD ゲル (赤色) は t -ブチルゲルとのみ結合し、単一の集合体を形成した (図 10b)。 n -ブチルゲルとは全く結合しなかった。興味深いことに、このような選択性は CD とゲスト分子 (低分子) との系では現れず、CD はいずれのゲスト分子も取り込む。ホスト分子とゲスト分子がゲルに固定することにより

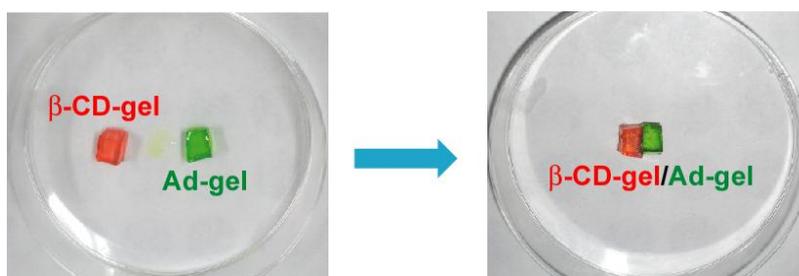


図 7. β -CD ゲルとアダマンタン (Ad) 修飾ゲルを水中で振とうすることによって瞬時にゲルが接着

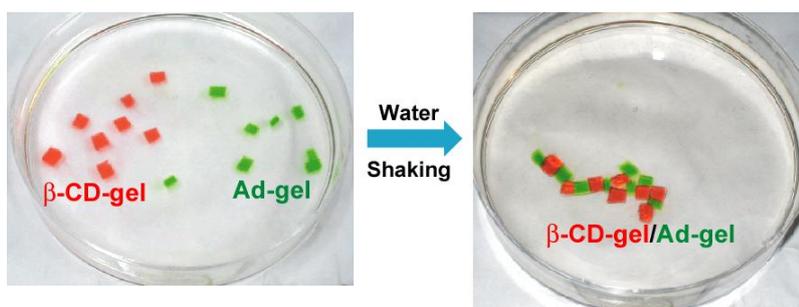


図 8. ホストゲルとゲストゲルが交互に結合した組織体



図 9. ピンセットで取り出されたホストゲル-ゲストゲル交互組織体

厳密な選択性が発現された。

さらに α -CDゲル(青色)、 β -CDゲル(赤色)、*n*-ブチルゲル(黄色)、*t*-ブチルゲル(緑)を水中で振とう機で攪拌したところ、 α -CDゲル(青色)は*n*-ブチルゲル(黄色)とのみ結合し、単一の集合体を形成し、 β -CDゲル(赤色)は*t*-ブチルゲル(緑色)とのみ結合し、単一の集合体を形成した(図10c)。生命体の厳密な選択性を彷彿とさせるような完璧な選択性が見られた。⁸

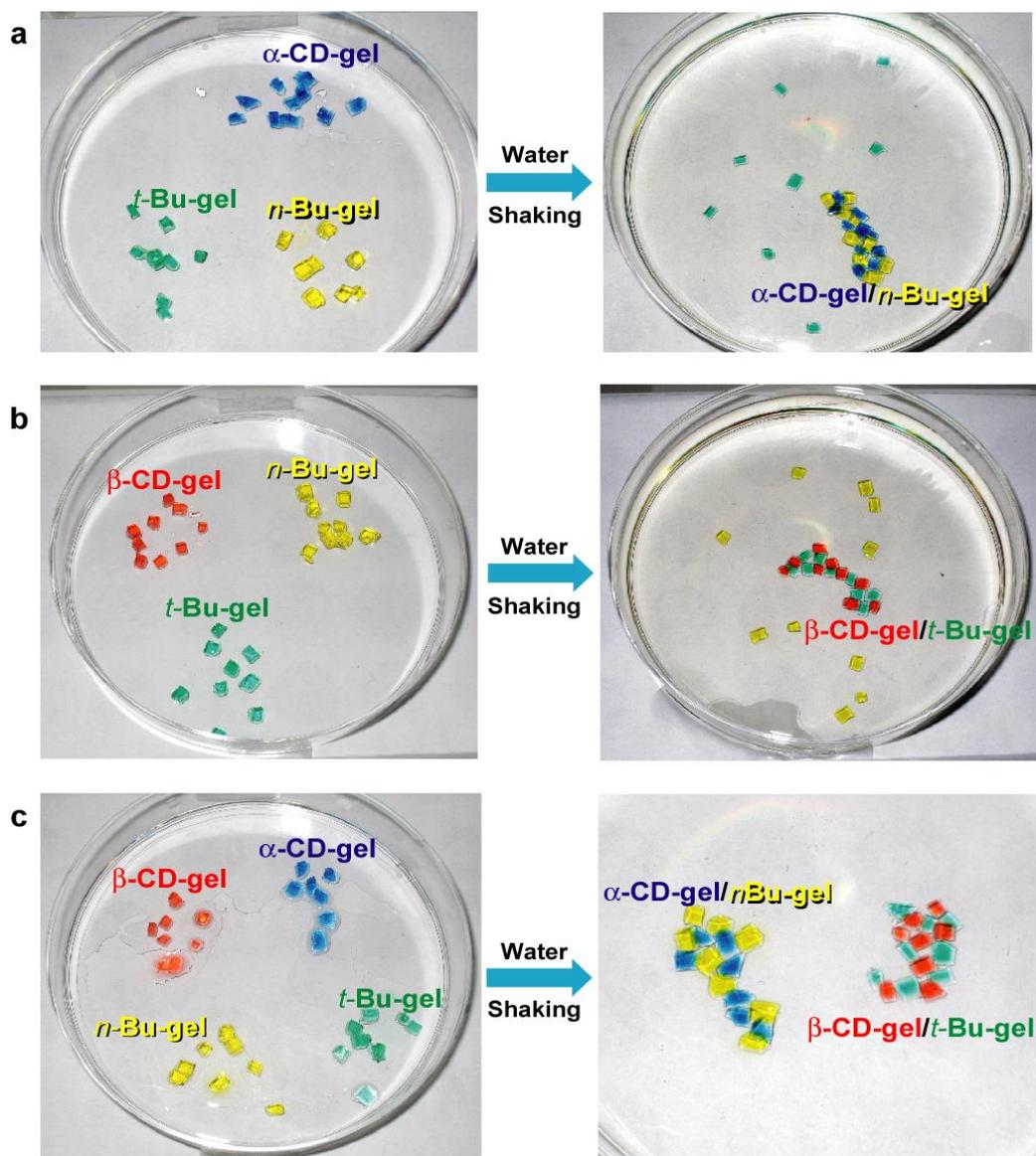


図10. ホストゲル (α -CDゲル(青色)、 β -CDゲル(赤色)) とゲストゲル (*n*-ブチルゲル(黄色)、*t*-ブチルゲル(緑色)) との選択的結合. (a) α -CDゲル/*n*-ブチルゲル/*t*-ブチルゲルの3種, (b) β -CDゲル/*n*-ブチルゲル/*t*-ブチルゲルの3種, および(c) α -CDゲル/ β -CDゲル/*n*-ブチルゲル/*t*-ブチルゲルの4種のゲルを水中で振とう。

§4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

① 発行済論文数(国内(和文) 0件、国際(欧文) 12件)

② 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 1件、国際(欧文) 3件)

● 論文詳細情報

1. Yamauchi, K.; Miyawaki, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. “A Molecular Reel: Shuttling of a Rotor by Tumbling of a Macrocyclic” *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (4), 1040-1046. (DOI:10.1021/jo902393n)
2. Taura, D.; Li, S.; Hashidzume, A.; Harada, A. “Formation of Side-Chain hetero-Polypseudorotaxane Composed of α - and β -Cyclodextrins with a Water-Soluble Polymer Bearing Two Recognition Sites” *Macromolecules* **2010**, *43* (4), 1706-1713. (DOI:10.1021/ma902712u)
3. Li, S.; Taura, D.; Hashidzume, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. “Photocontrolled Size Changes of Doubly-Threaded Dimer Based on an α -CD Derivative with Two Recognition Sites” *Chem. Lett.* **2010**, *39* (3), 242-243. (DOI:10.1246/cl.2010.242)
4. Yamauchi, K.; Miyawaki, A.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A., “Switching from *altro*- α -Cyclodextrin Dimer to *pseudo*[1]Rotaxane Dimer through Tumbling” *Org. Lett.* **2010**, *12* (6), 1284-1286. (DOI:10.1021/ol1001736)
5. Harada, A.; Hashidzume, A. “Supramolecular Polymers Based on Cyclodextrins and Their Derivatives” *Aust. J. Chem.* **2010**, *63* (4), 599-610. (DOI:10.1071/CH09609)
6. Tamesue, S.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Shinkai, S.; Harada, A. “Photoswitchable Supramolecular Hydrogels Formed by Cyclodextrin and Azobenzene Polymers” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *122* (41), 7623-7626. (DOI:10.1002/ange.201003567)
7. Li, S.; Taura, D.; Hashidzume, A.; Harada, A. “Light-Switchable Janus [2]Rotaxanes Based on γ -Cyclodextrin Derivatives Bearing Two Recognition Sites Linked with Oligo(ethylene glycol)” *Chem. Asian. J.* **2010**, *5* (10), 2281-2289. (DOI:10.1002/asia.201000169)
8. Harada, A.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H. “Macroscopic Self-Assembly through Molecular Recognition” *Nature Chem.* **2011**, *3* (1), 34-37. (DOI:10.1038/nchem.893)
9. Kanaya, A.; Takashima, Y.; Harada, A. “Double Threaded Dimer and Supramolecular Oligomer Formed by Stilbene Modified Cyclodextrin -Effect of Acyl Migration and Photo Stimuli” *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (2), 492-499.

(DOI:10.1021/jo101936t)

10. Sakamoto, K.; Takashima, Y.; Hamada, N.; Ichida, H.; Yamaguchi, H.; Yamamoto, H.; Harada, A. "Selective Photoinduced Energy Transfer from a Thiophene Rotaxane to Acceptor" *Org. Lett.* **2011**, *13* (4), 672-675. (DOI: 10.1021/ol102912g)
11. Oi, W.; Isobe, M.; Hashidzume, A.; Harada, A. "Macromolecular Recognition of Cyclodextrins: Discrimination between Human and Bovine Serum Albumins by Cyclodextrins" *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32* (6), 501-505. (DOI:10.1002/marc.201000699)
12. Oi, W.; Hashidzume, A.; Harada, A. "Macromolecular Recognition by Cyclodextrins. Interaction of Cyclodextrins with Poly(N-acryloyl-amino acids)", *Polymer* **2011**, *52*(3), 746-751. (DOI:10.1016/j.polymer.2010.12.027)
13. Tamesue, S.; Takashima, Y.; Yamaguchi, H.; Shinkai, S.; Harada, A. "Photochemically-controlled Supramolecular Curdlan/Single-Walled Carbon Nanotube Composite Gel: Preparation of Molecular Distaff by Cyclodextrin Modified Curdlan and Phase Transition Control", *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, in press. (DOI: 10.1002/ejoc.201100077)
14. Hu, J.; Hashidzume, A.; Harada, A. "Photoregulated Switching of the Recognition Site of α -Cyclodextrin in a Side Chain Polyrotaxane Bearing Two Recognition Sites Linked with Oligo(ethylene glycol)", *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, in press. (DOI: 10.1002/macp.201100029)
15. Yamaguchi, H.; Kobayashi, R.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Harada, A. "Self-Assembly of Gels through Molecular Recognition of Cyclodextrins: Shape Selectivity for Linear and Cyclic Guest Molecules", *Macromolecules* **2011**, in press. (DOI: 10.1021/ma200398y)
16. 山口浩靖, 原田明 "抗体超分子錯体を用いた特異的バイオセンシング", *Chem. Sens.* **2011**, in press.

(4-2) 知財出願

- ① 平成22年度特許出願件数(国内 1件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 3件)