

原子・分子の自在配列と特性・機能  
2021 年度採択研究者

|                  |
|------------------|
| 2021 年度<br>年次報告書 |
|------------------|

森本 淳平

東京大学 大学院工学系研究科  
講師

サブナノ有機ブロックの配列による有機構造体の緻密設計

## § 1. 研究成果の概要

本研究では、サブナノメートル単位で配座制御された有機ブロックを用いることで、ナノ構造体の緻密な設計を実現することを目指している。具体的には、アミド窒素上に官能基が導入されたアミノ酸をサブナノ有機ブロックとして、ナノ構造体の自在設計に取り組んでいる。

今年度の研究として、まず、サブナノ有機ブロックで構築されるナノ構造体の構造解析手法の確立に取り組んだ。具体的には、NMR 計測データを活用した構造解析手法の構築を行った。NMR 計測を用いた手法については、ナノ構造体に特徴的な3級アミド構造を含むオリゴマーの構造解析手法を確立するために、3級アミド構造を含む剛直な環状ペプチドを参照構造として、パラメータの最適化を行った。その結果、構造解析に有用な式の導出に成功した。

次に、サブナノ有機ブロックを用いて構築したナノ構造体を足場として、タンパク質に対するリガンド設計を行うことができるかを検証した。なお、今回は、一種類のサブナノ有機ブロックだけを用いたナノ構造体に限定して検討を行った。まず、足場となるナノ構造体に官能基を導入しても足場構造が崩れないかどうかを検証した。DFT 計算および分子動力学計算や NMR 測定を通じて、安定立体配座の推定を行ったところ、官能基の導入前後で足場構造は大きく変化しないことが示唆された。この結果を受け、がん関連タンパク質である MDM2 を標的として、ナノ構造体を足場としたリガンド分子の設計・合成・評価を行った。その結果、MDM2 に結合するリガンド分子を複数生み出すことに成功した。また、設計した分子と標的タンパク質 MDM2 との相互作用解析に取り組み、共結晶構造解析などを通じて、設計手法の妥当性の実証に成功した。

今後は、複数のサブナノ有機ブロックを組み合わせることで、有機ナノ構造体の多様性を拡張していき、本年度取り組んできた構造解析手法を用いて、構築したナノ構造体の構造を明らかにする。さらに、実現した多様な有機ナノ構造体を活用して、タンパク質リガンド設計手法を発展させていく予定である。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Oligo(N-methylalanine) as a Peptide-Based Molecular Scaffold with a Minimal Structure and High Density of Functionalizable Sites”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, vol. 61, No. 14, e202200119, 2022