

原子・分子の自在配列と特性・機能  
2021 年度採択研究代表者

2022 年度  
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

## 研究成果の概要

本研究では、モノマー単位で3次元構造が規定されたサブナノ有機ブロックを用いてオリゴマーを構築し、サブナノメートル単位で精密に設計されたナノ構造体を構築することを目指している。今年度は、下記の2つの研究項目を実施した。

### 1. 新たなサブナノ有機ブロックの開発

これまでに開発してきたNメチルアラニン型のサブナノ有機ブロックに続く新たなブロックとして、立体配座が制御されたβアミノ酸型の新たなサブナノ有機ブロックを開発した。具体的には、シクロペンタン環によって主鎖の二面角回転が制限されたβアミノ酸のアミノ基上にアルキル基が導入されたサブナノ有機ブロックを設計し、このサブナノ有機ブロックから構成されるオリゴマーが設計通りのナノ構造体を形成することを、量子力学計算・X線結晶構造解析・分子動力学シミュレーション・NMR解析などの手法を用いて確かめた (Org. Biomol. Chem., vol. 20, pp. 6994-7000, 2022)。

### 2. Nメチルアラニン骨格がペプチドの膜透過性に与える影響の研究

サブナノ有機ブロックを利用した生体応用研究の一環として、Nメチルアラニン骨格の導入がペプチドの細胞膜透過性に与える影響の評価を行った。その結果、これまでに知られている通り、Nメチルアミド構造の導入によってペプチドの膜透過性が向上することが確認された。また、比較として、アミドやNメチルアミドの等価体であるエステル構造についても、同じ配列のペプチド群に導入して、その膜透過性への影響を評価したところ、興味深いことに、Nメチルアミド構造よりもさらに膜透過性を向上する場合があることが明らかとなった (Nat. Commun. vol. 14, pp. 1416, 2023)。

## 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Residue-Based Program of a β-Peptoid Twisted Strand Shape via a Cyclopentane Constraint”, Jungyeon Kim, Hiroka Kobayashi, Marin Yokomine, Yota Shiratori, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Koji Umezawa, Daisuke Kuroda, Kouhei Tsumoto, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando, *Organic & Biomolecular Chemistry*, vol. 20, pp. 6994–7000, 2022
- 2) “Label-free quantification of passive membrane permeability of cyclic peptides across lipid bilayers: Penetration speed of cyclosporin A across lipid bilayers”, Takahiro Ono, Kazuhito V. Tabata, Yuki Goto, Yutaro Saito, Hiroaki Suga, Hiroyuki Noji, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando, *Chemical Science* vol. 14, 345–349, 2022.
- 3) “Amide-to-ester substitution as a stable alternative to N-methylation for increasing membrane permeability in cyclic peptides”, Yuki Hosono, Satoshi Uchida, Moe Shinkai, Chad E. Townsend, Colin N. Kelly, Matthew R. Naylor, Hsiau-Wei Lee, Kayoko Kanamitsu, Mayumi Ishii, Ryosuke Ueki, Takumi Ueda, Koh Takeuchi, Masatake Sugita, Yutaka Akiyama, Scott R. Lokey, Jumpei Morimoto, and Shinsuke Sando, *Nature Communications* vol. 14, pp. 1416, 2023.
- 4) “Each side chain of cyclosporin A is not essential for high passive permeability across lipid bilayers”, Takahiro Ono, Kazuhito V. Tabata, Hiroyuki Noji, Jumpei Morimoto, and Shinsuke

Sando, *RSC Advances* vol. 13, 8394–8397, 2023.