

シクロデキストリン超分子分析試薬

1 はじめに

アミノ酸の一つ一つには優れた機能はないが、これらが集合したペプチドやタンパク質には新しい生体機能が現れる。この様に複数の分子が集まることによって、それぞれの分子のもつ機能の和を越えた新しい機能が生まれ、これらの概念を「超分子」と呼ぶ研究領域が誕生している。本稿では、これら超分子の概念を分析試薬の設計に導入した超分子分析試薬として、特に天然由来の包接化合物であるシクロデキストリンと分子認識プローブを組み合わせた超分子シクロデキストリン複合体を用いる超分子分析試薬について、筆者らの研究を中心に解説する^{1)~3)}。

2 シクロデキストリンを用いる超分子分析試薬

2.1 シクロデキストリンの機能

シクロデキストリン (CD) は、グルコースが α -1, 4結合で繋がった環状オリゴ糖であり、環を構成するグルコースの数により、6個の α -CD、7個の β -CD、8個の γ -CDが知られている。図1に示すように、外側が親水的な水酸基からなり水に可溶で内側に炭化水素からなる疎水空洞を有しているために、様々な有機化合物を疎水性相互作用で空洞内に取り込み、水に可溶化する機能を有している。筆者らはこの包接機能に着目し、CDが包接可能な様々な分子認識プローブを開発し、CD空洞内での分子認識プローブの包接構造変化や修飾CDとの多点認識、天然由来のCD空洞が有するキラル環境に基づく新規な超分子分析試薬の開発を行っている。

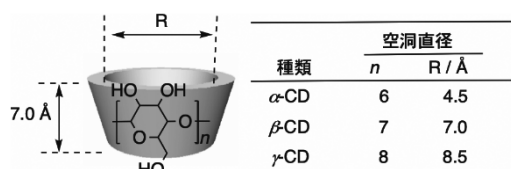


図1 シクロデキストリンの種類

2.2 二量体形成に基づく分析試薬

空洞の最も大きな γ -CDと分子認識プローブの複合体では、情報変換部位にピレンやアントラセンなどの蛍光団を用いることにより、分子認識反応に基づく γ -CD内でのプローブの二量体形成により蛍光色の異なる二量体発光（エキシマー）に情報変換できる。例えば、ベンゾ-15-クラウン-5エーテル (B15C5) は K^+ イオンとサンドイッチ錯体を形成することから、認識部位に

B15C5を用いたピレン型プローブ (1a) と γ -CDの複合体では、水中で K^+ イオン選択的なダイマー発光を示す分析試薬となる (図2)。同様に認識部位をポダンド骨格 (1b) にすると、 Pb^{2+} イオン選択的な蛍光応答が得られる。金属錯体の未配座を用いると、水中でのリン酸誘導体との相互作用が期待できる。認識部位をジピコリルアミン (dpa) の Zn^{2+} 錯体 (2) にすることで、リン酸誘導体であるピロリン酸やトリリン酸に選択的なダイマー発光が得られる (図3)。フェニルボロン酸は、シスジオールを有する有機化合物と水中でエステルを形成する。したがって認識部位にフェニルボロン酸を有するピレン型プローブ (3a) では、単糖類の中でも分子内で2か所にフェニルボロン酸が結合できるD-グルコースに対して、選択的な蛍光応答を示す分析試薬となる。興味深いことに、蛍光団をピレンからよりスリムな骨格のアントラセンに代えたプローブ (4) では、D-ガラクトースに選択的な応答を示す。またピリジルボロン酸を有するピレン型プローブ (3b) との複合体では、 γ -CD空洞のキラリティーに基づき、グルコースのD体とL体を識別し、D-グルコースのみに応答するキラルな糖の識別にも成功している。これらの選択性は、 γ -CD空洞内での二量体構造の安定性に強く依存した機能と言える。

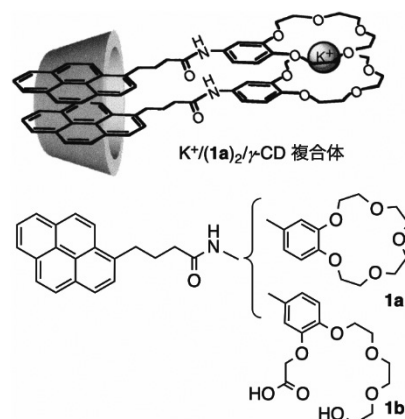


図2 二量体形成に基づく分析試薬

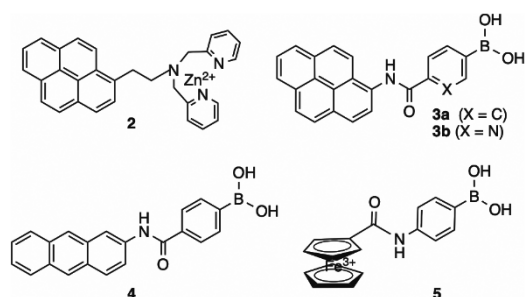


図3 分子認識プローブの構造

2.3 多点認識に基づく分析試薬

シクロデキストリンの二級水酸基側に分子認識部位を導入した修飾 CD と分子認識プローブとの複合体では、多点認識に基づく分析試薬の開発が可能となる。例えば、クマリン型の蛍光部位を有する dpa-Cu²⁺ 錯体を β -CD に化学修飾したプローブ **6** では、CD の空洞でアデニン部位を認識し、錯体部分でリン酸部位を認識する多点認識により、アデノシン三リン酸 (ATP) の選択的認識が可能になる (図 4a)。プローブ **6** の ATP に対する 1:1 型の結合定数は、 $3.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ であった。一方、3-フルオロフェニルボロン酸を化学修飾した修飾 γ -CD (**7**) と dpa-Zn²⁺ 錯体を認識部位に有するピレン型蛍光プローブ (**8**) の複合体では、より高度な多点認識により、ATP に対する 1:1 型の結合定数は、さらに 2000 倍増加し、 $6.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ に達する (図 4b)。

修飾 β -CD (**7** の β -CD 体) とアントラセン型蛍光プローブ (**4**) の複合体では、D-グルコースに対する 2 点認識が可能となり、D-グルコース認識時に複合体構造が剛直になる。このため蛍光団の無輻射失活が減少し、D-グルコース選択的な発蛍光型の分析試薬を得ることができる。同様に、電気化学応答を示すフェロセン部位を有するフェニルボロン酸型プローブ (**5**) とフェニルボロン酸修飾 β -CD との複合体を用いることで、D-グルコース選択的な電気化学応答を示す分析試薬の設計も可能である²⁾。

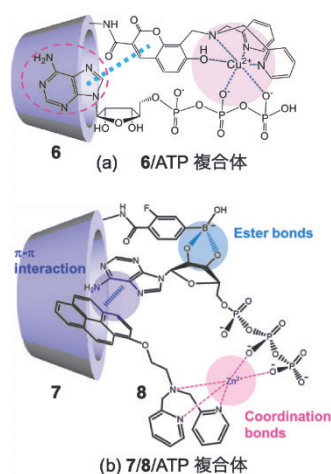


図 4 多点認識に基づく分析試薬

2.4 超分子キラリティーを用いる分析試薬

超分子の特徴として、異なる複数の要素がそろった時にのみ、分子間相互作用が強まり特異的な複合体が得られる場合がある。例えば筆者らは、クラウンエーテル部位とジピコリルアミン部位の二つの認識部位を持つジトピック型アゾプローブ (**9**) を設計している。水中でアゾプローブ **9** を大きな空洞を有する γ -CD に二分子包接させることで、誘起円二色性スペクトル (ICD), および紫外・可視吸収 (UV-Vis) スペクトル測定により各カ

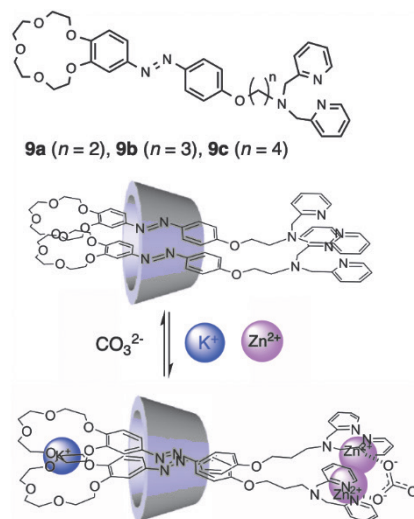


図 5 超分子キラリティーを用いる分析試薬

チオン種、各アニオン種存在下における超分子複合体の特異な応答挙動を明らかにしている。**9a**/ γ -CD 複合体では、B15C5 部位とサンドイッチ錯体を形成する K⁺ イオン、dpa と結合する Zn²⁺ イオン、そして 2 か所の dpa-Zn²⁺ 錯体を架橋する CO₃²⁻ イオンが存在するときのみ、アゾプローブ二量体が CD 空洞内で時計回りにねじれる。このため ICD スペクトルが特異的なスプリット型のコットン効果を示し、UV-Vis スペクトルが顕著な短波長シフトを示すことを確認している (図 5)。興味深いことに、スパーサーをブチレン鎖にした **9c**/ γ -CD 複合体は、水中において重金属イオン選択性が Zn²⁺ から Cu²⁺ へ変化し、アニオン選択性も CO₃²⁻ から OH⁻ へ変化する。中間のプロピレン鎖の **9b**/ γ -CD 複合体では、Zn²⁺ および Cu²⁺ の両方に応答するが、そのねじれ方向が反転することも明らかとなっている。このように超分子キラリティーを示す分析試薬では、同じ認識部位であっても複合体構造の安定性により、全く異なる応答選択性が得られる。超分子ならではの機能と言える。

3 おわりに

以上のように、本稿では分子認識プローブと CD の複合体による新しい超分子分析試薬の機能を解説した。超分子形成を用いることにより、1:1 型の分子認識反応では予想のできない応答機能を創発できる。1:n 型の分子認識反応では、カスケード反応のような生体認識に類似した応答の増幅効果が期待できる。超分子形成の活用は、高性能な分析試薬の開発に不可欠な要素となることが予見できる。

文 献

- 1) 早下隆士: *Glycoforum*, **27**, A14 (2024).
- 2) 鈴木陽太, 橋本 剛, 早下隆士: *オレオサイエンス*, **23**, 367 (2023).
- 3) T. Hayashita: *J. Ion Exchange*, **34**, 34 (2023).

〔上智大学理工学部 早下 隆士〕