トピックス

アミロイド線維のように成長する超分子集合体: メカニズムの解明と時間発展プログラム

福井智也^{1,2}, 大城宗一郎¹, 竹内正之^{1,2}, 杉安和憲¹

¹物質・材料研究機構高分子材料ユニット有機材料グループ

²筑波大学大学院数理物質科学研究科物質・材料工学専攻

1. はじめに

アミロイド線維は、ミスフォールディングしたタンパク質からなる不溶性の凝集体であり、アルツハイマー病をはじめとする多くの疾患に関与することが知られている。近年では、アミロイド線維の形成は特定の疾患のみで観測されるものではなく、タンパク質が一般的に示す性質として理解されつつある¹⁾。このことから、アミロイド線維を機能性材料として利用する試みも行われており、アミロイド線維の科学は急速な発展を遂げている²⁾。

アミロイド線維の形成メカニズムは、図 1 に示すようにタンパク質の立体構造変化に端を発する。天然構造とは異なる折り畳み構造をとった不溶性タンパク質は、核形成過程を経てアミロイド線維として沈着する。核形成に至る初期のプロセスは非常にゆっくりと進行するが、ひとたび核が形成されると系は一気にアミロイド線維の伸張へと進展する。したがって一連のプロセスは、誘導期（ラグタイム）を伴って非線形・自己触媒的に時間発展する³⁾。

アミロイド線維の形成メカニズムには、相転移や刺激応答、自己増殖など、材料科学的な観点から興味深い現象が潜んでいる。このようなシステムを人工分子によって構築することができれば、環境変化や時間経過に応じて自律的に機能するスマートマテリアルの創製につながるかもしれない。これはアミロイド線維そのものを用いる材料設計とは異なり、アミロイド線維の形成メカニズムのエッセンスを抽出して活用する、いわゆる『Biomimetic Chemistry』のアプローチである。

われわれは、まったくの偶然に、アミロイド線維のように自己触媒的に成長する超分子集合体を発見した⁴⁾。本稿では、まずこのユニークな超分子集合体の形成メカニズムを概説し、さらにこのメカニズムに基

図 1
アミロイド線維の形成メカニズム。

図 2
本研究で用いたポルフィリン分子 1 と 2 の構造。

づいた合理的な分子設計による時間発展現象のプログラミングを紹介する⁵⁾。

2. アミロイド線維のように成長する超分子集合体

図 2 に示すポルフィリン分子 (1) は、アミド基の水素結合とポルフィリン平面の π-π スタッキングによって自己集合するようにデザインされている。1 を有機溶媒に加熱溶解した後、静かに放冷するとナノ粒子状集合体 (J 会合体) を形成した。非常に興味深いことに、このナノ粒子状集合体を放置するとファイバー状集合体 (H 会合体) へと構造転移した (図 3)。この時間発展現象を紫外可視吸収スペクトルで追跡したと

Supramolecular Assembly that Propagates Like Amyloid Fibrils: Elucidation of the Mechanism and Programming of the Time-Evolution
Tomoya FUKUI^{1,2}, Soichiro OGI¹, Masayuki TAKEUCHI^{1,2} and Kazunori SUGIYASU¹

¹Organic Materials Group, Polymer Materials Unit, National Institute for Materials Science (NIMS)

²Department of Materials Science and Engineering, Graduate School of Pure and Applied Sciences, University of Tsukuba

図 3
ポルフィリン分子 1 のナノ粒子状集合体からファイバー状集合体に至る時間発展的な構造転移。

図 4
ポルフィリン分子 1 が形成する超分子集合体のエネルギーランドスケープ。

ころ、非線形なキネティクスが確認された。それぞれの集合体について濃度依存性や温度依存性を評価し、熱力学パラメータを算出した結果、系のエネルギーランドスケープを明らかにすることができた (図 4)⁴⁾。

図 4 に示す通り、熱力学的にはファイバー状集合体が安定である。事実、赤外吸収スペクトルによって、アミド基の水素結合はナノ粒子状集合体中よりもファイバー状集合体の中でより強く働いていることがわかっている。しかしながら、このファイバー状集合体の成長は、核形成－伸張モデルにしたがっており、核形成過程というエネルギー障壁を経由しなければならない。このため、1 は速度論的にナノ粒子状集合体を形成してしまう。ナノ粒子状集合体は準安定状態であり、やがて熱力学的に安定なファイバー状集合体へと構造転移する。前述の通り、ファイバー状集合体は核形成－伸張モデルで成長するため、アミロイド線維の形成と同様に核形成過程を律速段階とする非線形・自己触媒的な時間発展を示す (図 3)。

3. 構造転移現象の時間発展プログラム

ポルフィリン分子 1 の超分子集合体が示す時間発展現象を材料化学の観点から眺めると、時間軸に対し

図 5
ポルフィリン分子 2 が形成する超分子集合体のエネルギーランドスケープ。

図 6
1 と 2 が構築する Pathway Complexity.

て非線形に応答する機能化スイッチングとして興味深い。もし、この機能発現のタイミングを自在にプログラムすることができれば、時間の流れの中で自律的に機能する『時限タイマー付きスマートマテリアル』のような新材料につながると期待される。われわれは図 4 のエネルギーランドスケープを踏まえた上で新しいポルフィリン分子 2 を設計した (図 2)⁵⁾。

図 2 に示すポルフィリン分子 2 は、1 よりも大きな置換基を有している。1 と同様に、2 もナノ粒子状集合体を形成するが、これがファイバー状集合体へと構造転移することはなかった。図 5 のエネルギーランドスケープに示した通り、置換基の立体障害によってファイバー状集合体が熱力学的に不安定化されたためである。したがって、2 のナノ粒子状集合体は時間発展現象を示さない。

1 と 2 を混合すると相分離することなく共集合し、ナノ粒子状集合体を形成した。しかしながら、この共集合体は準安定状態であり、やがて 1 のファイバー状集合体と 2 のナノ粒子状集合体に相分離した (図 6)。このプロセスにおいても、やはり 1 の核形成過程がボトルネックとなっており、時間発展にはラグタイムが付随する。

非常に興味深いことに、1 と 2 の混合系が示すラグタイムは、1 と 2 の混合比によって制御できることがわかった (図 7)。図 6 に示す通り、1 と 2 の混合系においては、1 と 2 が共集合体を形成する Shuffling Pathway と、混合系の中から 1 のみが“選ばれて”核

ファイバー形成
(吸光度変化)

図 7

時間発展現象のプログラミング.

形成する Selection Pathway が競合する. 1 と 2 の混合比は, これら 2 つの Pathway の起こりやすさに影響しており, このバランスはそのままラグタイムに反映される. 具体的には, 2 の比率を増やすほど 1 の Selection Pathway が起こりにくくなり, ラグタイムは延長される (図 7). このように, 熱力学および速度論的なメカニズムの洞察に基づいて超分子集合体の時間発展現象をプログラムすることに成功した⁵⁾. 2 は 1 の時間発展に直接的には関与しておらず, 陰から糸を引くように影響している点が興味深い.

Shuffling Pathway におけるポルフィリン分子の離合集散は, Selection Pathway と比較して十分に速いタイムスケールで起こることが分光学的にわかった. これを利用することによって, 時間発展プログラムを上書きすることも可能であった. すなわち, 1 のみで形成されたナノ粒子状集合体が時間発展するラグタイムの途中で, 2 が形成するナノ粒子状集合体を添加すると, その混合系はすばやく Shuffling Pathway を経て, 1 と 2 が共集合したナノ粒子状集合体を形成する. その結果, 当初 1 のみでプログラムされたラグタイムは, 後から添加された 2 によって延長された⁵⁾.

4. | おわりに

生命分子システムに特徴的な非平衡系は, 時間の流れの中で多彩に変化し, 自由エネルギーだけでは説明のつかない複雑な構造や機能を創発する. ここでは, 複数の平衡が交錯するシステムの構築が不可欠であるが, これを人工分子によって再現することは未だ非常に困難である. 本研究では, アミロイド線維のように成長する超分子集合体について, 分子論的にメカニズムを解明した. そして, このような非平衡系が示す時間発展現象を分子設計によって制御できることを示した⁵⁾. われわれは, 同様のシステムを用いて, 超分子

集合体の長さを制御することにも世界で初めて成功している⁴⁾.

新しい材料を創製する上で生命分子システムから学ぶべきことは多い. 特に『時間軸』を考慮に入れた材料設計には新しい可能性があり, 分子の離合集散を組み込んだ超分子システムの設計および制御がますます重要になっていくものと考えられる⁶⁾.

文 献

- 1) Dobson, C. M. (2003) *Nature* **426**, 884-890. DOI: 10.1038/nature02261.
- 2) Hamada, D. *et al.* (2004) *Trends Biotechnol.* **22**, 93-97. DOI: 10.1016/j.tibtech.2003.12.003.
- 3) Hamley, I. W. (2007) *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**, 8128-8147. DOI: 10.1002/anie.200700861.
- 4) Ogi, S. *et al.* (2014) *Nat. Chem.* **6**, 188-195. DOI: 10.1038/NCHEM.1849.
- 5) Ogi, S. *et al.* (2014) *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 14363-14367. DOI: 10.1002/anie.201407302.
- 6) 新学術領域研究「生命分子システムにおける動的秩序形成と高次機能発現」<http://seimei.ims.ac.jp>

福井智也

福井智也 (ふくい ともや)

筑波大学大学院・数理物質科学研究科物質・材料工学専攻博士課程 2 年
研究内容: 超分子化学
連絡先: 〒 305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1
E-mail: FUKUI.Tomoya@nims.go.jp

大城宗一郎

大城宗一郎 (おおぎ そういちろう)

Universität Würzburg Frank Würthner 研究室博士研究員
2011 年筑波大学大学院数理物質科学研究科物質・材料工学専攻博士課程修了, 博士 (工学), 14 年より現職.
研究内容: 超分子集合体の精密合成
E-mail: soichiro.ogi@uni-wuerzburg.de

竹内正之

竹内正之 (たけうち まさゆき)

物質・材料研究機構有機材料グループグループリーダー
1994 年同志社大学大学院工学研究科博士課程修了, 博士 (工学) 2007 年より現職.
研究内容: 超分子化学, 分子機械
E-mail: TAKEUCHI.Masayuki@nims.go.jp
URL: <http://www.nims.go.jp/macromol/index.html>

杉安和憲

杉安和憲 (すぎやす かずのり)

物質・材料研究機構有機材料グループ主任研究員
2005 年九州大学大学院工学府物質創造工学専攻博士課程修了, 博士 (工学) 08 年より現職.
研究内容: 高分子の構造・機能設計
E-mail: SUGIYASU.Kazunori@nims.go.jp