連載 高分子科学最近の進歩

合成ポリペプチドの物性

岩月 誠

Makoto Iwatsuki, 味の素(株)開発企画室

1. はじめに

タンパク質のモデル化合物として、アミノ酸より高分子量のポリペプチドが合成され、構造や物性の研究がされてきた。日本では世界に先がけ 1970 年にポリ- γ -メチルグルタメートが、合成皮革の材料として商業化され、応用展開がされている。最近ではポリペプチドの固体状態での機能とコンホメーションを解析する新しい手法として、重水素 NMR¹⁾、¹³C NMR²⁾ が導入され、機能材料への応用を旨とした物性研究が盛んになっている。本稿ではこれらの中より、既に実用化されたもの並びに今後の実用化に寄与すると期待されるものを紹介する。

2. 膜分野

合成ポリペプチドは、膜素材としてみると、①アミノ酸の種類の選択や化学修飾により、多様な側鎖構造を設計できる。②膜調整法(キャスト溶媒、熱処理、延伸)、③環境(pH、温度、光)により膜構造を変化させられる魅力がある。

一例をあげると、①としてメチル-L-グルタメート/L-ロイシン/ N^{ω} -(β -アミノエチル)-グルタミン共重合体、②ではキャスト溶媒、③は pH を 4 とすることにより膜構造を α -helix $\rightarrow$ random へ変化させ、物質輸送を促進する膜が調製できる³⁾。この膜は反芻動物用の control-release 飼料への応用が考えられる。

また、合成ポリペプチド膜では、通常ポリマーが α -helix 構造をとっており、低分子はラセン構造の内側に入れなく、外側に突き出た側鎖領域を通過する。ポリ- γ -メチル-L-グルタメート(PMLG)膜は水の透

過が他のポリマーに比べて大きい。そこで、 γ -メチル-L-グルタメート/ウレタン共重合体膜を衣料用防水布に応用して、雨や風は通さず、体から出す汗や湿気を通す優れた素材が商品化されている⁴⁾。

また、他の高分子(ポリブチルメタクリレート)にポリペプチド(ポリ-L-グルタミン酸)をグラフト共重合させた膜を調製し⁵⁾、水溶性溶質の透過通路であるポリペプチドドメインの構造を pH により α -helix $\rightarrow$ random 転移させる。この場合ポリペプチドは、他の高分子電解質に比べ主鎖の二次構造の転移という著しい構造変化のため、効率的な物質の透過制御を可能にする。

光により透過制御する例として、ポリグルタミン酸の側鎖にアゾベンゼンスルホン酸基⁶⁾、パラローザニリンロイコシアニド基⁷⁾のような光応答基を導入した固体膜がある。UV 照射により前者にあつては *trans* $\rightarrow$ *cis* 異性化に基づく α -helix 周辺の局所電荷密度の増加、後者にあつてはイオン化による側鎖間の反発により、 α -helix $\rightarrow$ random への構造転移が確認されている。現在のところ応答速度は分単位と遅いが、光応答は可逆的である。このようにポリペプチドが環境認識能をもち、pH、光で側鎖感応基が微視的構造変化を起こし、さらに膜の巨視的構造変化まで起こす増幅効果を担うことから、バイオミメティックな機能膜の開発が期待される。

3. 繊維分野

ナイロンの出現までは、絹は強い繊維の代表として、工業用分野にも多用されていた。強さの秘密は蚕が天然ポリペプチドであるフィブロインを液晶紡糸の原理で吐出するためであるとされている。筆者らが 20 数年前に合成ポリペプチドを紡糸して得た繊維の

岩月 誠 味の素(株)開発企画室 (104 東京都中央区京橋 1-5-8) 副部長

1962 年信州大繊維学部繊維工業化学科卒。1962 年味の素入社。ポリアミノ酸の合成と用途開発研究などアミノ酸を利用した新製品開発に従事。
<趣味>釣、バイクツーリング

表 1 共重合アミノ酸 (アラニン, ロイシン, メチオニン)
繊維と他の繊維の物性

	COPOLY (Ala,Leu,Met)	SILK	NYLON-6
強度/ $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	7.6	3.0~4.0	4.8~9.5
伸度/%	22.8	15~25	16~45
ヤング率/ $\text{kg}\cdot\text{mm}^{-2}$	1428	650~1200	180~450
3% 伸長回復率/g	95	60~70	95~100
結節強度/ $\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	7.0	2.0~3.6	4.3~6.5
密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	1.27	1.33~1.45	1.14
水分率/%	6.3	8.0~10.0	3.5~5.0

強度は最大 $3\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ であった。その後 copoly(L-Ala, L-Leu, DL-Met=8/3/1) の紡糸により 2 倍以上の強度が得られた。その後の追試と研究⁹⁾より、紡糸時のポリマー溶液はリオトロピックな液晶を形成しており、液晶紡糸をすれば、繊維物性の優れた合成ポリペプチド繊維が得られることがわかった (表 1)。

PMLG 繊維をアミノエタントールでアミノロシスすることにより、側鎖にメルカプト基をもったポリペプチド繊維が得られる。メルカプト基の酸化により、人毛と同様にコールドパーマのかかる人工毛が開発されている⁹⁾。このように繊維化後側鎖に機能団を担持させた事例から、ポリペプチドの機能材料用途の多様化が示唆される。

4. 導電分野

合成ポリペプチドは成膜性に優れ、溶液をキャストし、溶媒を除去するだけで、機械的強度、柔軟性の点で実用に耐える膜が得られる。

PMLG に電子の授受により色が変化するピオロゲンを担持させると、親水性で耐久性のある可逆的な酸化還元反応をするエレクトロクロミックな膜が得られる¹⁰⁾。ディスプレイ素子、生体にやさしいポリペプチドの特徴を生かして、生体と直接電子の授受ができる電極として応用が期待できる。

ポリピロールは導電性に優れているが、成膜性が劣る。そこで、合成ポリペプチドの主要なモノマーである *N*-カルボン酸無水物 (NCA) をピロールの共存下で電解重合させると、電極の表面にポリピロールとポリペプチドのコンプレックスフィルムが得られる¹¹⁾。

また、ポリペプチドの α -helix 骨格に着目して、カルバゾール基のような π 電子系を側鎖に配列し、それらが Helix 鎖と平行に重なり、光導電性を求める試みが 10 数年前にされたが、実用化には至らなかった。有機系の電子写真感光体としてポリビニルカルバゾールが実用化されているが、結晶性と立体規則性の面から、光導電性の向上には限界がある。ポリ *N*^e

-(カルバゾールカルボニル-L-リジン) のリオトロピック液晶を成膜すると、①側鎖のカルバゾール基が 10 個づつ 3 列に重なり合って、②主鎖の α -helix に平行になり、規則性が高いことがわかった¹²⁾。このようにポリペプチドの二次構造の規則性を生かした機能材料の開発が示唆される。

側鎖に電子供与基 (ジメチルアニリノ基など)、電子受容体 (ピレニル基など) をもって非天然系のアミノ酸を合成し、天然のアミノ酸である L-アラニン、 γ -ベンジル-L-グルタメートとシーケンシャルなポリペプチドを調整する。このものの立体構造を決定し、光照射により電子移動を起こさせ、 α -helix に固定された官能基間の移動速度を求めた研究がある¹³⁾。現在のところは基礎的な段階とも思われるが、分子素子として情報の受容、伝達、記録などに要求される多様な電子機能をもつ人工タンパクを分子設計する足がかりとなることを期待したい。

5. 液晶分野

ポリペプチドは α -helix 形態に由来した棒状分子であり、濃厚溶液において、自動的に配向し、リオトロピック・コレステリック液晶になることはよく知られている。合成ポリペプチド液晶を固定化して、光学素子材料に結びつけようとする二つの研究グループに注目したい。

筒井ら¹⁴⁾はポリペプチド (メソゲン) と溶媒の役割をするビニルモノマーとでリオトロピック・コレステリック液晶をつくり、次いで紫外線照射によりビニルモノマーを溶媒としての役割のまま重合して固体に転化させる (図 1)。コレステリックピッチはポリペプチドとビニルモノマーの組み合わせによりコントロールできる。このように溶媒を重合により固体化する考え方は、熱可塑性がなく成形加工の面で制約されていた合成ポリペプチドの用途開発に参考になると思う。

もう一つは、渡辺らの研究¹⁵⁾で、固体状態でポリ

図 1 コレステリック (Ch) 液晶の固定

グルタミン酸のある種の長鎖アルキルエステルがサーモトロピック・コレステリック液晶になることを発見している。①ホモポリマーにあっては、側鎖のアルキル基の炭素数が 10 以上のもの、②側鎖長の著しく異なるコポリマーでは炭素数に 5~6 個以上の差があると液晶が発現する。これらはいずれも、長鎖側鎖が側鎖溶媒効果をするためと考えられている。このことから側鎖構造をうまく分子設計すれば、他の合成ポリペプチドにおいてもサーモトロピック液晶の発現が期待される。サーモトロピック液晶は液晶状態で成形加工すると、任意の大きさ、形のコレステリックフィルムが調製できる。コレステリック構造の固定化により、各種フィルター、カラー表示素子、記憶素子などへの応用が検討されている。

6. 生医学材料分野

多くの合成ポリペプチドは生体内で抗原性を示さず、分解生成物も毒性をもたないことが明らかにされ、生医学材料としての基礎および応用研究が進められている。高分子と細胞の相互作用の点を考えると、細胞に接する材料の最表面の微細構造や化学組成の定量化が求められる。そこで PMLG 膜の調製条件を変え、最表面の α , β , random 構造を定量し、この基質膜上で、マウス 3T3 繊維芽細胞の増殖性が検討されている¹⁶⁾。

徐放性医薬担体など生体内で分解される材料の場合、分解速度の制御が求められる。ポリ L-グルタミン酸とポリ L-アスパラギン酸の共重合体の *in vivo* 酵素分解を検討する¹⁷⁾とアスパラギン酸の含量が多いほど分解が遅くなる。このように側鎖末端のわずかな違いにより分解速度が大きく変化することから、生体内分解速度を制御できる材料の可能性が示唆される。

ドラッグデリバリー担体の面では、L-Glu/L-Tyr/L-Ala の各種組成共重合体 (M_w 25,000~50,000) をラットに静注して、毒性とどの臓器に補捉されるかが検討され、いずれも $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ では明白な毒性はなく、チロシン含量が多いと肺に集まることが確認され

ている¹⁸⁾。

外科用癒着防止剤や軟組織修復材料などへの応用を目ざした、生体内分解吸収性ハイドロゲル膜の研究が重ねられてきた。従来、合成ポリペプチドの架橋構造の形成には、ジアミンが用いられている。より生体に近いということで、copoly(L-Glu・L-Ala・L-Cys) を合成し、分子間にジスルフィド結合を形成させ架橋させることによりハイドロゲル膜とし、生体内分解性と力学性能の検討が着手されている¹⁹⁾。

フッ素をポリマーに導入すると表面特性、光学特性、透過性、電気特性などが大きく変化することがしばしば認められている。一連の含フッ素ポリペプチドを合成し、その中からポリ(γ -4-フロロベンジル-L-グルタメート)膜で酸素透過性がポリ(γ -ペルジル-L-グルタメート)の約 200 倍にもなることがわかった。分解係数は (O_2/N_2) 0.95 と目だつべきものはないが、コンタクトレンズなど眼科用材料には応用の可能性がある²⁰⁾。

生体材料としての実用化には、薬事法に照した効能・効果と安全性の評価が必須である。安全性の評価を調べる場合、単一成分である方が容易となる。そこでポリ(L-ロイシン)をスポンジ状に成形し、その中に抗菌剤を分散した創傷被覆材が開発されている²¹⁾。ポリ(L-ロイシン)は生体に対して非刺激性であり、抗菌剤が徐放され、創傷面との密着性が良く、組織の再生にも効果的なことが確認され、認可に向けて、着々と臨床データが蓄積されていると聞いている。

7. 多孔性球状粒子

合成ポリペプチド溶液から成形されるものは繊維、フィルム、粉体に大別される。PMLG の二塩化エタン溶液から懸濁蒸発法により粒径と空孔が任意にコントロールされた多孔球状粒子が調製されるようになった²²⁾(写真)。

こうした形状から、ゲル浸透クロマトグラフィ(GPC)、細胞培養、診断薬用人工担体²³⁾への応用が検討されている。なかでも、代表的なパイロジェン物質であるエンドトキシンを幅広いイオン強度域で効率よ

写真 PMLG 多孔性球状粒子

く吸着する性能があることがわかり²⁴⁾、医薬、エレクトロニクス分野で要求される超純水用の吸着担体として応用の可能性が示唆される。

8. おわりに

合成ポリペプチドの物性を機能性材料へ応用するという視点から、すでに実用化されたものおよび実用化が示唆される研究をいくつか紹介した。合成ポリペプチドはバイオミメティックな観点から、注目されてきた材料の一つと思う。今後もこの分野の研究がさらなる発展するためにも、分野を問わず少量でよいから実用化にこぎつけ、研究成果が誰にでもよくわかるようにすることが必要と思う。突破口ができるとその後は加速される。今後に期待したい、

文 献

- 1) M. Yamaguchi, T. Hiraoki, F. Ishii, T. Tsutsumi: *Reports on Progress in Polym. Phys. in Japan*, **31**, 543 (1988)
- 2) B. Mohanty, T. Komoto, J. Watanabe, I. Ando, T. Shiibashi: *Macromolecules*, **22**, 4451 (1989)
- 3) T. Kakiuchi, T. Kinoshita, A. Takizawa, Y. Tsujita, M. Oya, M. Iwatsuki: *Preprints Japan*, **39**, 3913 (1989)
- 4) 井上勝美: アミノ酸ポリマー, 遠藤 剛編, CMC, 277 (1988)
- 5) D-w. Chung, S. Higuchi, M. Maeda, S. Inoue: *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 5823 (1986)
- 6) M. Sato, T. Kinoshita, A. Takizawa, Y. Tsujita, T. Osada: *Polym. J.*, **21**, 533 (1989)
- 7) M. Sato, T. Kinoshita, A. Takizawa, Y. Tsujita: *Polym. J.*, **21**, 369 (1989)
- 8) 長井 龍, 平林 潔: 東京農工大学卒論
- 9) 特開昭 62-206007
- 10) 南部洋子, 遠藤 剛: 表面, **26**, 630 (1988)
- 11) T. Komori, T. Nonaka, T. Fuchigami, K. Zhang: *Bull. Chem. Soc. Japan*, **60**, 3315 (1987)
- 12) B. Marcher, L.L. Chapoy, D.H. Christensen, *Macromolecules*, **21**, 677 (1988)
- 13) M. Sisido, R. Tanaka, Y. Inai, Y. Imanishi: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6790 (1989)
- 14) 筒井哲夫: 表面, **22**, 538 (1984)
- 15) J. Watanabe, T. Nagase: *Macromolecules*, **21**, 171 (1988)
- 16) 久後行平, 奥野政樹, 中馬敏秋, 西野 潤, 増田秀雄, 幾田信生, 岩月 誠, 香山三樹生: *Polymer Preprints, Japan*, **38**, 3105 (1989)
- 17) T. Hayashi, M. Oya, M. Iwatsuki: *Biopolymer*, in press
- 18) L.A. McCormic-Thomsom, D. Sgouras, R. Duncan: *J. Bioactive and Compatible Polymer*, **4**, 252 (1989)
- 19) 林 寿郎, 飯塚靖子, 大屋正尚, 岩月 誠: *Polymer Preprints*, **38**, 3069 (1989)
- 20) 池田功一, 小駒喜郎, 藤井敏広, 近藤慶之, 早川忠男, 岩月 誠, 赤池敏宏: *Polymer Preprints*, **38**, 2815 (1989)
- 21) 黒柳能光: 繊維学会シンポジウム予稿集, A-27 (1989)
- 22) 平山忠一, 伊原博隆: アミノ酸ポリマー, 遠藤 剛編, CMC, 266 (1988)
- 23) 藤安毅志, 山内芳裕, 平井武徳, 藤田春雄, 税所旨照, 柴田雅昭, 今村 孝, 伊原博隆, 平山忠一: *Polymer Preprints Japan*, **38**, 756 (1989)
- 24) 平山忠一, 伊原博隆, 李 華, 相原勝敏, 角田俊誠: 高分子論文集, **47**, 119 (1990)