分子インプリンティング

箕浦 憲彦

Norihiro MINOURA, 工業技術院物質工学工業技術研究所

ラチコフ アレクサンドル

Alexandre RACHKOV, 工業技術院物質工学工業技術研究所

1. はじめに

分子インプリンティング (molecular imprinting) は“分子刷り込み”とも訳されており、分子の鑄型を形成する技術として、最近、クロマトグラフィー分離¹⁾、分析化学²⁾の分野で注目されている。

この分子インプリンティング法は Wulff³⁾ や Mosbach⁴⁾ によって開発された一種の鑄型重合法であり、テンプレート分子（プリント分子、ターゲット分子、ゲスト分子ともいう）の共存下で機能性モノマーを重合させた後、テンプレートを抽出除去し、テンプレートに相補的な孔をもち、分子の形状を識別できるポリマー（ホスト）を調製するものである。Wulff のアプローチはテンプレート分子と機能性モノマーとの間に共有結合を用いるものであり、Mosbach のアプローチはそれらの間に非共有結合、例えば水素結合、双極子-双極子相互作用、静電的相互作用、疎水性相互作用など、いろいろな相互作用を期待するものである（図 1）。テンプレートに結合反応可能な官能基が少ない場合、あるいは結合反応によりテンプレートの構造が変化（変性）するおそれがある場合、共有結合を用いるアプローチは適用できないという欠点があり、非共有結合を用いるアプローチの方が一般的である。

Molecular Imprinting

テンプレートの形と
相互作用に合った
ポリマーの形成

ポリマーホスト

図 1 分子インプリンティングによるポリマーホストの合成法の原理（非共有結合を用いるアプローチ）

テンプレートとして、これまでに、銅、コバルトなどの金属イオン⁵⁾、糖、アミノ酸、核酸塩基などの生体関連物質、ステロイド、テオフィリンなどの医薬品、巨大分子であるタンパク質⁶⁾、さらに細胞⁷⁾なども研究されてきている。

分子インプリンティング技術の将来の発展のためには、分子インプリントされたポリマー（以下 MIP と略す）の物理的特性、例えば、認識サイトの量、有効率、および分布などを理解することが重要である。すなわち、有効な認識サイトを形成する方法およびこの形成過程に強く影響を与える因子が何かを知ることが必要であ

箕浦憲彦 工業技術院物質工学工業技術研究所（305-8565 つくば市東1-1）有機機能制御研究室長、工博

1970 年名古屋工業大学工学部繊維高分子工学科卒、1972 年名古屋工業大学大学院工学研究科修士課程修了、同年工業技術院製品科学研究所入所、1993 年より現職。専門は高分子化学、〈趣味〉陶器作り、知らない土地を歩き回ること

ラチコフ アレクサンドル 同上・NIMC フェロー、Ph. D.

1978 年旧ソ連キエフ州立大学生物学部生化学科卒、1978～95 年ウクライナ国立科学アカデミー、分子生物学遺伝学研究所・主任研究員、1995～98 年東京大学先端科学技術研究センター・学術研究員、1998 年より現職。専門は生化学、分子インプリンティング、〈趣味〉旅行、スキー

る。この点を明らかにするため、MIPの調製方法、重合用混合物（機能性モノマー、希釈剤、架橋剤、および重合開始剤）の成分、得られた高分子の形態（内部表面積、空孔体積、および平均孔径）を研究しなければならない。もうひとつの重要な点は、テンプレート分子とMIPの結合サイトとの間の認識機構を知ることである。すなわち、どのような種類の非共有結合的相互作用が存在するか、およびこの認識過程で溶媒組成、温度、その他の因子がどのような役割を演じるのか、本稿では、これらの話題を中心に最近の研究について述べることにしたい。

2. 認識サイトの形成

2-1. 重合前における重合用混合物の成分とそれらの相互作用

a. 機能性モノマー メタクリル酸(MAA)は最もよく使われる機能性モノマーである。テンプレートとしてテストステロンの場合2-ジェチルアミノエチルメタクリレート⁸⁾、2,4-ジクロロフェノキシ酢酸の場合スチレン⁹⁾、塩酸トリメチルアミノエチルメタクリレート、2-ジェチルアミノエチルメタクリレート、アトラジンの場合2-トリフルオロメチルアクリル酸(TFMAA)¹⁰⁾が機能性モノマーとして検討されたが、いずれの場合にもMAAを機能性モノマーとして用いた方が優れたインプリント効果を発揮することが報告されている。

その他の機能性モノマーとしてアクリルアミド¹¹⁾、2,6-ビスアクリルアミドピリジン¹²⁾、TFMAA¹³⁾、4-ビニルピリジン¹⁴⁾、MAAとビニルイミダゾールの混合物¹⁵⁾、*trans*-4-[*p*-(*N,N*-ジメチルアミノ)スチリル]-*N*-ビニルベンジルピリジニウムクロリドと2-ヒドロキシエチルメタクリレートの混合物¹⁶⁾、アクリルアミドと2-ビニルピリジンの混合物¹⁷⁾、金属ポルフィリン誘導体¹⁸⁾がそれぞれのテンプレート、トリプトファン(Trp)、チロシン(Tyr)、フェニルアラニン(Phe)のアミノ酸誘導体、核酸塩基、シンコナアルカロイド、 β -エストラジオール、アデニン、サイクリックアデノシンーリン酸(cAMP)、ベンジルオキシカルボニル(Boc)-L-Trp、9-エチルアデニンに対して検討された。

b. 希釈剤 希釈剤とはポリマーを多孔質化する溶剤(porogen)のことであり、MIPの製造の際、特に非共有結合的アプローチでは、この溶剤は分子認識の有効率を決める重要な因子の一つである。これまで、MIPの大部分は比較的非極性、非プロトン性の希釈剤、例えばトルエンやクロロホルムなどを使って調製されてきた。しかし、クロロホルムは水素結合に対してかなり強いプロトン供与体であることが知られている¹⁹⁾ので、例えばテストステロンに対する選択性の高いMIPを調製するためにはアセトニトリルの方が適した希釈剤であることが

示された²⁰⁾。さらに、アセトニトリルより極性の低い希釈剤(1,2-ジクロロエタンとアセトニトリルとの混合物)を用いると選択性の低いMIPが調製され、テンプレート分子である β -エストラジオールだけでなく、他のステロイド化合物や酢酸、DMFのような極性化合物をも強く保持するようになる²¹⁾。

MIPのクロマト特性と希釈剤の極性との間の関連性を見いだす試みがなされたが、その比誘電率と規則的な関係は示されなかった。この代わりに、*m*-キシレンやメシチレンを用いて調製したMIPではテンプレート分子であるアトラジンに対して最長の保持を示した¹⁰⁾。アトラジンの構造が二つの溶媒の構造に似ていることが、インプリンティングプロセスで溶媒もまたテンプレートとしてはたらく結果になったと考えられる。この現象は“希釈剤インプリンティング効果”と呼ばれており^{22), 23)}、希釈剤、*o*-, *m*-, あるいは *p*-キシレンを用いて(特別なテンプレートなしで)調製したポリマーは希釈剤として用いた溶質を長く保持し、さらに希釈剤に似た分子サイズあるいは形をもつ種々の溶質もまた選択的に保持する傾向を示す。この希釈剤インプリンティング効果は、適切な機能性モノマーを用いた典型的なインプリンティングと比較してそれほど顕著な効果ではないが、“実際の”インプリンティングの場合、調製されたポリマーのマイクロ構造や特性に影響を与えるはずである。同様の効果を利用して、エタノールやエチルアセテートのような溶媒²⁴⁾、ピレンやアントラセンのような多環式芳香族炭化水素²⁵⁾を検出するためのセンサー材料として架橋ポリウレタンが調製された。

c. 架橋剤 機能性モノマーを使わないで架橋剤のみを用いて調製したポリマー固定相でもある程度の分子認識能を示すことから²⁶⁾、架橋された高分子網目それ自身がテンプレートの形を記憶することができる。

したがって、重合用混合物のすべての成分がMIPの認識サイトの形成過程に本質的に影響を与える物質であると考えられ、それらの物質の選択には十分注意を払うべきである。

2-2. 重合前における混合物組成の最適化

これまでMIPの組成は、まずMIPを調製して特性評価を行い最高の特性を発揮する組成を見いだすというように試行錯誤的に決めている。最近、コンビナトリアルケミストリーの手法を用いて、自動的に最適組成を決定する方法が提案された²⁷⁾。

重合前の“混合物”の最適組成について信頼できる評価法を開発することが重要である。テンプレートと機能性モノマーとの重合前の複合体については1988年に¹H NMRを用いて研究された例があり²⁸⁾、この方法が最近、アトラジンとMAAあるいは他の機能性モノマーと

の間の重合前の複合体の研究にも使われた¹⁰⁾。

他の方法として、*N*-アセチル-L-Phe-L-Trp メチルエステル、ヨヒンビン (yohimbine)、あるいはシンコニジン (cinchonidine) などのテンプレートを含む溶液を機能性モノマー (MAA)、あるいは同じ官能基 (-COOH) をもつ類似化合物で滴定して、得られた混合物の UV スペクトルのわずかな変化を検討することにより、新規な機能性モノマーの開発、モノマーとテンプレートと溶媒との最適な混合割合の決定、新たなテンプレート構造の研究などに役立てることができる²⁹⁾。

2-3. 形 態

MIP の物理的性質に関するこれまでに蓄積されたデータから MIP の形態がわかってきた。多量 (全体積の約 50%) の溶媒 (希釈剤) の存在下で多量の架橋剤を用いると、安定した孔構造をもつマクロポーラスなポリマーが形成される。この大きな内部表面積 (50~600 m² g⁻¹) および大きな孔径 (約 10~60 nm)のおかげで、インプリンティング過程で形成される特異的な微細孔 (直径: 約 0.5~1.5 nm) に溶媒や分離対象分子が容易に近づくことができる³⁾。

a. ポリマー粒子サイズの影響 バルクポリマーを機械的に砕くと通常、いろいろな大きさの、さまざまな形状をもつ粒子が得られる。これらの粒子をそのままクロマト用分離担体として用いると良好な分離特性は得られない。乳化重合あるいは懸濁重合を注意深く行うことにより、“均一サイズの高分子ビーズ”と呼べるほどのほとんど単分散の粒子を調製することが可能であり^{30)~32)}、この問題を解決することができる。

MIP の吸着容量は通常 0.1~1 mg g⁻¹ 乾燥ポリマー程度であり³³⁾、認識サイトの密度が比較的低いので、塊状重合により調製した MIP は通常のクロマトグラフィーの固定相には使えない。表面積の拡大のため粒子サイズを約 3~5 μm まで小さくするに従い、保持と分離能は増加する。マクロポーラス高分子の場合、相互作用する官能基への溶質の近づきやすさは粒子サイズに依存しない。しかし、25 μm 以下の粒子径の MIP では、それ以上の粒子径の MIP と比べて、すべての化合物に対して相互作用は弱くなり、特にプリント分子であるテストステロンの保持は他のステロイドと比べて大きく減少した³⁴⁾。おそらく、粒子サイズが小さいほど、MIP 中の特異的認識サイトが破壊される確率が高くなるのではないかと考えられる。このように、MIP の粒子径を小さくすることは、全表面積を増加させるにもかかわらず、その特性を低下させることになる。

3. いろいろな相互作用の役割

非共有結合的インプリンティング法では、水素結合、

静電的、疎水的などのいろいろな種類の (共有結合と比べ) 弱い相互作用を利用する。水素結合は非極性溶媒で調製された MIP では認識に対する最も強い推進力であると考えられている。アセトニトリルを移動相に用いて、そこに 2~8% の水を共存させるとゲスト分子とポリマーホストとの間の水素結合の効果を減少させる。結果的にはプリント分子に対して最も大きな影響を与えるが、他の分離対象分子に対しても保持を減少させる。この場合、分子認識に対して疎水性相互作用は非特異的な寄与である³⁵⁾。これに対応して、メタノールと水の極性溶媒で合成した、除草剤 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸に選択性をもつ MIP の場合には、そのテンプレートと機能性モノマーの 4-ビニルピリジンとの間に疎水的およびイオンの相互作用による認識が生じる³⁶⁾。

クロマトグラフィーの移動相の役割を研究することにより最適な分離条件が見いだされるだけでなく、保持機構をも理解することができる。溶媒の性質に依存して、ポリマー、溶媒、溶質、それぞれの間の相互作用の強さが変化する。例えば、移動相のアセトニトリルをメタノール (ゲスト分子とポリマーホストに水素結合する溶媒) に変えると、テストステロンとその MIP との特異的結合が阻止される³⁴⁾。これと異なり、アセトニトリルより極性が低く水素結合性の貧しい移動相 (1,2-ジクロロエタンとアセトニトリルとの混合物) の場合には、β-エストラジオールのインプリントポリマーと非インプリントポリマーのいずれに対してもすべてのステロイドの保持を減少させ、β-エストラジオールの選択性を効果的に向上させる²¹⁾。

2,4-ジクロロフェノキシ酢酸をインプリントした MIP のクロマトグラフィーによる評価では、移動相の極性を低下 (ヘキサンとクロロホルムの混合割合が 1:4 から 1:1 へ) させると、MIP と非インプリントポリマーのいずれに対してもプリント分子の保持が著しく増大し、インプリント効果はいく分減少した⁹⁾。これは、溶媒-溶質間相互作用よりも溶質-ポリマー間の相互作用の方が勝っていることを意味する。

どの相互作用が支配的であるかを知るために、分子構造に関連した、塩基性度および疎水性度の異なるいろいろな *N*-ヘテロ環化合物 (トリアジン系除草剤) について研究がなされた³⁷⁾。塩基性の高いテンプレートほど、水の少ない移動相 (CH₃CN:CH₃COOH:H₂O=92.5:5:2.5) では水素結合により強く MAA と相互作用する。一方、水の多い移動相 (CH₃CN と pH 4 のリン酸緩衝液) では、保持は非特異的な疎水の推進力によって支配され、テンプレートの疎水性度に依存して MIP の分子認識の選択性が決められる。

Boc-L-Phe-OH をインプリントした MIP による異性

体分離選択性に関して、移動相のクロロホルムに他の溶媒を加え、その役割について組織的に研究した結果では³⁸⁾、Abrahamの研究³⁹⁾から得られた溶媒の水素結合供与因子(HBDF)とテンプレートの保持との間に一般的に直線関係が見いだされた。しかし、溶媒の比誘導率に依存するイオン対の形成がこれに強く影響を与える。

Boc-Trp 異性体混合物の分離における不斉認識の推進力について、最近の研究では水溶性媒体の役割に焦点が当てられている¹⁷⁾。純アセトニトリル中ではイオンのおよび疎水の相互作用は無視でき、高い異性体分離能は水素結合によるものである。移動相の含水率が30%にまで増加すると、溶質とMIPの認識サイトとの間の水素結合が切断され、保持と選択性のいずれもが著しく低下した。さらに含水率を増すと、異性体分離能が再び高まる。これは、イオンのおよび疎水の相互作用の特異性の増加によるものと説明される。

多種類の弱い相互作用が重なり合ってテンプレートを認識するという概念⁴⁰⁾により、水溶性媒体でのMIPの認識挙動を合理的に説明できる。

リン酸緩衝液中でタンパク質をインプリントさせた研究では、アクリルアミド、アクリル酸、および架橋剤からなるシリカビーズ被覆ポリマー層に、タンパク質表面の荷電に相補的な荷電をもつ結合サイトがイオンの相互作用により形成された⁴¹⁾。

4. MIP の応用

分子インプリンティングは、オーダーメードで分子認識体を作製することができるため、①クロマトグラフィや固相抽出のための分離担体¹⁾、②バイオセンサーやその他の定性・定量分析のための感応物質²⁾、③酵素を模倣した反応触媒⁴²⁾への応用が提案されている。

これらのほかに新たな応用を目指して、認識能をもつとともに磁場による回収を目的としたMIP-磁性酸化鉄複合体の調製⁴³⁾や、認識要素と蛍光検出要素を併せもつ蛍光染料含有MIPの調製¹⁶⁾の研究が報告されている。また、酵素反応系の平衡を生成物の方へ移動させるためのMIPの調製の研究では、MIPが反応生成物を捕捉し、生成物の収率を高めることができる。例えば、酵素サモリシンによる反応系に、甘味剤アスパルテームに選択性をもつMIPを用いると、15%の収率が63%にまで向上する^{44), 45)}。

臨床検査や環境計測のための道具としてMIPに興味もたれているが、MIPの調製や取扱いの際に多量の有機溶媒を用いなければならないという問題がある。したがって、この分子インプリンティング技術を水溶性媒体中にまで広げることが現在の研究の方向の一つである。

水溶性媒体中で非共有結合的MIPを用いたアッセイ

が初めて試みられて⁴⁶⁾以来、pH、イオン強度、緩衝液濃度、有機溶媒の含有率などの影響が検討され、検出感度は100~1000倍に高められた⁴⁷⁾。メタノール-水(95:5)¹⁵⁾および(4:1)の混合溶液³⁶⁾もそれぞれアデニンおよび2,4-ジクロロフェノキシ酢酸に選択的なMIPの調製に希釈剤として使われた。放射性リガンドアッセイ³⁶⁾や競争的蛍光免疫アッセイに類似のアッセイ⁴⁸⁾が緩衝液中で達成された。

しかし、水溶性媒体中でのMIPによる分子認識の推進力についてはまだ明らかになってはいない。有機溶媒と水における極性と疎水性相互作用との間のバランスの上になりたっているのであろう。芳香環どうしの π - π 相互作用を含めた、疎水性相互作用の寄与が増すことは明らかであるが、この相互作用は一般的に非特異的であり、このような条件下でイオンの相互作用の役割には疑問がある。例えば、pHが増大するにつれて、テンプレートのカルボキシル基が解離して機能性モノマー(ビニルピリジン)がプロトンを失うことになり、pH7付近でイオンの相互作用の著しい低下が起これと予想される。しかし、実際にそれはpH10で観察されている³⁶⁾。また、pH3~9の緩衝液中で調製されたMIPに対するテオフィリンの吸着実験結果は、イオン交換機構に合わないことが報告されている⁴⁹⁾。水溶性媒体中でのMIPの認識過程を理解するためには、さらに実験を積み重ねることが必要であり、また、理論的モデルも考えられねばならない。例えば、機能性モノマーの重合によりポリマー中に存在するその官能基の pK_a 値はモノマーの pK_a 値とは異なるはずであり、緩衝液のpH値は有機溶媒(例えばアセトニトリル)と混合すると変化する⁵⁰⁾。さらに、水中でのゲスト分子とポリマーホストとの間の水素結合についての直接的証拠も必要であろう。MIPは非極性ミクロドメインを提供し、そこでゲストとホストとの間の水素結合が形成される^{51), 52)}。

5. おわりに

重合前の混合物すべての成分(機能性モノマー、架橋剤、希釈剤など)がMIPの特異的認識サイトの形成に影響するため、これらの成分の選択および組成決定などに注意を払わなければならない。種々のポリマー合成技術を使うことによりMIPのクロマトグラフ特性を改善することができるであろう。いろいろな分子間相互作用の役割とそれらのバランスを追求することにより、さらに選択性の高いMIPの開発と水溶性媒体中での応用が可能となるであろう。

分子インプリンティング法の特徴はすでに述べたように、テンプレートに対して分子認識能をもつポリマーホストをオーダーメードに作製できることであることが

ら、この技術はいろいろな研究分野へ発展する可能性を秘めている。分子インプリント法を利用して、膨潤度変化から観測される分子認識能が環境に対応して変化する高分子ゲルが開発され⁵³⁾、また、分子認識サイトをもつ選択透過分離膜も開発^{54), 55)}されており、今後の発展が期待される。

文 献

- 1) V. T. Remcho, Z.-J. Tan: *Anal. Chem. News & Features*, April 1, 248A (1999)
- 2) D. Kriz, O. Ramstrom, A. Svensson, K. Mosbach: *Anal. Chem.*, **67**, 2142 (1995)
- 3) G. Wulff: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1812 (1995)
- 4) K. Mosbach: *Trends Biochem. Sci.*, **19**, 9 (1994)
- 5) 村田正治, 前田瑞夫: 日本海化学会誌, **52**, 74 (1998)
- 6) M. Burow, N. Minoura: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **227**, 419 (1996)
- 7) A. Aherne, C. Alexander, M. J. Payne, N. Perez, E. N. Vulfson: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8771 (1996)
- 8) S.-H. Cheong, S. McNiven, A. Rachkov, R. Levi, K. Yano, I. Karube: *Macromolecules*, **30**, 1317 (1997)
- 9) Y. Nomura, H. Muguruma, K. Yano, A. Kugimiya, S. McNiven, K. Karube I. Ikebukuro: *Anal. Lett.*, **31**, 973 (1998)
- 10) J. Matsui, H. Kubo, T. Takeuchi: *Anal. Sci.*, **14**, 699 (1998)
- 11) C. Yu, K. Mosbach: *J. Org. Chem.*, **62**, 4057 (1997)
- 12) K. Yano, K. Tanabe, T. Takeuchi, J. Matsui, K. Ikebukuro, I. Karube: *Anal. Chim. Acta*, **363**, 111 (1998)
- 13) J. Matsui, I. A. Nicholls, T. Takeuchi: *Anal. Chim. Acta*, **365**, 89 (1998)
- 14) J. Haginaka, H. Sanbe: *Chem. Lett.*, **1998**, 1089 (1998)
- 15) J. Mathew, O. Buchardt: *Bioconjugate Chem.*, **6**, 524 (1995)
- 16) P. Turkewitsch, B. Wandelt, G. D. Darling, W. S. Powell: *Anal. Chem.*, **70**, 2025 (1998)
- 17) Z. Meng, J. Wang, L. Zhou, Q. Wang, D. Zhu: *Anal. Sci.*, **15**, 141 (1999)
- 18) 東 美穂, 立花裕子, 松井 淳, 竹内俊文: クロマトグラフィ, **19**(2), 102 (1998)
- 19) L. R. Snyder: *J. Chromatogr.*, **16**, 223 (1978);
- 20) A. E. Rachkov, S.-H. Cheong, A. V. El'skaya, K. Yano, I. Karube: *Polym. Adv. Technol.*, **9**, 511 (1998)
- 21) A. E. Rachkov, S. McNiven, S.-H. Cheong, A. V. El'skaya, K. Yano, I. Karube: *Supramol. Chem.*, **9**, 317 (1998)
- 22) K. Yoshizako, K. Hosoya, Y. Iwakoshi, K. Kimata, N. Tanaka: *Anal. Chem.*, **70**, 386 (1998)
- 23) K. Hosoya, K. Yoshizako, H. Sasaki, K. Kimata, N. Tanaka: *J. Chromatogr.*, **828**, 91 (1998)
- 24) F. L. Dickert, P. Forth, P. Lieberzeit, M. Tortschanoff: *Fresenius J. Anal. Chem.*, **360**, 759 (1998)
- 25) F. L. Dickert, H. Besenbock, M. Tortschanoff: *Adv. Mater.*, **10**, 149 (1998)
- 26) K. Hosoya, K. Yoshizako, Y. Shirasu, K. Kimata, T. Araki, N. Tanaka, J. Haginaka: *J. Chromatogr. A*, **728**, 139 (1996)
- 27) T. Takeuchi, D. Fukuma, J. Matsui: *Anal. Chem.*, **71**, 285 (1999)
- 28) B. Sellergren, M. Lepisto, K. Mosbach: *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5853 (1998)
- 29) H. S. Andersson, I. A. Nicholls: *Bioorg. Chem.*, **25**, 203 (1997)
- 30) K. Hosoya, J. M. J. Fréchet: *J. Polym. Sci., A, Polym. Chem.*, **31**, 2129 (1993)
- 31) A. G. Mayes, K. Mosbach: *Anal. Chem.*, **68**, 3769 (1996)
- 32) R. J. Ansell, K. Mosbach: *J. Chromatogr.*, **787**, 55 (1997)
- 33) K. Mosbach, O. Ramström: *Bio/Technology*, **14**, 163 (1996)
- 34) S.-H. Cheong, A. Rachkov, J. K. Park, K. Yano, I. Karube: *J. Polym. Sci., A, Polym. Chem.*, **36**, 1725 (1998)
- 35) I. A. Nicholls, O. Ramström, K. Mosbach: *J. Chromatogr. A*, **691**, 349 (1995)
- 36) K. Haupt, A. Dzgoev, K. Mosbach: *Anal. Chem.*, **70**, 628 (1998)
- 37) K. Dauwe, B. Sellergren: *J. Chromatogr.*, **753**, 191 (1996)
- 38) C. J. Allender, C. M. Heard, K. R. Brain: *Chirality*, **9**, 238 (1997)
- 39) M. H. Abraham: *Chem. Soc. Rev.*, **22**, 73 (1993)
- 40) H. S. Andersson, A.-C. Koch-Schmidt, S. Ohlson, K. Mosbach: *J. Mol. Recogn.*, **9**, 675 (1996)
- 41) K. Hirayama, M. Burow, Y. Morikawa, N. Minoura: *Chem. Lett.*, 731 (1998)
- 42) D. K. Robinson, K. Mosbach: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **14**, 969 (1989)
- 43) R. J. Ansell, K. Mosbach: *Analyst*, **123**, 1611 (1998)
- 44) O. Ramström, L. Ye, M. Krook, K. Mosbach: *Chromatographia*, **47**, 465 (1998)
- 45) L. Ye, O. Ramström, K. Mosbach: *Anal. Chem.*, **70**, 2789 (1998)
- 46) L. I. Andersson, R. Muller, G. Vlatakis, K. Mosbach: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **92**, 4788 (1995)
- 47) L. Andersson: *Anal. Chem.*, **68**, 111 (1996)
- 48) K. Haupt, A. G. Mayes, K. Mosbach: *Anal. Chem.*, **70**, 3936 (1998)
- 49) C. Baggiani, F. Trotta, G. Giraudi, G. Moraglio, A. Vanni: *J. Chromatogr., A*, **786**, 23 (1997)
- 50) E. Bosch, S. Espinosa, M. Roses: *J. Chromatogr., A*, **824**, 137 (1998)
- 51) H. Asanuma, T. Ban, S. Gotoh, T. Hishiya, M. Komiyama: *Macromolecules*, **31**, 371 (1998)
- 52) H. Asanuma, T. Hishiya, M. Komiyama: *Chem. Lett.*, 1087 (1998)
- 53) M. Watanabe, T. Akahoshi, Y. Tabata, D. Nakayama: *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5577 (1998)
- 54) J. T. Krotz, K. J. Shea: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 8154 (1996)
- 55) 吉川正和: 機能材料, **18**(1), 68 (1998)