

共同利用研究ハイライト

サイボーグ超分子により解き明かされる生命現象
～生体分子クラスターを人工巨大分子に移植した
一義構造の巨大分子佐藤 宗太 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 (AIMR)・准教授
JST, ERATO 磯部縮退π集積プロジェクト・グループリーダー

1. はじめに

生命現象では、分子と分子が相互作用して認識され、一連の分子認識が時間的・空間的に展開されることで、生命活動に重要な機能が実現される。この自然のしくみを人工系で模倣しようと、多くの合成化学研究が展開されている。酵素のポケットが基質分子を認識して取り込み、特異な酵素反応が進行するしくみをまねて、人工系においては、金属イオンを包み込むように認識するクラウンエーテルに代表される環状分子や、より大きな標的（ゲスト分子）として有機小分子を選択的に認識する、シクロデキストリンに代表される中空構造をもつ分子（ホスト分子）が開発され、ホスト-ゲスト化学という新分野が拓かれた。

一方で、自然には上述のような特定構造のポケットが分子認識するのではなく、きわめて弱い認識能をもつ分子がより集まったクラスター表面が、相乗効果により強い認識能を示すタイプも見受けられる。例えば、糖鎖が細胞膜上で高密度集積したクラスターは、タンパク質や他の細胞を認識するなど、欠かすことができ

ない生体機能を担っている^[1]。このような表面認識を人工的に実現しようとすると、多数の認識分子を集積することで構造が巨大で複雑になるために合成が難しくなる。さらに、機能と構造との相関を得るためには、ただ認識分子を集めるだけではなく、三次元構造をきちんと制御する必要がある。このような問題から、精密な立体構造を有する分子を自在に設計し、生体機能を人工系で実現する認識表面をつくりだしたといえる例はない。

2. サイボーグ超分子の構築

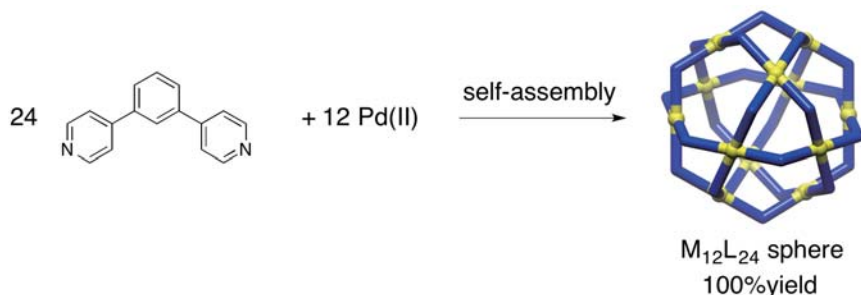
本共同研究では、高効率に合成できる巨大超分子を母核に用い、その表面に生理活性な糖鎖分子をハイブリッド化することで「サイボーグ超分子」の精密合成に挑んだ。12個の遷移金属イオン(M)と24個の有機配位子(L)とからなる球状超分子 $M_{12}L_{24}$ 錯体(図1a)は^[2]、直径数nmにも達する巨大分子であるが、高い対称性の精密構造が定量的に得られ、さらに、配位子にあらかじめ糖鎖を連結することで、24個だけの糖鎖を100%の導入効率で均一に配

置できる。

着目した生命現象は、神経細胞膜上にクラスター化した糖脂質GM1ガングリオシドによる、凝集性タンパク質であるアミロイドβの認識である^[3]。この分子認識が引き金となって、多段階を経てアミロイド線維が成長し、アルツハイマー病などの神経変成疾患が発症することが知られており、近年、生命科学から医療にわたる広い分野で精力的に研究が展開されている。人工的な細胞膜モデルであるミセルやバイセルの上に、GM1ガングリオシドのクラスターを構築したモデルでは、脂溶性の細胞膜中にアミロイドβがαヘリクスを形成して埋め込まれ、この構造を核として線維成長することがわかっている。しかし、GM1の糖鎖クラスターがアミロイドβを選択認識する、最初の機構は観測されていない。

この未解明の認識機構を明らかにするために、脂溶性部位がない糖鎖クラスターの合成に挑んだ。図2に示すように、穏やかな反応条件のもと、比較的反応性が高いシアル酸をもつGM1糖鎖の構造を損なうことなく、脂溶性脂肪鎖部位を除去し、糖鎖連結配位子を得た。

得られたGM1糖鎖を連結した配位子とPd(II)イオンとを溶媒中で混合して $M_{12}L_{24}$ 錯体の合成を検討した。糖鎖と相互作用するカルシウム(II)イオンが過剰に含まれる反応条件で球状超分子を構築し、次に、過剰のカルシウム(II)イオンを透析によって除去する二段階の調製経路を経る、動的秩序化によって

図1 $M_{12}L_{24}$ 組成の球状超分子の構築。

直径6 nmにも及ぶ巨大な標的化合物を得た(図3)。

3. サイボーグ超分子が示す分子認識

サイボーグ超分子とアミロイドβとを混合し、その相互作用を¹H-¹⁵N HSQC NMR分光法によって解析した。超分子1分子に対し、0.10当量のアミロイドβを加えると、同条件でアミロイドβを測定した場合の信号強度と比較して、N末端側の残基に由来する信号強度が弱く観測された。アミロイドβの当量を増やして1.0当量を作用させた場合には、さらなる強度低下が観測された(図4)。これらの結果から、アミロイドβのN末端側が選択的にGM1糖鎖クラスターに認識されたことがわかり、調製したサイボーグ超分子は本来の生体機能を人工系でも示すことがわかった。本手法は他の凝集性タンパ

ク質に対しても有用であった。すみずみまで構造を考慮して設計したサイボーグ超分子を用いることで、はじめて、病気の引き金となる生命現象の発端を、分子レベルの精密さで捕らえることが可能になった^[4]。

なお、本研究においては、超高磁場920 MHz NMRがもたらす高分解能なスペクトルが研究成果に大きく貢献し、ラボ設置装置ではアクセスできない貴重な実験データの恩恵を享受した。

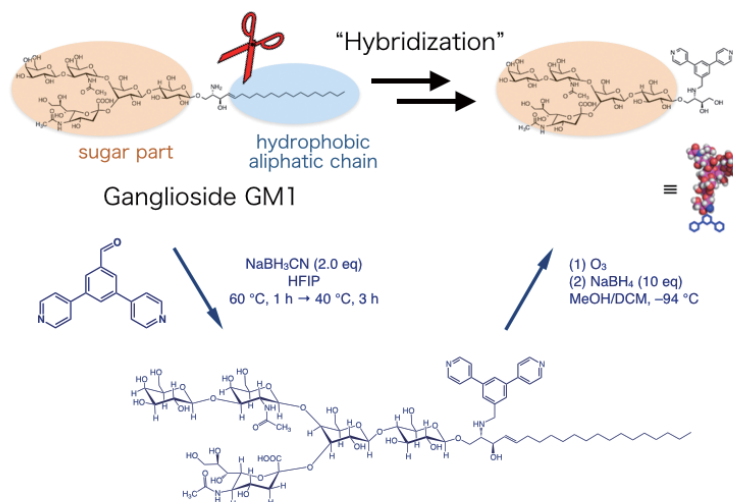


図2 GM1糖鎖を切り出し、有機配位子に連結。

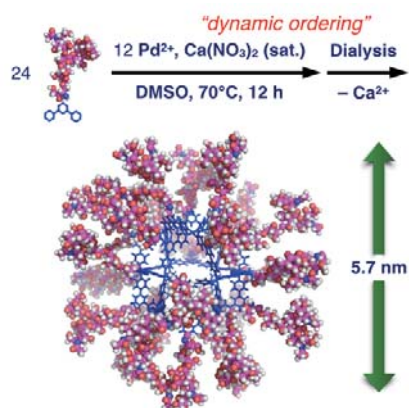


図3 動的秩序化を利用したサイボーグ超分子の構築。

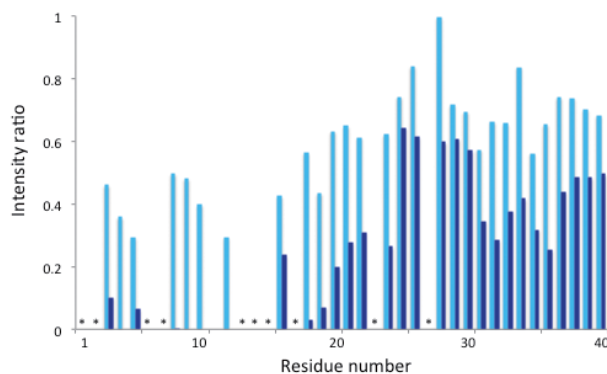
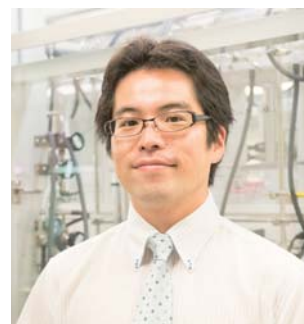


図4 アミロイドβのアミド基の¹H NMR信号の相対強度。* マークは、信号の広幅化により観測されなかったことを示す。

参考文献

- [1] M. E. Taylor, K. Drickamer, *Introduction to Glycobiology*; Oxford University Press: New York, 2003; b) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683–720.
- [2] 東大のプレスリリース <http://www.u-tokyo.ac.jp/content/400008759.pdf>; b) Q.-F. Sun, J. Iwasa, D. Ogawa, Y. Ishido, S. Sato, T. Ozeki, Y. Sei, K. Yamaguchi, and M. Fujita *Science* **2010**, *328*, 1144–1147.
- [3] Y. Kamiya, M. Yagi-Utsumi, H. Yagi, K. Kato, *Vurr. Pharm. Des.* **2011**, *17*, 1672–1684; b) M. Utsumi, Y. Yamaguchi, H. Sasakawa, N. Yamamoto, K. Yanagisawa, K. Kato, *Glycoconjugate J.* **2009**, *26*, 999–1006; c) M. Yagi-Utsumi, T. Kameda, Y. Yamaguchi, K. Kato, *FEBS Lett.* **2010**, *584*, 831–836; d) M. Yagi-Utsumi, K. Matsuo, K. Yanagisawa, K. Gekko, K. Kato, *Int. J. Alzheimers. Dis.* **2010**, *2011*, 925073.
- [4] S. Sato, Y. Yoshimasa, D. Fujita, M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, K. Kato, and M. Fujita *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8435–8439; b) 東北大学のプレスリリース <http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2015/05/press-20150528-03.html>.



さとう・そうた

2000年東京大学理学部卒業。2005年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了。2005年東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻・助手、2007年同・助教、2010年同・講師、2013年東北大学AIMR・准教授、JST, ERATO磯部縮退π集積プロジェクト・グループリーダー、現職。有機合成化学を基盤に巨大分子の精密合成・構造決定を通じて、構造化学・無機化学・生命分子科学への応用へと幅広く展開。