

ナノバイオテクノロジー

# 「機能」を発揮し始めた分子機械

環動高分子を利用した高耐久Li-ion電池電極

*Science*, **357**, 279–283 (2017)

細胞に穴を開ける「分子ドリル」

*Nature*, **548**, 567-572 (2017)

異性体を作り分ける「分子工作機器」

*Nature*, **549**, 374-378 (2017)

近年盛んになっている分子機械の研究は，ついに「機能を発揮する分子」を作れるレベルへと到達しつつある．

今回の講義では，そんな「機能を示す分子機械」の例を3つ紹介したいと思う．

1. そもそも，分子機械とは何か？

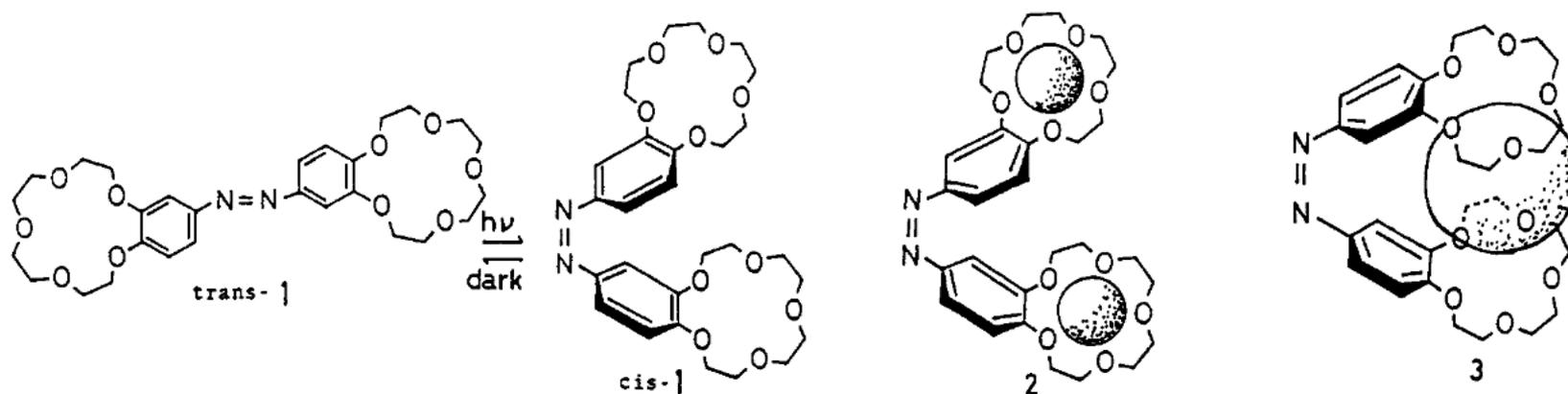
「分子」で機械を作る事が出来れば、それは究極的に小さな機械になる事は間違いない。しかも、そのような「機械」は我々の身近な所に既に存在しているため(※), 実現できる事は間違いない。

※生物の細胞中には、各種の「機械」と呼ぶにふさわしい分子が無数に存在している。

現時点での我々の科学技術はそのような高度な機械を設計・作製するところには至っていないが、将来の高度な分子機械に向けての「パーツ」とでも呼べるような分子の開発はすでに多くの成果を生み出している。

初期の「分子機械」とは、「機械のような動きをする分子」であり、それを用いた実用的な機能化まではなかなか至っていなかった。

・ 光異性化を利用した構造変化と機能のon-off



S. Shinkai et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 111-115 (1981)

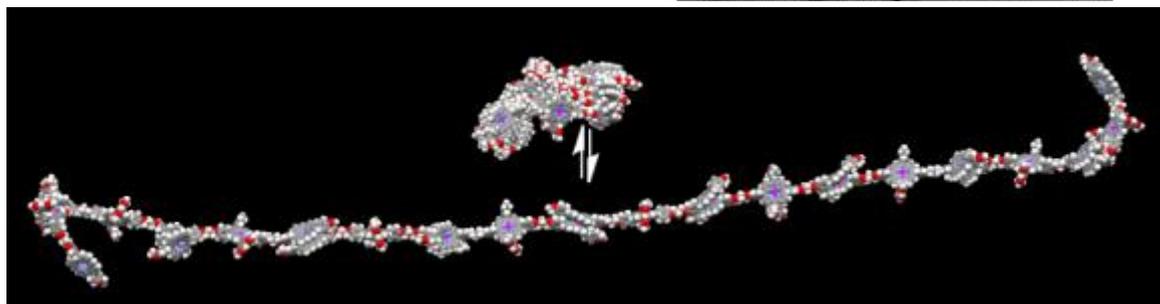
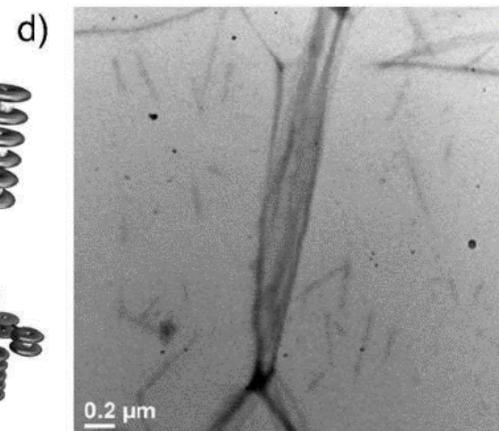
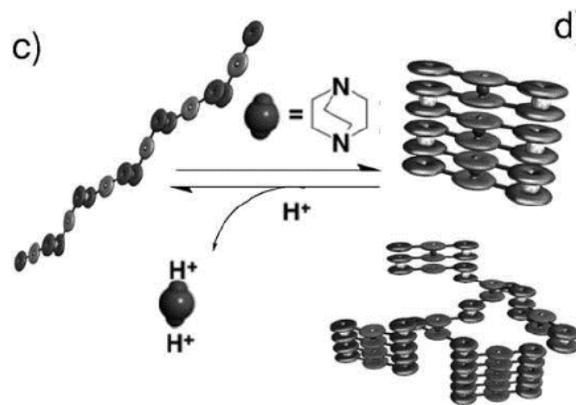
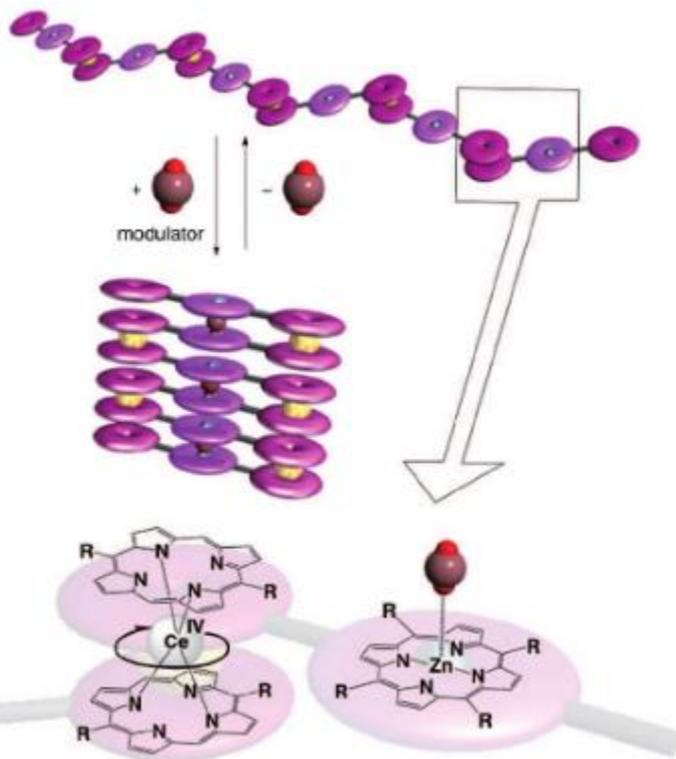
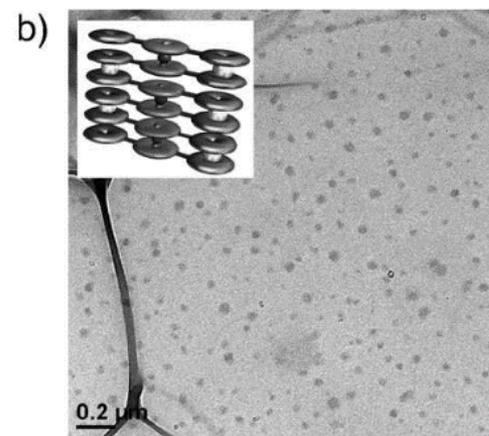
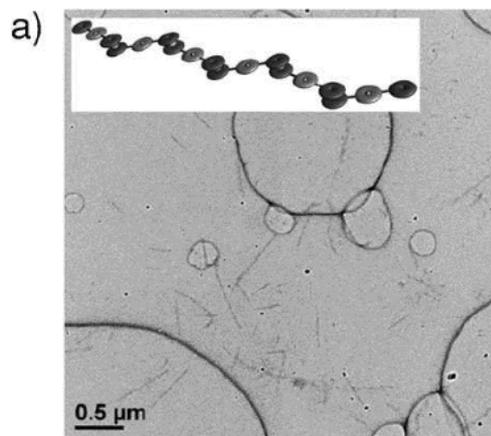
新海先生らによる先駆的な研究.

光が当たっていない状態では2つのクラウンエーテル環が離れており、それぞれ小さなアルカリ金属イオンを捕まえる。光を当てるとアゾ基が回転、2つのクラウンエーテル環が向かい合いより大きなイオンを捕まえられるようになる。

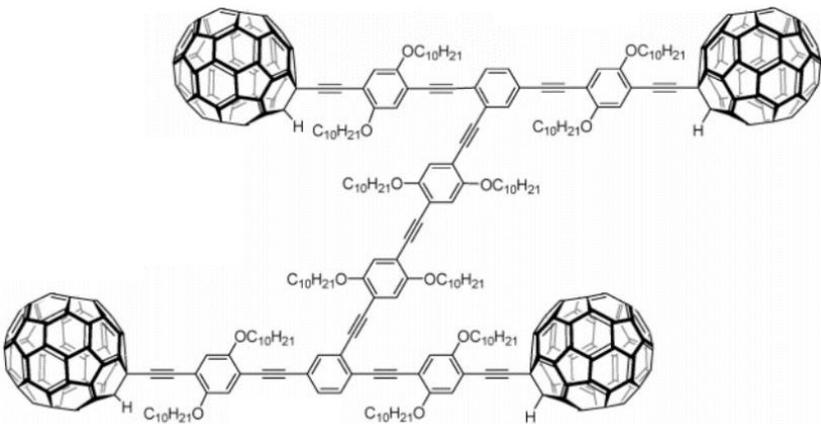
「光により、捕まえるイオンの種類を変えられるピンセット」であると言える。

- ・ ジアミンの有無により折りたたまれたり伸びたりする分子

## 『分子折尺』

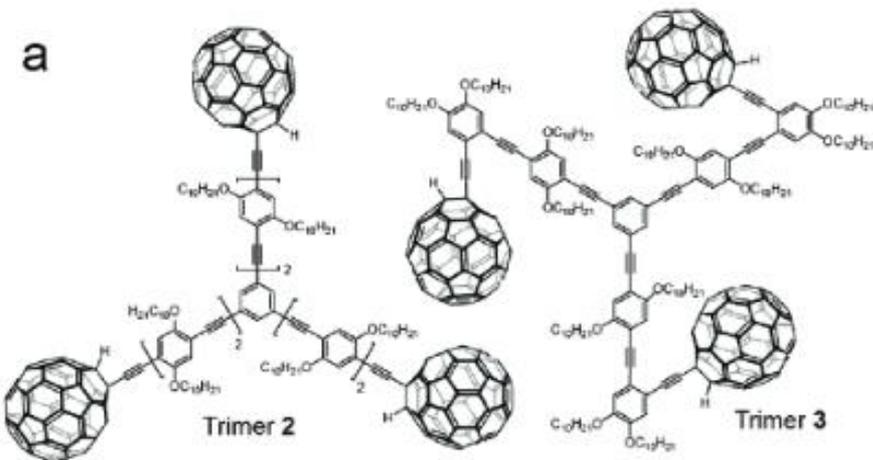


# ・ ナノカー



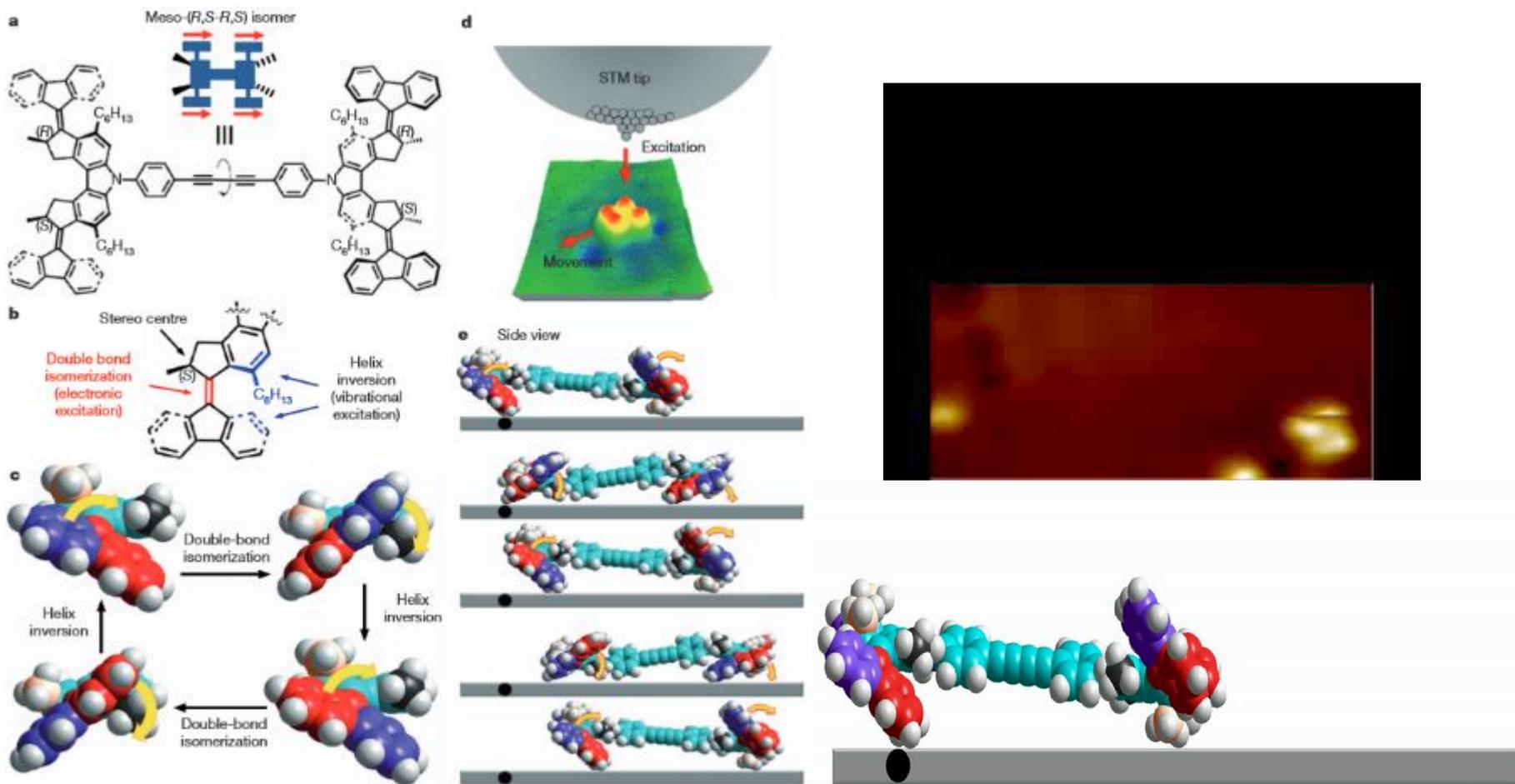
軸周りにフラーレン（車輪）が回転する事で前後方向に進みやすい。

（熱により，ランダムに前後に進む）  
一方，STMなどで押しても横方向には進みにくい事も判明．ちゃんとタイヤを転がして走っている（らしい）事が観測されている．



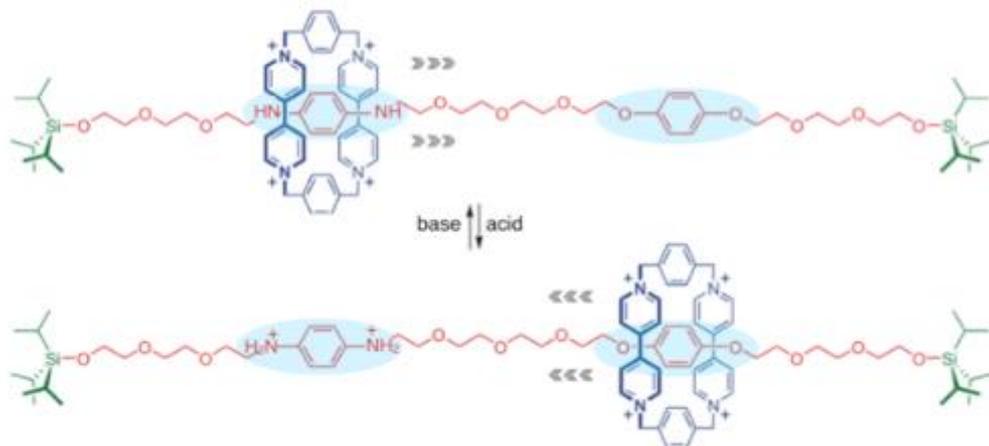
タイヤを3つにすると，構造から予想されるようにその場でくるくると回転する様子が観察される．

電動ナノカー（分子モーター搭載）：  
 STM探針先端からの電流により，構造異性化→緩和を繰り返し  
 一方向に走る，『世界最小の電気自動車』



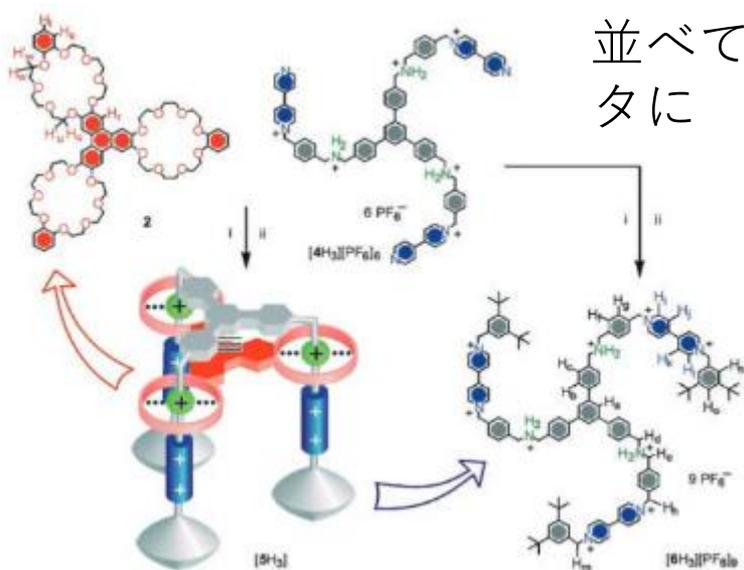
T. Kudernac, N. Ruangsupapichat, M. Parschau, B. Maciá, N. Katsonis, S. R. Harutyunyan, K.-H. Ernst and **B. L. Feringa**, *Nature*, **479**, 208-211 (2011)

・ ロタキサンを使った分子シャトル, 分子エレベータ

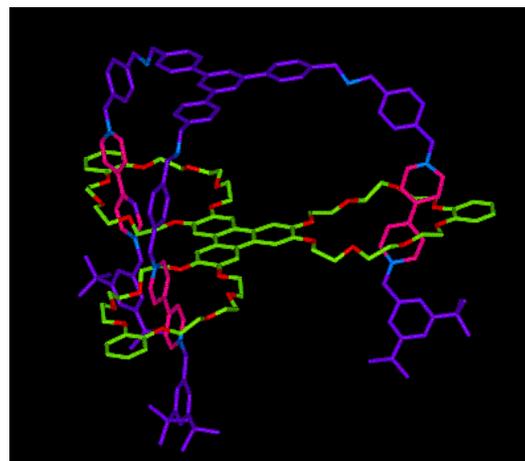


R. A. Bissel, E. Córdova, A. E. Kaifer and **J. F. Stoddart**, *Nature*, **369**, 133-137 (1994)

図は<http://www.chem-station.com/blog/2015/06/molecularshuttle.html>より.



並べて縦にすると, 分子でできたエレベータに



J. D. Badjić, V. Balzani, A. Credi, S. Silvi and **J. F. Stoddart**, *Science*, **303**, 1845-1849 (2004)

右の図は<http://www.org-chem.org/yuuki/rotaxane/machine.html>より.

このように、現時点での分子機械の多くは

- ・ 光や何かの刺激を受けると形を変える（動く）
- ・ イオン濃度が変わると形を変える（動く）

といった段階であり、「機械」というよりは「部品」に近い段階であった。

しかし近年、このような「機械的な動き」を利用し、実際に何らかの役に立ちそうな「機能」を発揮する分子機械が報告され始めるなど、急激な進歩を遂げている。

今日は、そのような「機械的な動きが、実際の機能に繋がっている」例を3つほど紹介しよう。

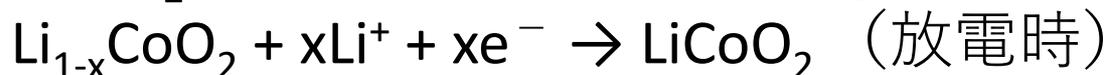
2. 環動高分子を利用した高耐久Li-ion電池電極  
S. Choi, T. Kwon, A. Coskun and J. W. Choi,  
*Science*, **357**, 279–283 (2017)

リチウムイオン電池：現代社会において非常に重要  
求められる特性

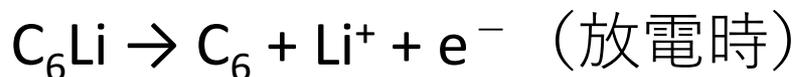
低コスト，高速な充放電，長寿命，**大容量**

現在のリチウムイオン電池電極の材料の主流

正極：LiCoO<sub>2</sub>（理論容量：274 mAh/g）

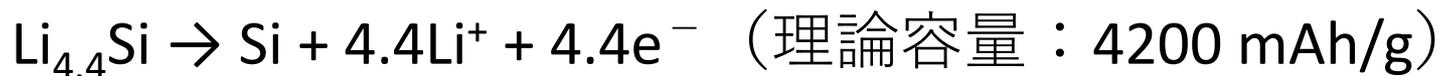


負極：グラファイト（理論容量：372 mAh/g）



ところが，商業化されている負極の容量はほぼ370 mAh/gで，  
ほぼ理論容量に達してしまっている．つまり，別の素材を  
持ってこないとこれ以上の大容量化は不可能．

そこで近年，シリコン負極が注目を集める（一部実用化）



しかし、シリコン負極は充放電で自身の4.4倍もの膨大な量のLi<sup>+</sup>を吸収するため、充放電時の膨張・収縮が非常に大きく（条件によるが、4倍程度に膨張したりする）、この体積変化によって電極活物質が砕け、その隙間に分厚い分解物が発生することで容量が低下したりといった劣化が起こってしまう。

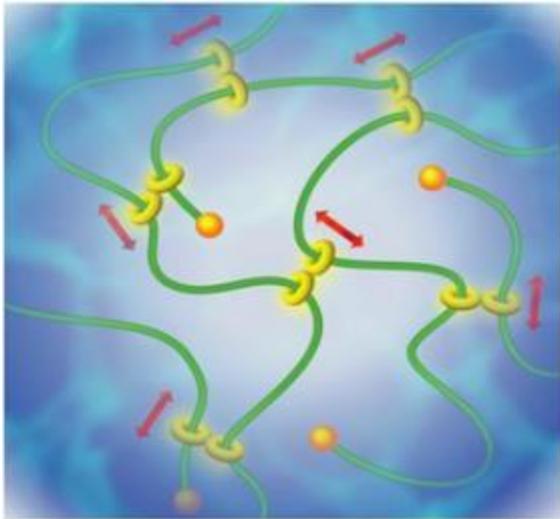
こういった劣化を防ぐため、通常のリチウムイオン電池電極では「バインダー」と呼ばれる高分子を練り込んであり、このバインダーが網のように電極活物質を包み込むことで劣化を防いでいる。ところがシリコン負極の場合、体積変化があまりにも大きすぎるため、通常の高分子は変形に耐えられず分子鎖が切断されてしまい網が崩壊、電極が劣化するという欠点がある。

この欠点を解決すべく、論文の著者らが注目したの環動高分子である。

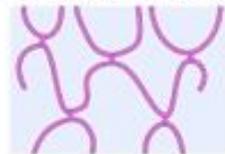
# 環動高分子：滑車がついた高分子

高分子材料では、長鎖高分子同士を架橋することで固体とし、材料に利用している。架橋点は化学結合で結ばれた固定された構造であるため、引っばると一番短い部分に力が集中しそこで破断する（下図中央）。

一方、東大の伊藤らが開発した環動高分子は、高分子同士がリングで繋がれており架橋点が固定されていない（下図左）。このため引き伸ばされると滑車部分が自由に動き、高分子全体が均一に伸び力を分散する（下図右）。



Chemical gels

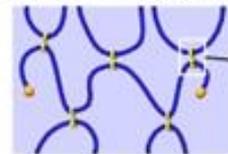


↓ elongation

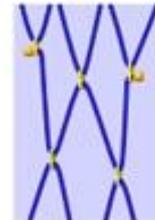


Tensile stress concentrates on short chains.

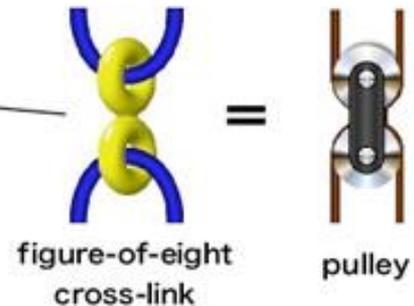
Slide-ring gels



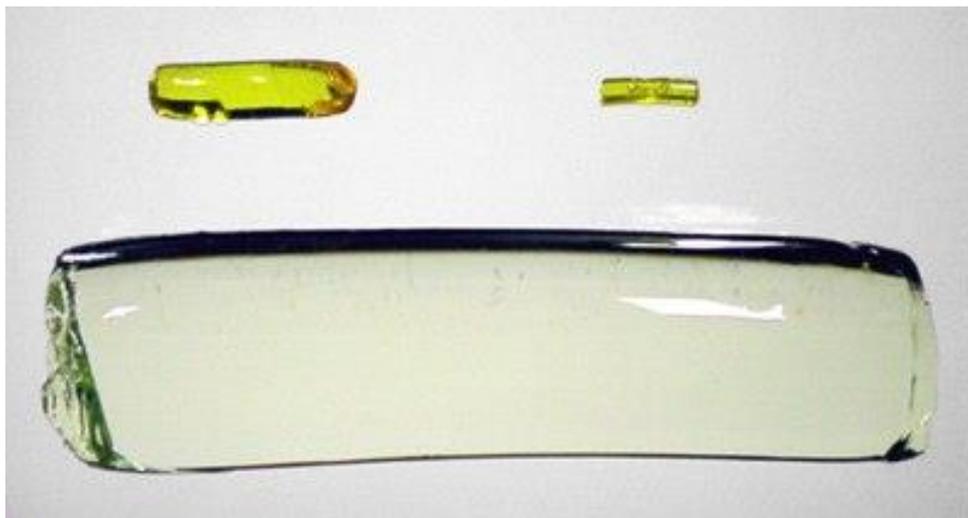
↓ elongation



The pulley effect disperses the tension in the polymer chains.



フレキシブルな構造をもつ環動高分子からなるゲルは，非常に大きく膨張・収縮することが可能である事が示されている。

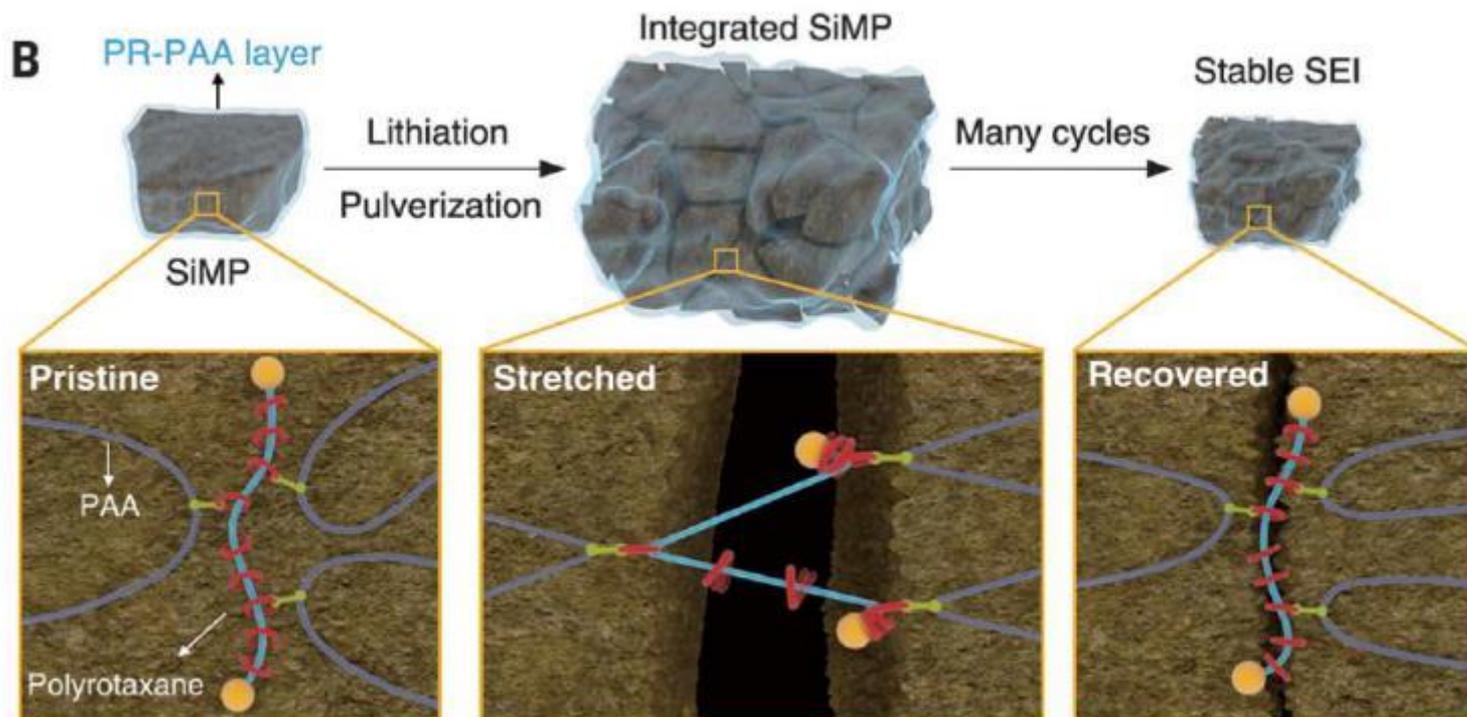
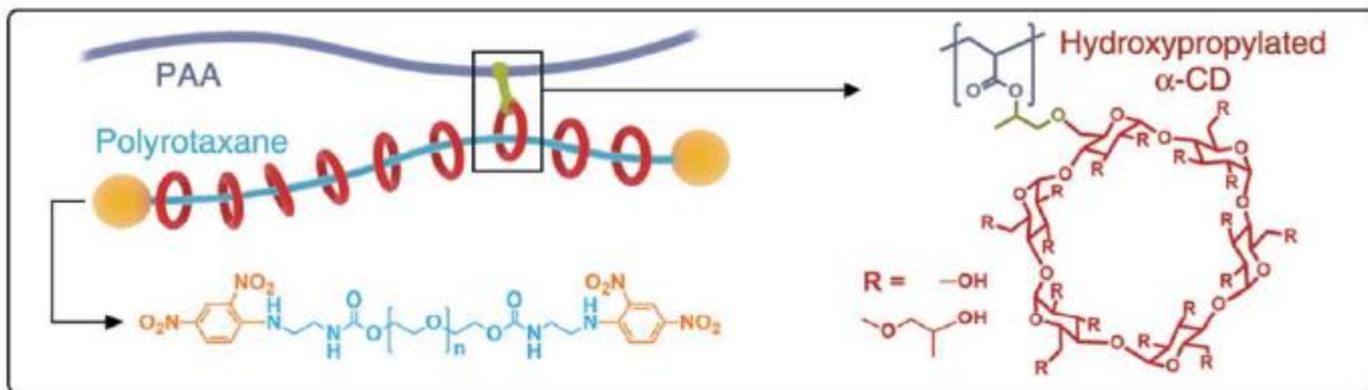


環動ゲルの膨潤と収縮

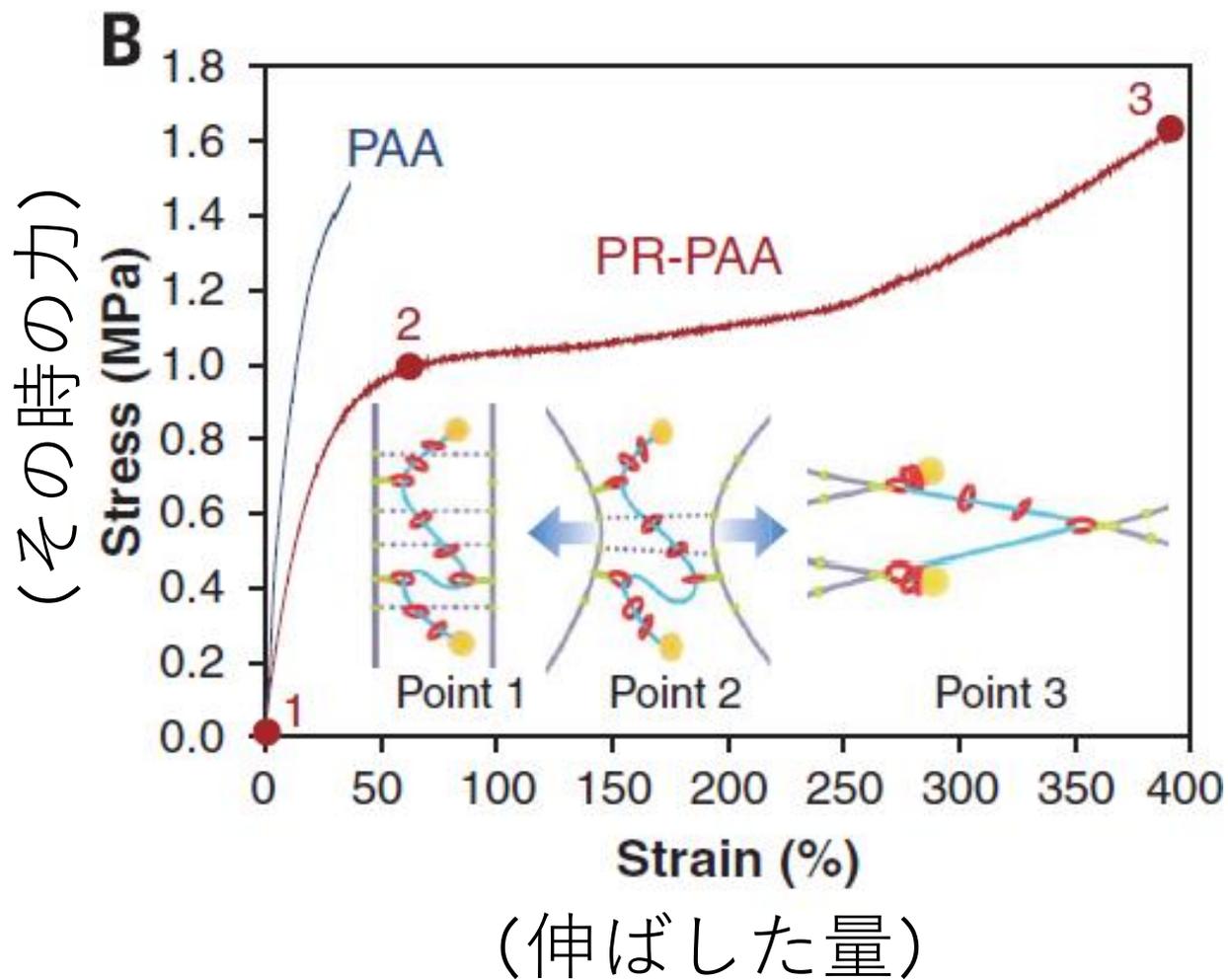
東大伊藤研のwebページより

そこで今回の論文の著者らは，この環動高分子構造をリチウムイオン電池電極のバインダーに応用．これにより大きく膨張・収縮を繰り返す電極材料の保護を行おうと考えたわけだ．

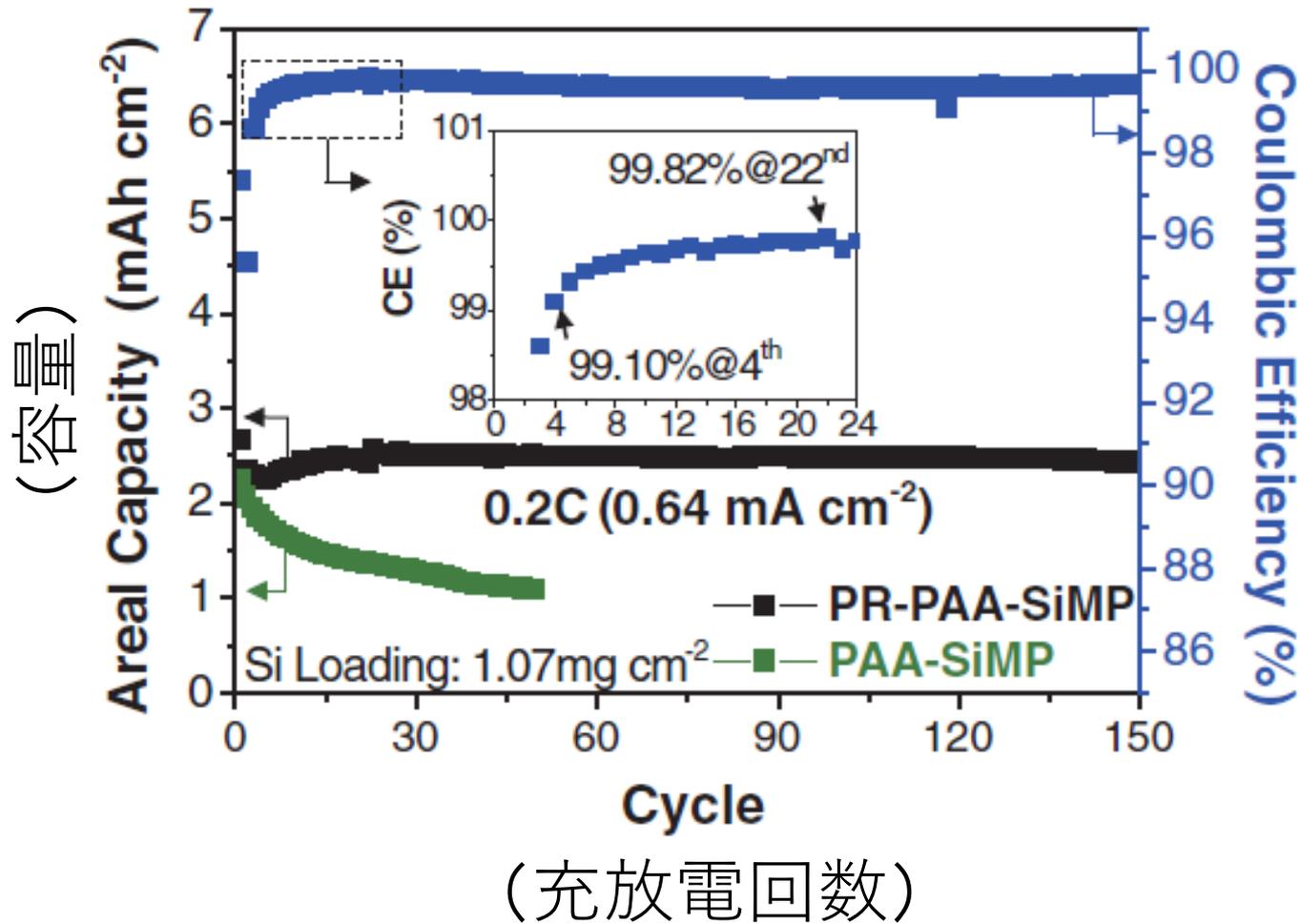
用いた分子：ポリアクリル酸（PAA, Siになじみやすい）と  
ポリロタキサン（環動部分）



引っ張ったときの力学特性：ちゃんと環動による効果を確認

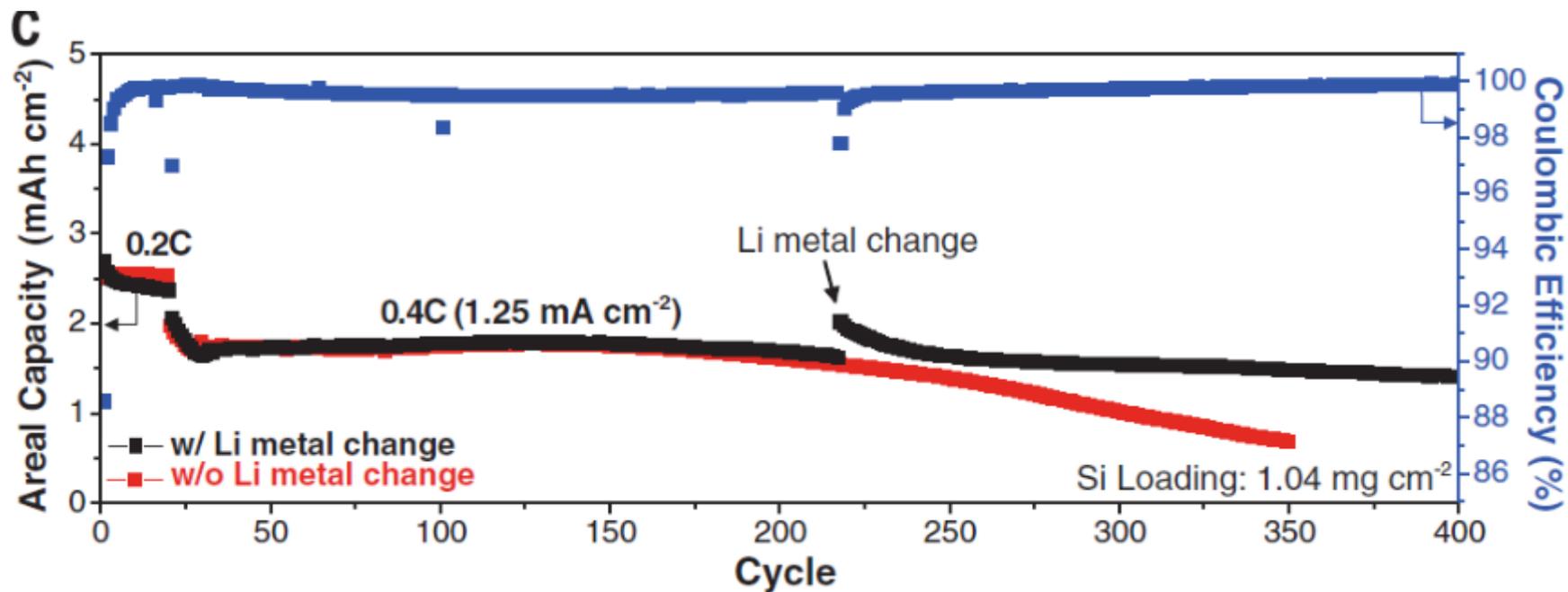


電池としての特性はどうか？

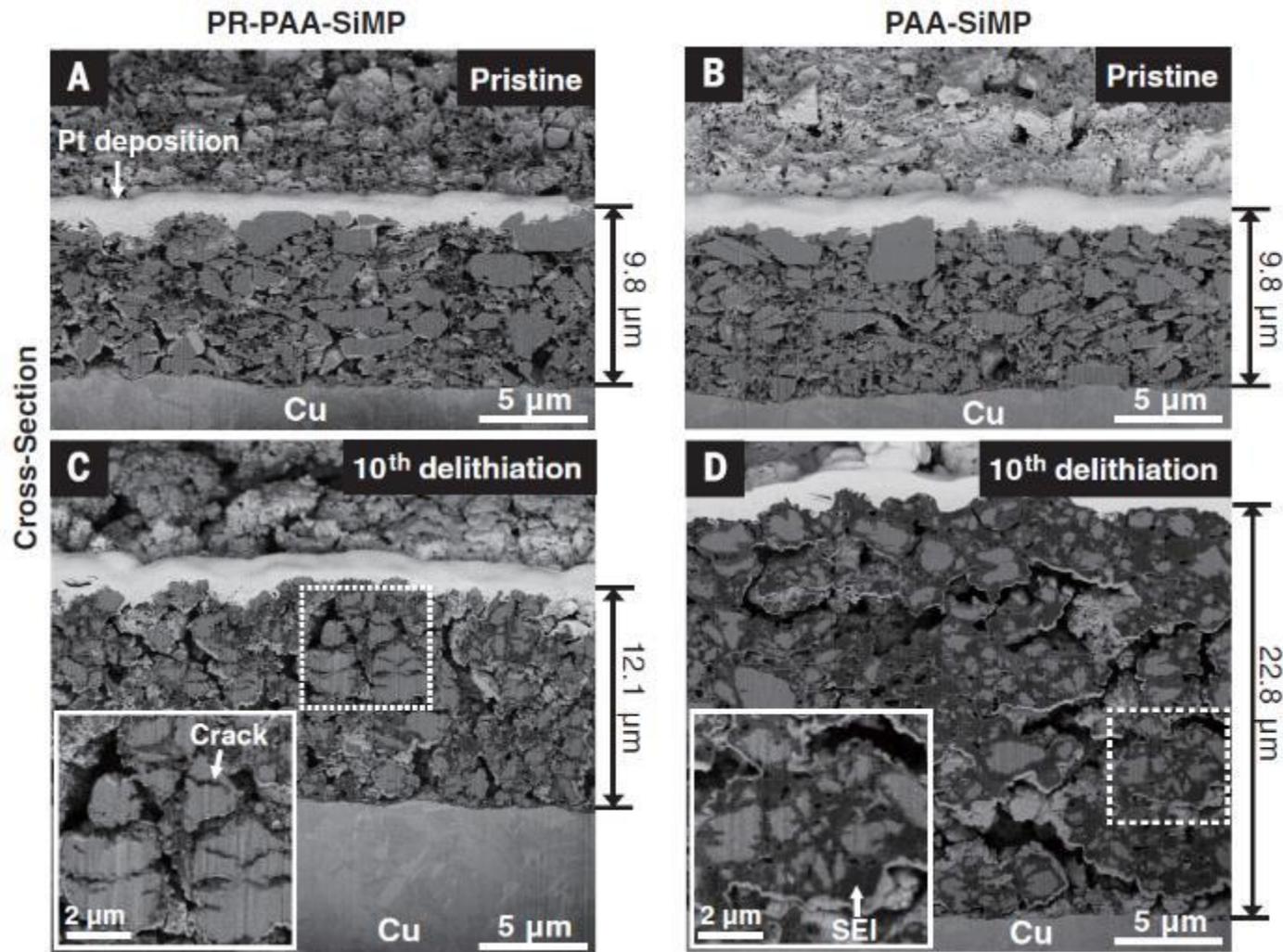


PAA単体に比べ、環動部分を加えた方が圧倒的に劣化が少ない

400回の充放電後でも、そこそこの容量をキープ  
(劣化が少ない)



# 電顕での劣化具合の確認



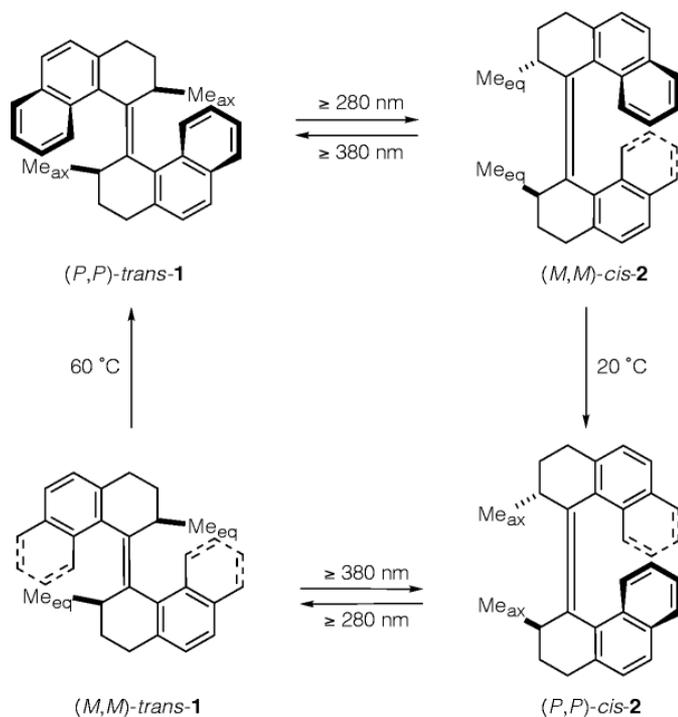
環動部分を入れると，割れた部分や粒子間でのSEI(無機分解物層)が少なくなっており，電極の劣化が抑制されている。

### 3. 細胞に穴を開ける「分子ドリル」

V. García-López et al.,  
*Nature*, **548**, 567-572 (2017)

光や熱といったエネルギーを用いて，一方向にだけ回転する「分子モーター」という分子機械がある。  
(同様の一方向に回転する分子機械としては，生体中に無数のより高度な分子モーターが存在することが知られている)

この分子モーターは1999年にFeringa（と，そこでポスドクをしていた甲村）によって開発された。



世界初の人工分子モーター  
*Nature*, **401**, 152–155 (1999)

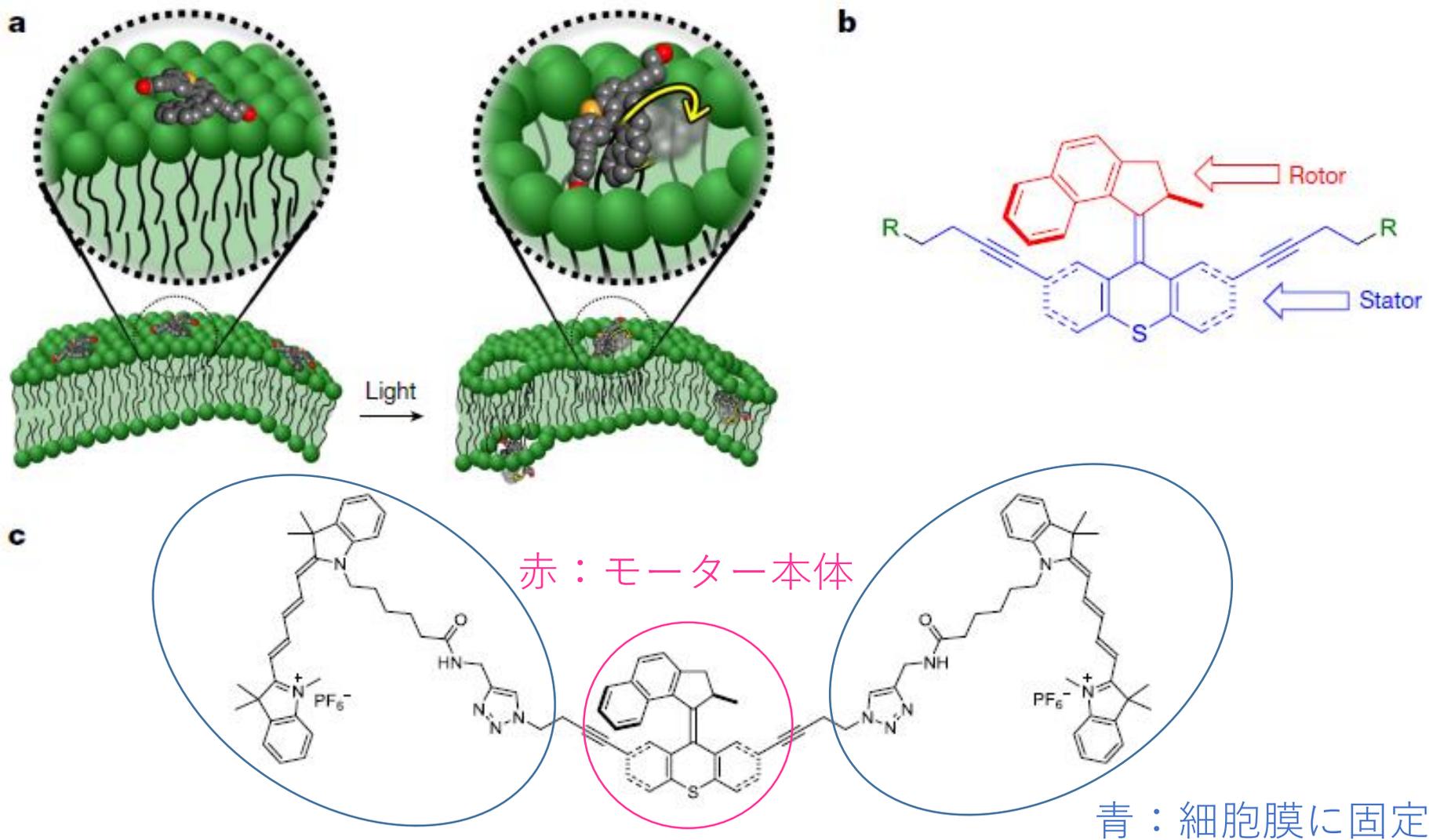
立体障害により光異性化での回転方向を制限し，特定方向に半回転。  
その後熱による緩和で立体障害を乗り越え，一方向への回転を実現。

この「分子モーター」，単に「回転する分子」という扱いで何かに利用されたりはしなかったのだが(\*)，2017年に報告された論文で，この分子モーターを使うことで「細胞に穴を開けるドリル」が実現できる事が報告された。

\*ナノカーの動力源として，電動ナノカーに使われたりはした

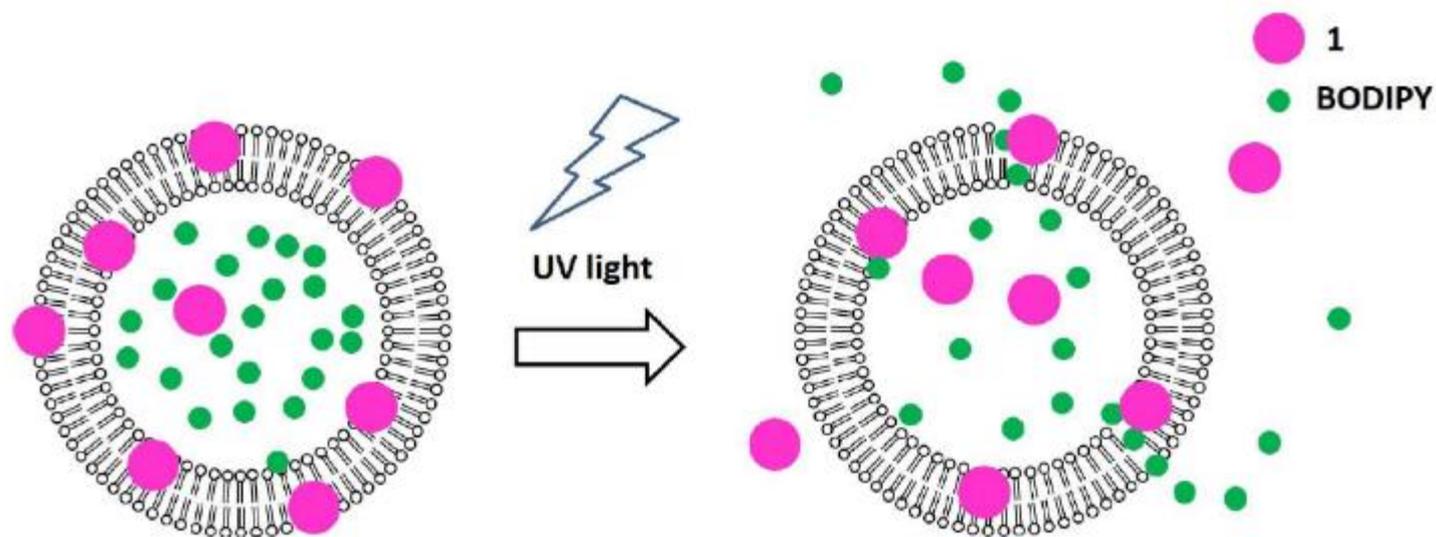
著者らのアイディア：

紫外光で回転する分子モーターを細胞膜に固定すれば、  
光照射で細胞膜に穴を開けるドリルになるのでは？



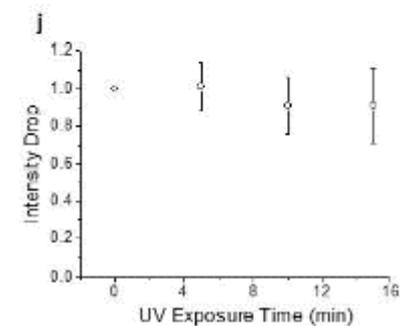
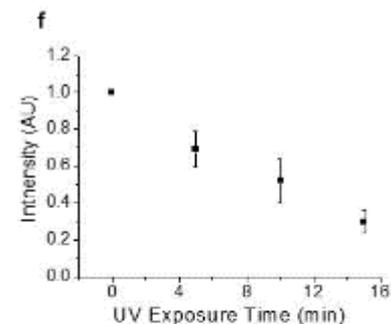
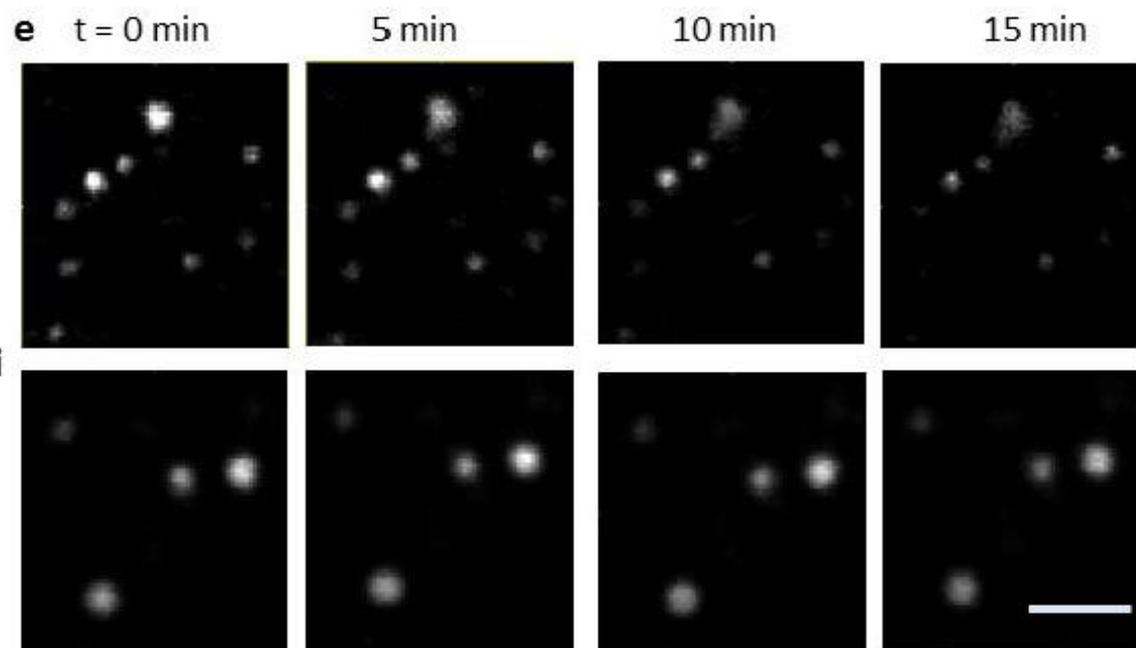
そもそもそんなことが本当に可能なのか，模擬細胞で確認

- 脂質二重膜の球に蛍光分子を閉じ込める
- 膜には合成した分子モーターを混ぜてある
- UV照射し，球内の蛍光分子が放出されれば穴が空いた証拠

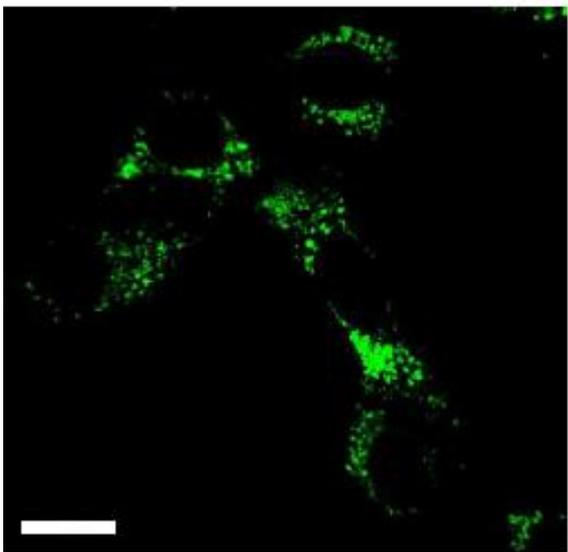
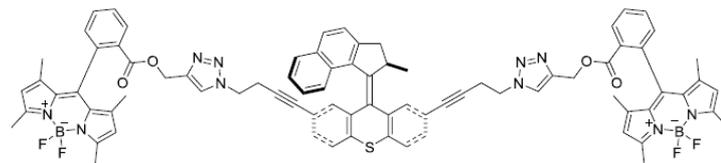
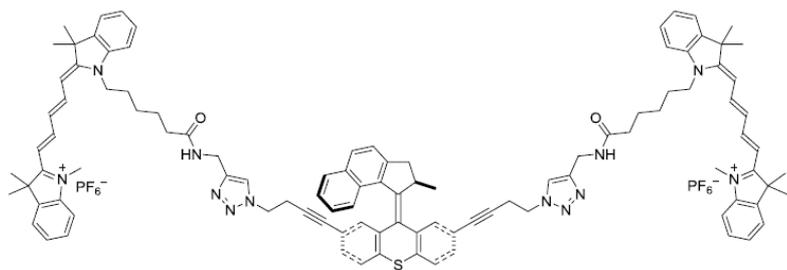


UV照射で、模擬細胞内の蛍光が顕著に減少

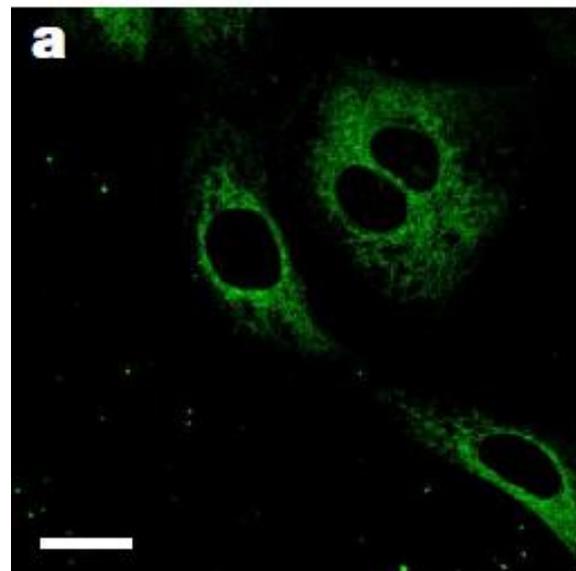
「分子ドリル」を含まないコントロール実験（下段）では  
蛍光強度はほとんど変わらず → 減少はドリルの効果



模擬細胞でうまくいったので，生きている細胞で実験開始  
最初の実験：NIH 3T3（マウス胎児皮膚由来の細胞株）で実験  
分子の種類により，集積場所が違う事が判明。  
また，分子の毒性がほぼない事も確認。



細胞表面に粒状に集積

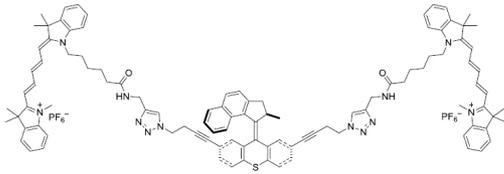


細胞内に入り  
ミトコンドリア周辺に集積

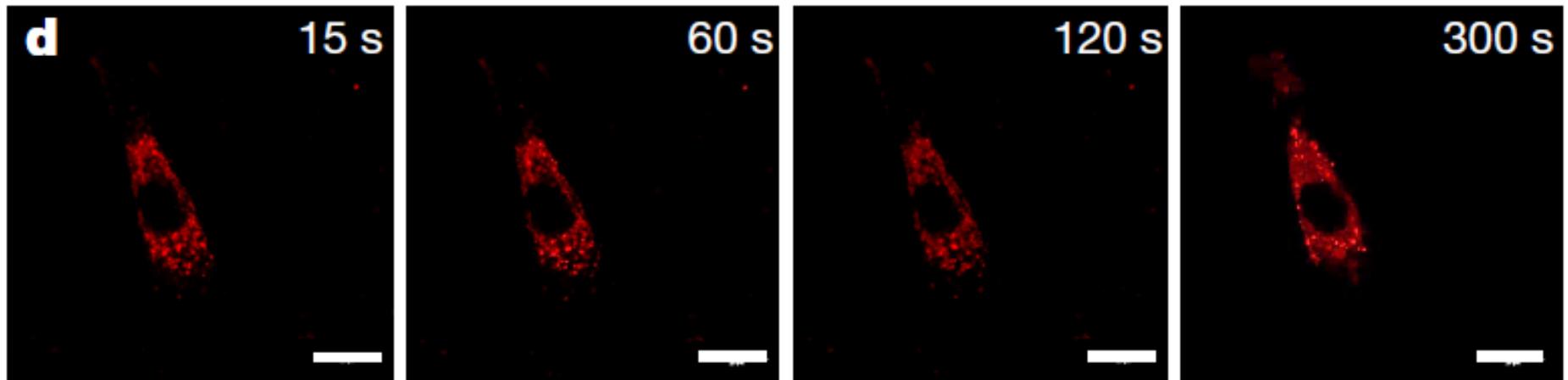
この特定位置への凝集は，低温にして細胞の活動を抑えると起こらなくなる

→ 分子の形に応じて，細胞自身が分子を特定位置に移動  
(タンパク質などでも良く起こる現象)

→ 分子を工夫することで，特定の小器官を狙った位置限定型のドリルが将来作れるかも？



細胞表面に局在した分子に，UVを照射

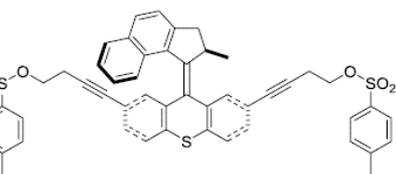
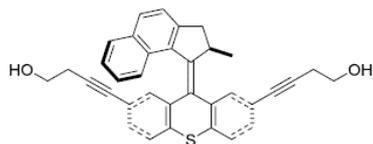


時間とともに，細胞内にも分子が侵入

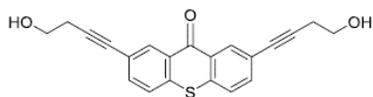
→ ドリルで穴が空き，そこから内部に侵入？

# 分子ドリルは，膜に穴を開けることで細胞死を誘発可能

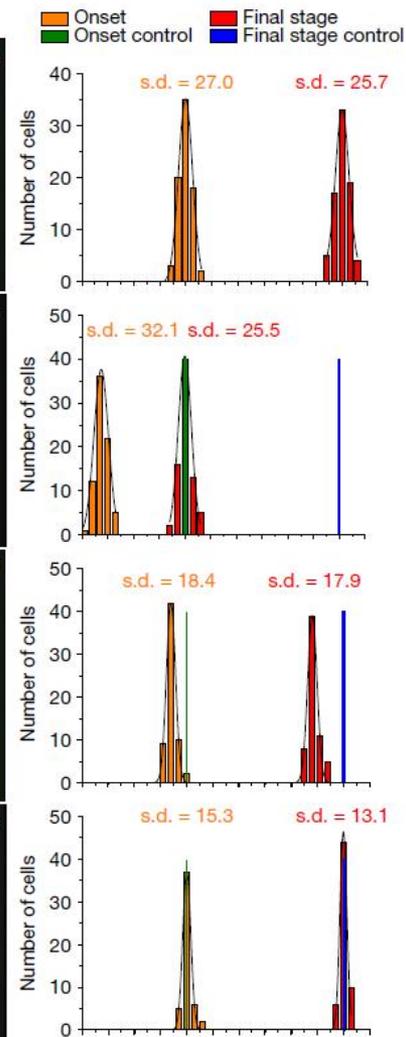
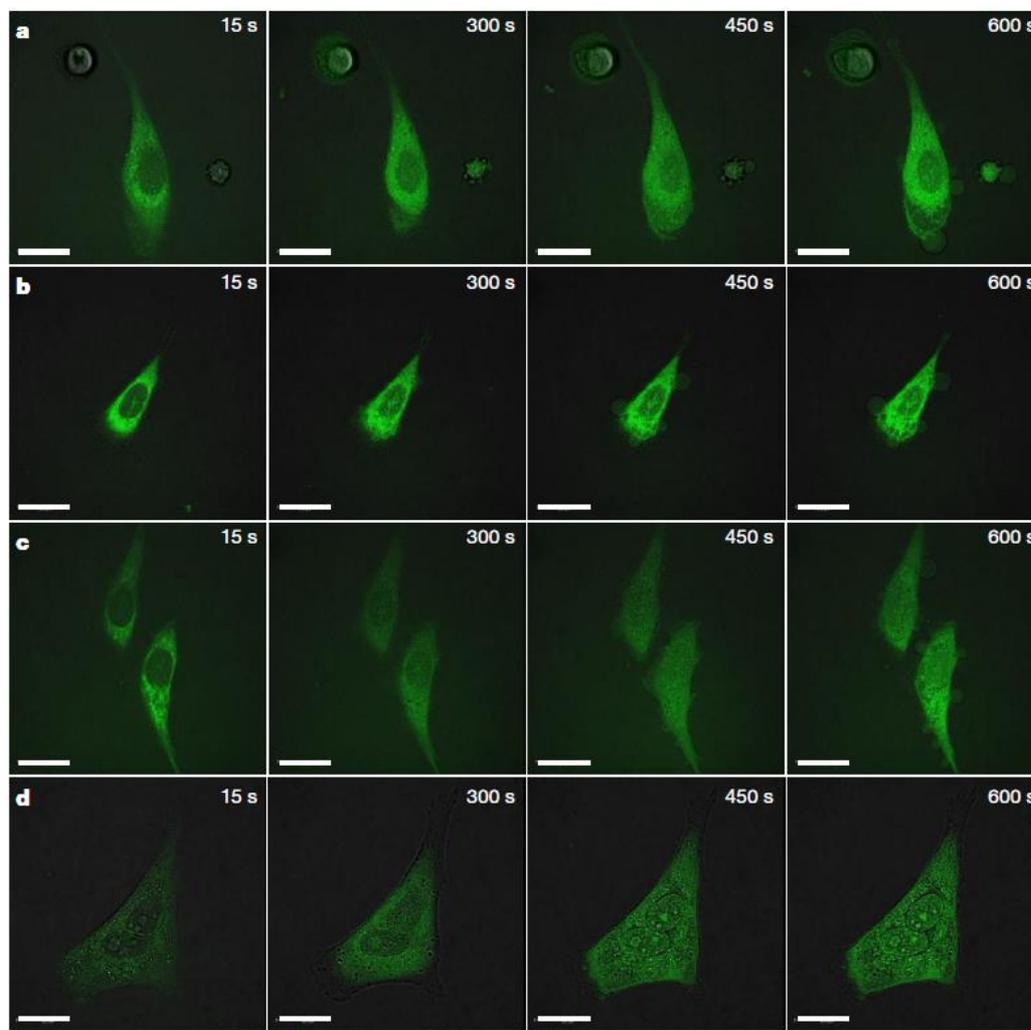
ドリル無し



取り込まれにくい



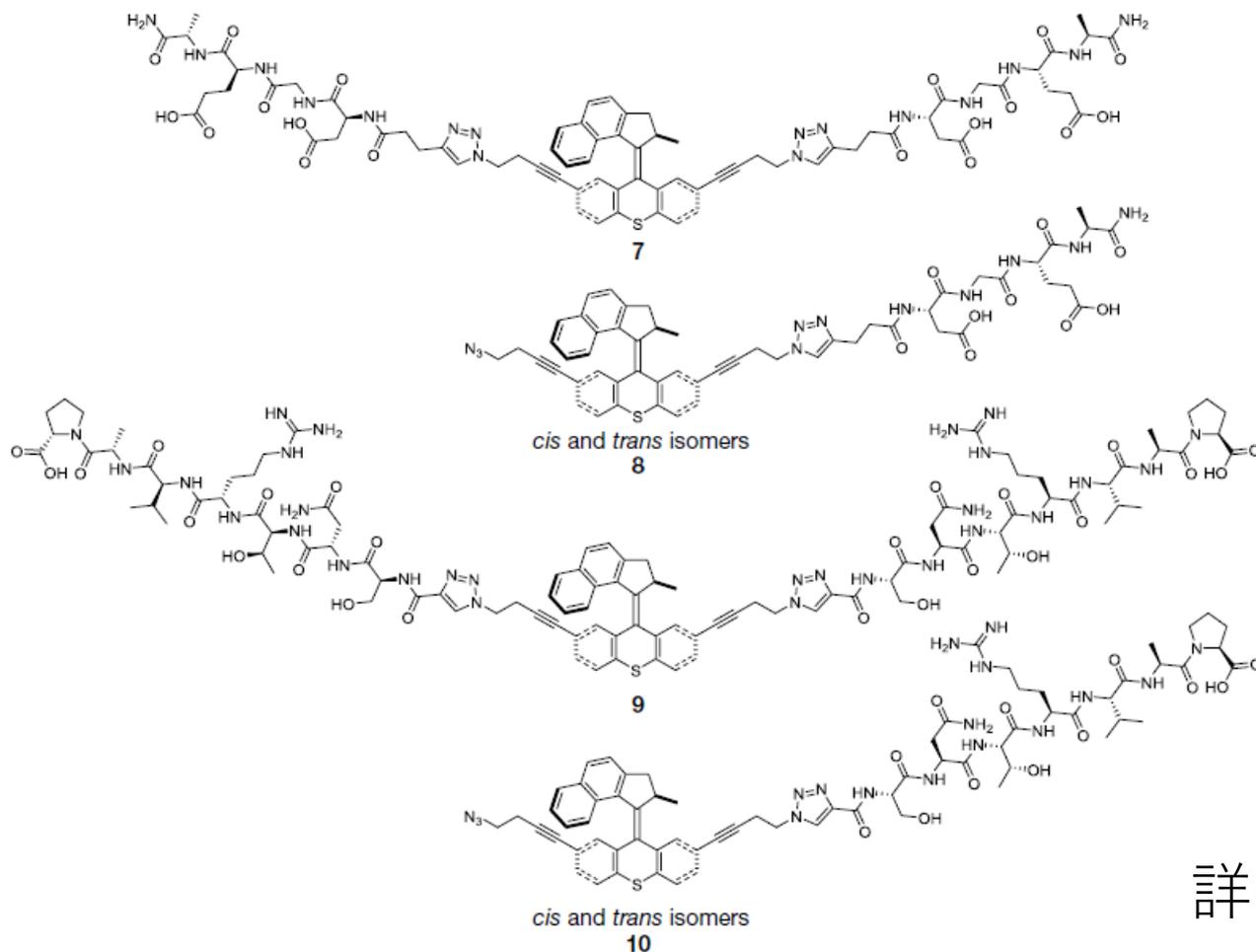
回らない



細胞死までの  
時間

なお、分子ドリルをペプチドで修飾することで、細胞内での局在性や局在場所を変更することが可能。

(通常のタンパク質が、特定の配列によって細胞内の決まった場所に誘導される、ということを利用)



詳細は省略

さらに，タンパク質同様に「特定の細胞に取り込まれやすい」（皮膚なのか，血管なのか，癌細胞なのか，等）という特徴を付与できるので，将来的には「狙った種類の細胞にだけ取り込まれ，その細胞にだけ穴を開けることのドリル」として利用できる可能性もある。

例：特定の細胞にだけ穴を開け薬剤を導入する，  
特定の細胞だけ細胞死を誘発する， 等

## 4. 異性体を作り分ける「分子工作機械」

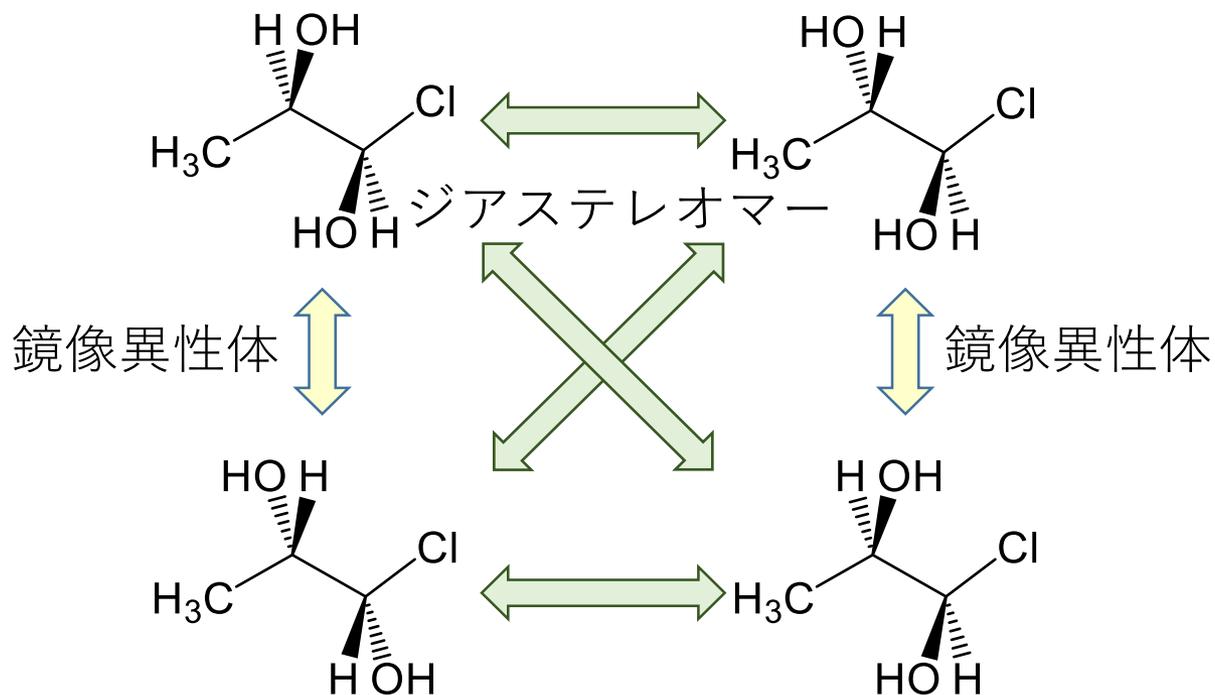
S. Kassem et al.,

*Nature*, **549**, 374-378 (2017)

有機物中の炭素原子の多くは4つの置換基をもつが，これら4つが別の置換基であった場合にはエナンチオマー（鏡像異性体）が存在する。



また2つ以上の不斉炭素を持つような場合は，鏡像異性体以外にジアステレオマーなども存在することがある。



ジアステレオマーは化学的性質が異り，また鏡像異性体も生体中での挙動が異なる(\*)ため，これらの分子をきちんと作り分けることは非常に重要である．

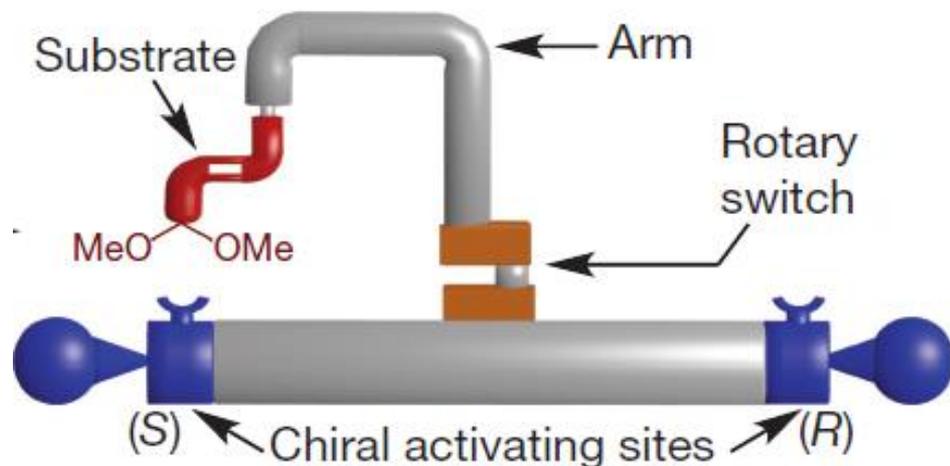
\*生体中の分子には鏡像異性体の一方のみを含むものが多く，それらとの相互作用が鏡像異性体で異なる．  
医薬品等においては，精製不足などによる鏡像異性体の混入は健康被害などを引き起こす可能性もあるため十分な注意が必要となる．

ところが単純な付加反応などではこういった異性体を作り分ける事が非常に難しく，鏡像異性体やジアステレオマーが混ざった生成物となる事が多い．  
高価な触媒を用いたり，合成後に十分な分割を行えば純度を上げることは可能なのだが，コストがかかってしまう．  
低コストでの異性体の作り分けは現在でも重要なテーマの一つとなっている．

そんななか、2017年に発表されたこの論文は、分子機械を用いる事で4種類の異性体の作り分けに成功した、という報告である（ただし完全に作り分けたわけではなく、ある程度〇〇の方が多く合成出来る、というレベル）。

著者らの設計指針：

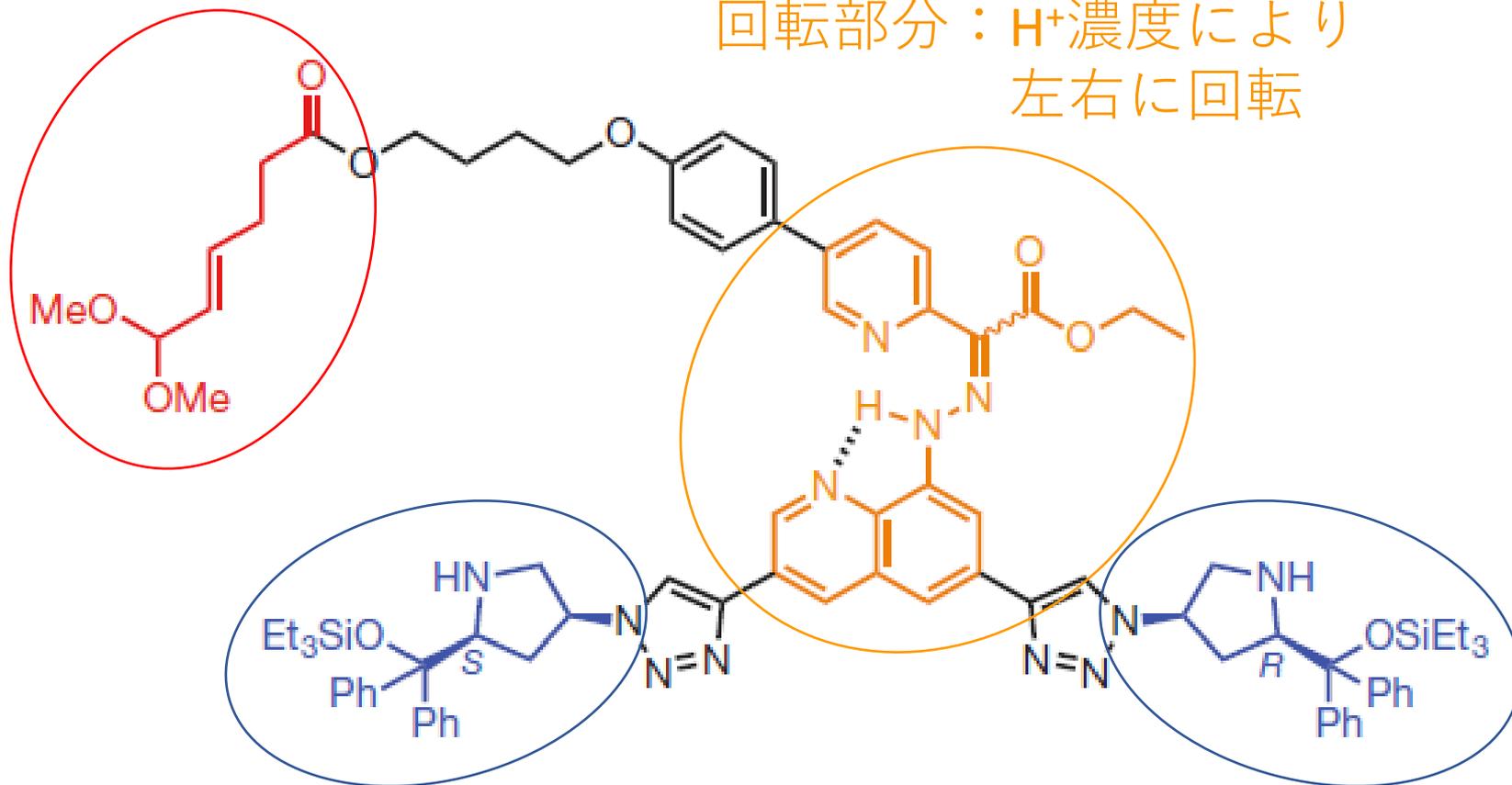
- ・ R & S体の合成に対応する触媒2種を用意。左右に固定
- ・ 分子を掴む & 外部刺激で左右に転換するアームを用意
- ・ アームの向きにより、使用される触媒が変わる



# 実際の分子の形

ここが反応して目的物に

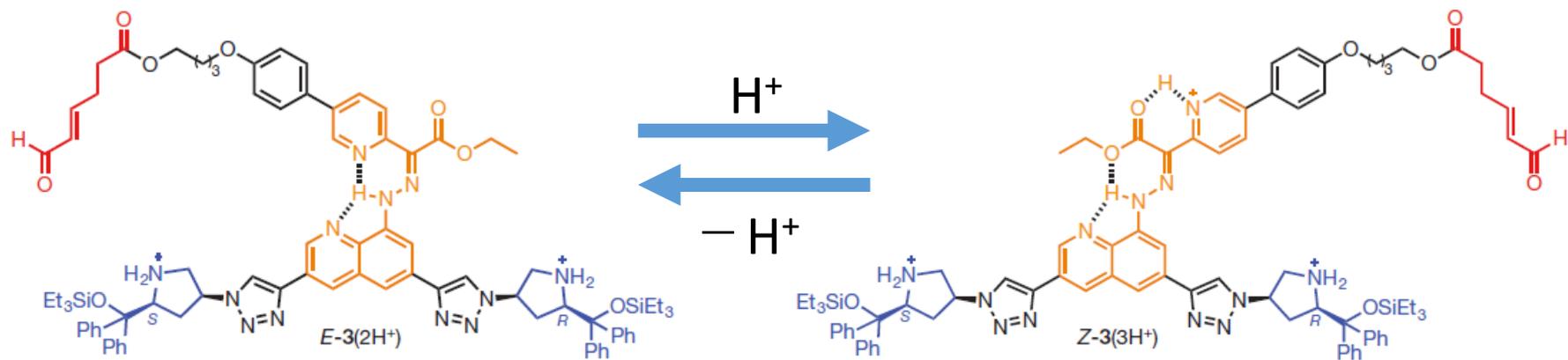
回転部分：H<sup>+</sup>濃度により  
左右に回転



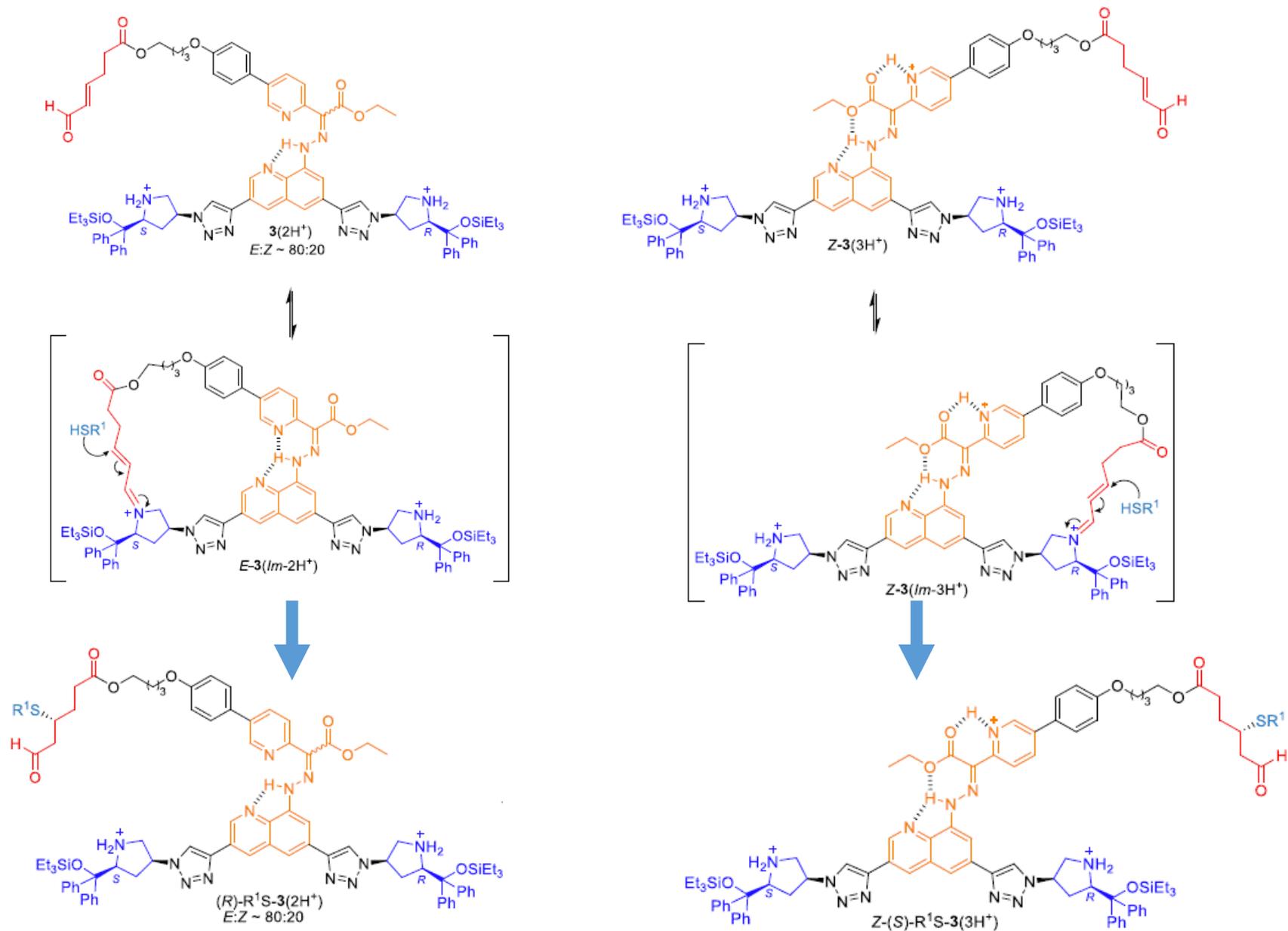
触媒1：立体障害により  
奥側からのみ付加反応

触媒2：立体障害により  
奥側からのみ付加反応

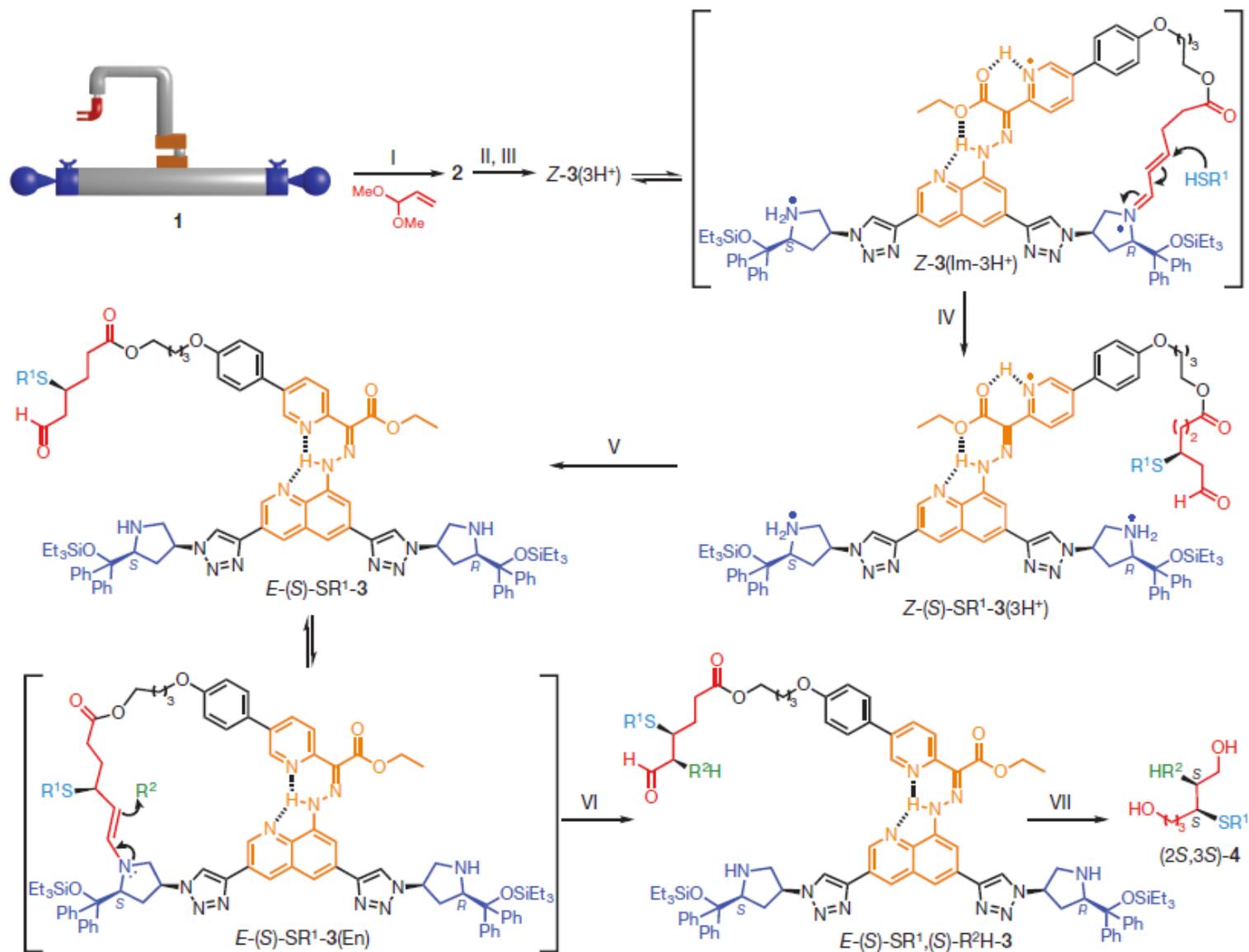
この研究のポイント1：H<sup>+</sup>濃度による回転



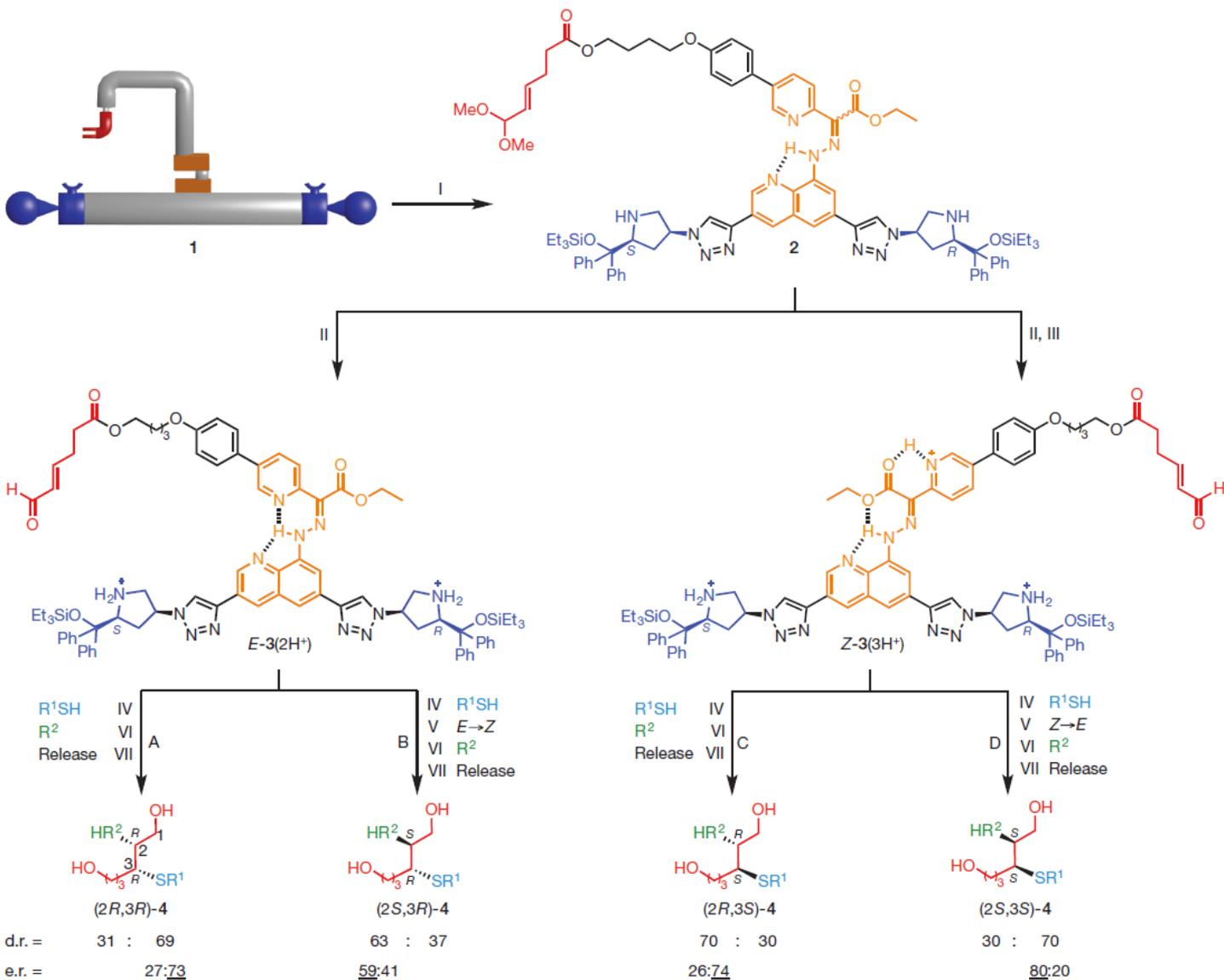
# この研究のポイント2：二つの触媒による付加方向の反転

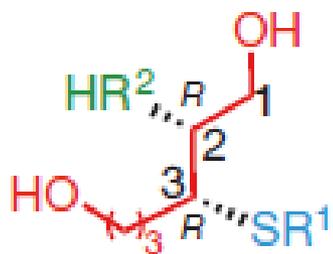


この過程を二回繰り返すことで、生成物を得る。

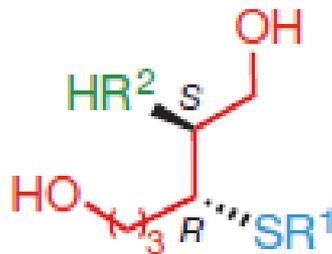


# R体, S体の選択を2回 → 4種類の化合物を作り分け

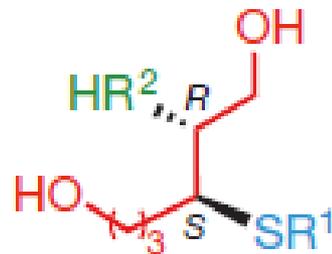




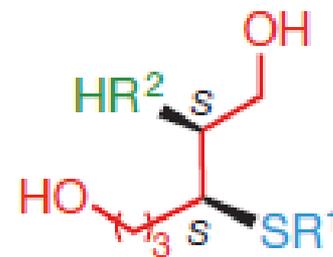
(2*R*,3*R*)-4



(2*S*,3*R*)-4



(2*R*,3*S*)-4



(2*S*,3*S*)-4

d.r. = 31 : 69

63 : 37

70 : 30

30 : 70

e.r. = 27:73

59:41

26:74

80:20

e.r. : 鏡像体比. 目的物とその鏡像体との量の比

d.r. : ジアステレオマー比. 目的物とジアステレオマーの比

いずれの場合でも, 目的物が主生成物として得られており,  
 (純度に難はあるものの) 目的物を作り分ける分子機械として働いていることが確認された.