



## トポロジー幾何学を触発する高分子の「かたち」

## ——高分子化学と基礎数学のコラボ

## Keyword

環状高分子(cyclic polymer), 高分子トポロジー化学(topological polymer chemistry), 高分子折りたたみ(polymer folding), 環状ポリペプチド(cyclotides),  $K_{3,3}$  グラフ( $K_{3,3}$  graph)

生体高分子および合成高分子の多様な「はたらき」は、その「かたち」に固有なトポロジー(柔らかい幾何学)特性とも関係が深い。理想的な屈曲性高分子セグメントでは、全長は一定・不変のまま一次元的な「かたち」を变形することができる自由度があり、円形(単環)、三角形、四角形は相互に変換できることから等価な「かたち」となる。一方、末端をもつ直線や曲線とは非等価になる。これとは対照的に、一般の低分子有機化合物や dendrimer は原子間の結合角および結合距離の不変性を基礎とするユークリッド(硬い幾何学)的な「かたち」となる<sup>1)</sup>。さらに、結び目と単環は直感的にはもちろん「区別される」かたちとなるが、トポロジー幾何学では、両者は「四次元空間」で相互変換できるとされる<sup>2)</sup>。このように、固定観念として常識化されているさまざまな直観に対して、トポロジー幾何学からの挑発は、新たなマテリアルデザインの契機となると期待される<sup>3)</sup>。

生体高分子の代表例である DNA では、トポロジー的にユニークな結び目(ノット)や絡み目(カテナンまたはリンク)構造が知られ、その生化学的機能とトポロジー幾何学的性質の相関について研究が進められている<sup>4)</sup>。一方、合成高分子についても、連鎖的な一次元的成長(低分子モノマーの重合)で得られる直鎖状トポロジーだけでなく、さまざまな非直鎖(分岐・環)状トポロジーへと構造設計の自由度が拡大し、「かたち」から始める高分子機能設計が急速に進展している<sup>1,5)</sup>。ここでは、多重縮合環状ポリペプチド(cyclotide)のトポロジー幾何学(グラフ理論)から触発された高分子合成化学の新展開を紹介する。

## 多重縮合環状ポリペプチドとそのトポロジー

環状ポリペプチドは、末端基に起因する化学構造や主鎖コンホメーションのばらつきを抑え均一性を保持することによって受容体との結合を促進し、優れた薬理活性を発現することが知られている。さらに最近、多重に折りたたまれた環状ポリペプチド(cyclotide)の特異な生理活性が注目されている<sup>6,7)</sup>。その発端は、1970年代はじめにコンゴで確認された陣痛促進作用を示す伝承薬(スミレ類植物の「せんじ薬」といわれ、1995年になって活性成分が kalata B1 と名づけられた三重縮合四環状ポリペプチドと特定された(図1a)。この環状ポリペプチドは、環状セグメント内部6か所(3組)のシステイン架橋によって、高度にコンパクトな三次元構造を形成している(図1b)。この

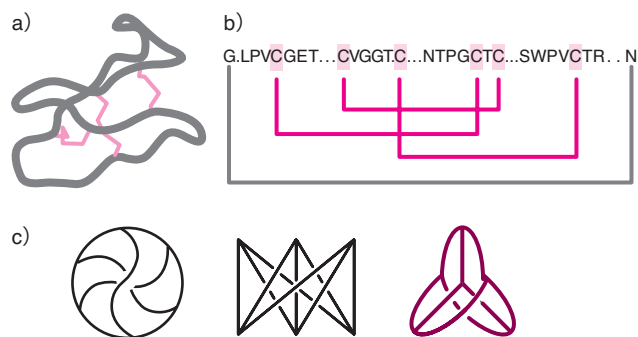


図1 三重縮合四環状ポリペプチド(kalata B1)

a) 立体構造, b) システイン残基の連結様式, c)  $K_{3,3}$  グラフの代表的な表現。

環状ポリペプチドは、容易に熱変成する一般のタンパク質とは対照的に、耐熱性に優れ(煮沸で植物から抽出)、さらに、耐酸性(胃液で分解しない)、耐生分解性(末端から分解するペプチダーゼ酵素が作用しない)で、きわめて安定に生理活性を保持する。引き続いて行われた広範な探索の結果、植物由来に限らず、バクテリア由来、動物由来のこの種の内部架橋環状ポリペプチド類が世界各地で次つぎと確認され、さらにその広範な生理活性(プロテアーゼ拮抗作用、殺虫作用、抗菌作用、抗 HIV 作用、ホルモン類似作用、寄生虫駆除作用など)も明らかになった。

このような環状ポリペプチドは、アミノ酸残基数が30程度と比較的少ないため、固相合成法などの化学合成プロセスで多様な化学修飾が適用でき、さらにクローンベクターによる遺伝子組換えによりバクテリアや動物・植物細胞中でも発現できることから、新たなペプチド医薬品・診断薬への応用を目指して研究が進められている。最近の報告でも、ムカデの毒素成分の強力な鎮痛作用<sup>8)</sup>、遺伝子工学的に修飾した誘導体の抗腫瘍作用<sup>9)</sup>、蛍光プローブの導入とタンパク質との相互作用の解析<sup>10)</sup>、S-S結合の酵素耐性の高い安定な結合(S-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>など)への改変手法の開発<sup>11)</sup>など広範な研究が展開されている。

一般に、多重縮合環状ポリペプチド構造を与える折りたたみでは、複数のシステイン残基の組合せにより構造異性が生じる。しかし生体システムでは、タンパク質ジスルフィド異性化酵素(PDI)系による巧妙なメカニズムが知られ、特定のシステイン残基の組合せによる選択的反応が進行する。一方、化学合成によって天然型と非天然型架橋構造をつくり分けると、折りたた

み構造と生理活性との相関を検討することができる<sup>12)</sup>。さらに、kalata B1をはじめ多くの環状ポリペプチドでは、トポロジー幾何学(グラフ理論)で非平面グラフとして知られる、 $K_{3,3}$  グラフ(9辺と6頂点の完全グラフ)と等価となる三重縮合四環構造トポロジーを形成している(図1c)。非平面グラフは、平面上への埋め込みでは辺の重なりを避けることができないユニークな幾何学的性質を特徴としている[ただし、トーラス(ドーナツ)表面上では辺の重なりが避けられる]。さらに、 $K_{3,3}$  グラフの辺の重なり数は1であるのに対し、同様の非平面グラフとしてなじみのある、絡み目(Hopf link)では2、結び目(Trefoil knot)では3となることも興味深い。こうした特異なトポロジー幾何学構造が、環状ポリペプチドの化学進化によって実現していることは注目され、生化学的および高分子化学的性質との相関(もしあれば)の解明は有意義な挑戦と思われる。

### $K_{3,3}$ トポロジー高分子の合成

高度に制御された三重縮合四環構造をもつ  $K_{3,3}$  グラフ高分子は、高分子合成化学の分野でも最前線の、「匠の技」を競う標的化合物となっている。さらにナノスケール  $K_{3,3}$  グラフの構築は、高分子合成化学から生化学・トポロジー幾何学まで広くインパクトを与えると期待されている。

最近筆者らは、自己組織化・超分子形成のコンセプトを適用した高分子合成プロセス(ESA-CF法)によって、 $K_{3,3}$  グラフ高分子の合成を達成した(図2)<sup>13)</sup>。具体的には、疎水性高分子の末端に導入したイオン性官能基(イオン対)による静電相互作用を自己組織化の駆動力として「仮止め」された超分子構造を形成し、さらにこれを共有結合・固定化する手法で、高分子末端に導入した適当な歪みをもつ環状アンモニウムカチオンと求核反応性をもつカルボン酸アニオンとのイオン対に基づく静電相互作用と、その加熱による開環共有結合化反応を組み合わせている。このESA-CF法は、単環をはじめ、3種の双環状構造(8の字形、 $\theta$ 形、および $\theta$ 形と手錠形のトポロジー異性体)、三環状構造(三つ葉形)などのさまざまな多環トポロジー、環-鎖構造を組み合わせたトポロジー(tadpole形、および twin-tail tadpole形トポロジー)の合成に用いられてきた。また、高分子トポロジー異性体の同定は、ゲル浸透クロマトグラフィー(SEC)や逆相クロマトグラフィー(RPC)によって分離したの

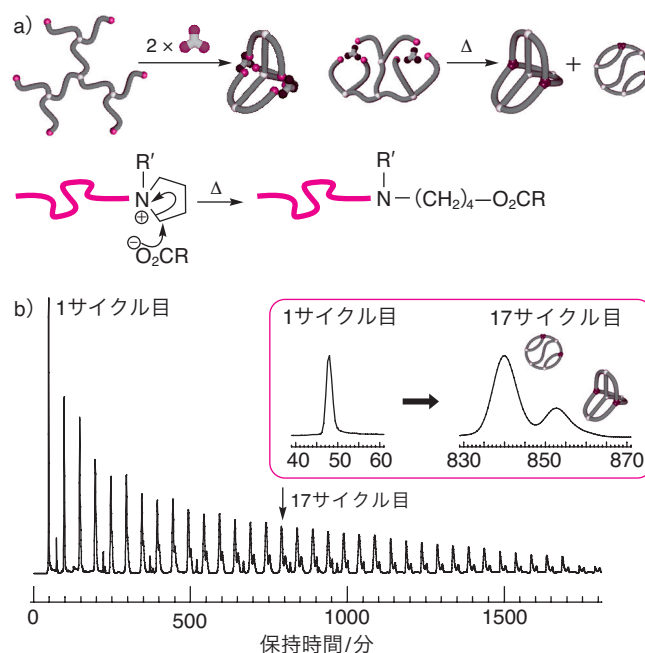


図2  $K_{3,3}$  グラフ高分子の合成

a) ESA-CF法による合成スキーム, b) SEC分取による単離と同定。

ち、異性体生成比や化学変換に基づいて行われた<sup>1)</sup>。

今回のESA-CF法を適用する三重縮合四環トポロジー( $K_{3,3}$  グラフ構造)高分子の合成では、長鎖(C-20)アルカンジオールをセグメント成分とするカチオン性六官能分枝状テレレキスに、2単位の三官能カルボン酸対アニオンを導入し、この高分子イオン集合体を希釈下で加熱して共有結合化する(図2a)。その結果、構造異性体となる  $K_{3,3}$  グラフ高分子と「はしご型」高分子が生成するが、 $K_{3,3}$  グラフ高分子の三次元サイズ(流体力学的体積)が著しくコンパクトとなるため、リサイクルSECを用いて分別・単離でき、さらに異性体生成比も考慮した同定を行うことができた(図2b)。

今回紹介した「高分子トポロジー化学」は、基礎数学と高分子化学との協同による研究領域であり、2014年度から科研費特設分野研究「連携探索型数理科学」として共同研究が開始している。これを奇貨として学際的基础研究が大きく進展することを期待したい。

【東京工業大学大学院理工学研究科】

- 1) Y. Tezuka Ed., "Topological Polymer Chemistry: Progress of cyclic polymers in syntheses, properties and functions," World Scientific, Singapore (2013).
- 2) E. Flapan, "When Topology Meets Chemistry: A Topological Look at Molecular Chirality," Cambridge University Press, Cambridge (2000).
- 3) 数理科学, 「特集: 応用するトポロジー」, **52**(11), 5 (2014).
- 4) K. Shimokawa, K. Ishihara, I. Grainge, D. J. Sherratt, M. Vazquez, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **110**, 20906 (2013).
- 5) Y. Tezuka, H. Oike, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11570 (2001).
- 6) D. J. Craik, *Nature Chem.*, **4**, 600 (2012).
- 7) K. Jagadish, J. A. Camarero, *Peptide Sci.*, **94**, 611 (2010).
- 8) S. Yang, Y. Xiao, D. Kang, J. Liu, Y. Li, E. A. B. Undheim, J. K. Klint, M. Rong, R. Lai, G. F. King, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **110**, 17534 (2013).
- 9) Y. Ji, S. Majumder, M. Millard, R. Borra, T. Bi, A. Y. Elnagar, N. Neamati, A. Shekhtman, J. A. Camarero, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 11623 (2013).
- 10) K. Jagadish, R. Borra, V. Lacey, S. Majumder, A. Shekhtman, L. Wang, J. A. Camarero, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52**, 3126 (2013).
- 11) H.-K. Cui, Y. Guo, Y. He, F.-L. Wang, H.-N. Chang, Y.-J. Wang, F.-M. Wu, C.-L. Tian, L. Liu, *ibid.*, **52**, 9558 (2013).
- 12) Z. Dekan, M. Mobli, M. W. Pennington, E. Fung, E. Nemeth, P. F. Alewood, *ibid.*, **53**, 2931, (2014).
- 13) T. Suzuki, T. Yamamoto, Y. Tezuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 10148 (2014).