

# 環境を感知して分解可能な ポリカテナンの調製

熊本大学 大学院先導機構  
先導的研究人材育成部門  
准教授 東 大志

令和元年9月26日

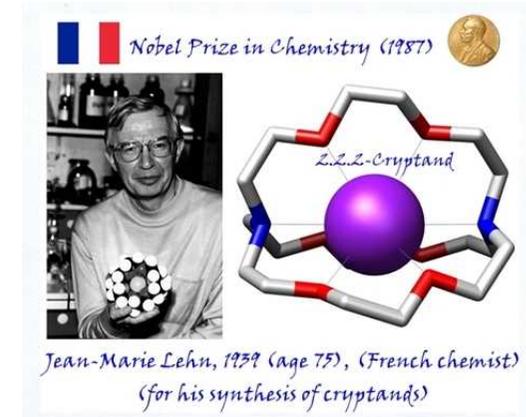
## 自己紹介

- 1981 年 鹿児島県生まれ  
超体育会系の桜丘中学校サッカー一部で理不尽さを学ぶ。
- 2000 年 東大を志すが、熊本大学に入学
- 2002 年 熊本大学薬学部 製剤学研究室に配属
- 2006 年 博士課程進学  
在学中、ドイツに半年間短期留学
- 2009 年 学位取得後、大正製薬株式会社に勤務
- 2011 年 熊本大学大学院生命科学研究部 製剤設計学分野  
助教に就任。
- 2013 年 シンガポール国立大学に留学
- 2018 年 文部科学省 卓越研究員
- 2018 年 熊本大学大学院先導機構／大学院薬学教育部／薬学部  
准教授に就任 (現職)。

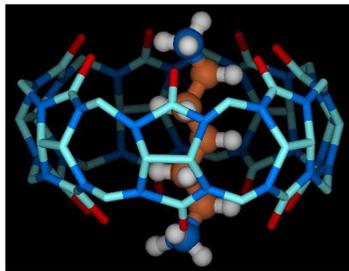
# 超分子とは

**超分子** : supermolecules, supramolecule

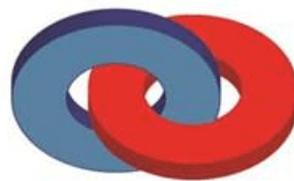
複数の分子が共有結合以外の結合や比較的弱い相互作用により秩序だって集合した化合物のこと。



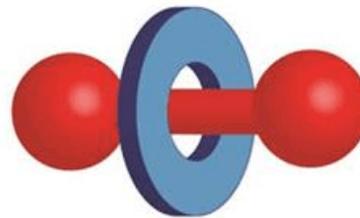
Dr. Jean-Marie Lehn



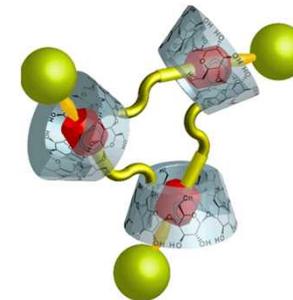
錯体



カテナン



ロタキサン

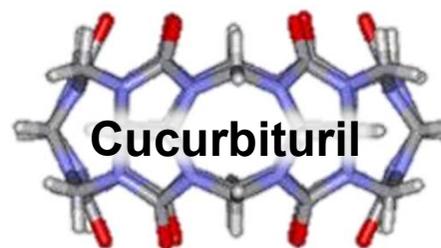
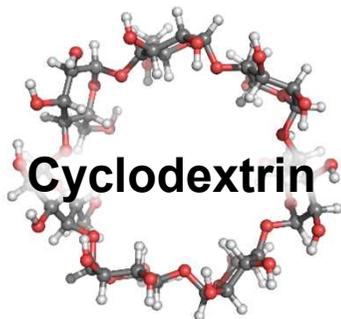


デイジーチェーン



ノット

## 超分子に汎用される環状分子

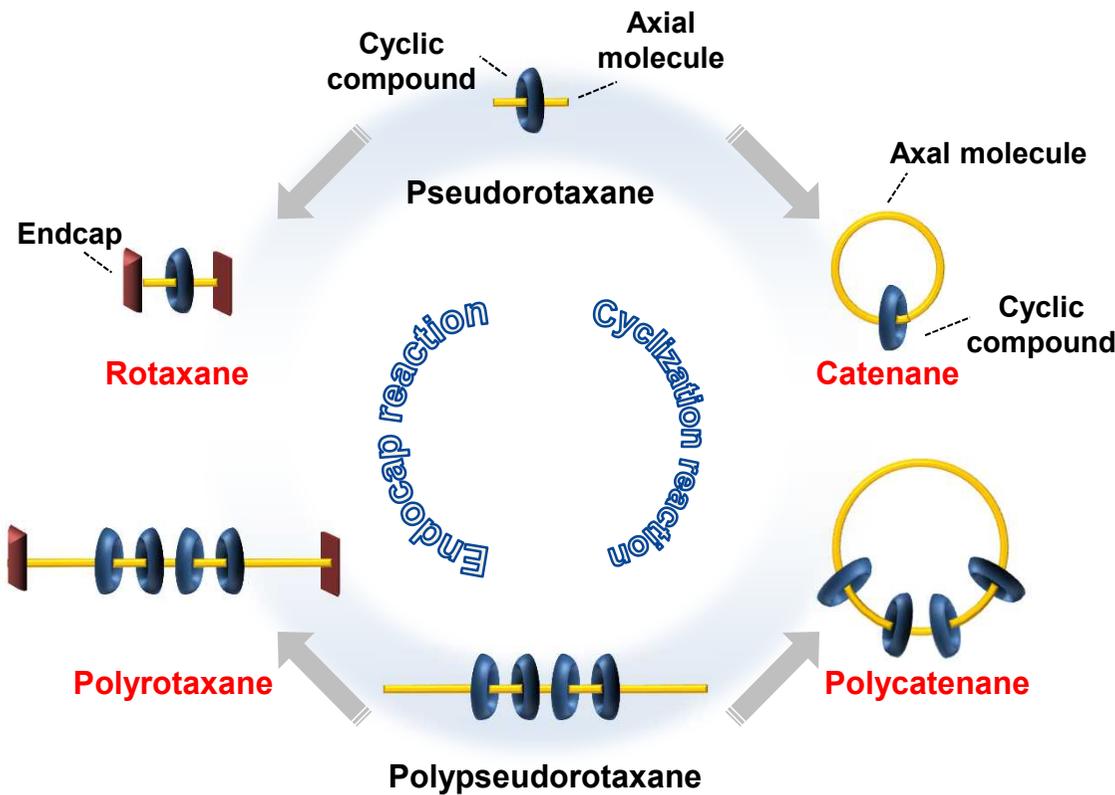


# ロタキサンとカテナン

分子マシンの基盤分子として、**ロタキサン**や**カテナン**が汎用されている。

## ● ロタキサン

環状分子に貫通した軸分子の両端を  
嵩高い官能基で塞いだ化合物



Schematic Structures of Rotaxanes and Catenanes

## ● カテナン

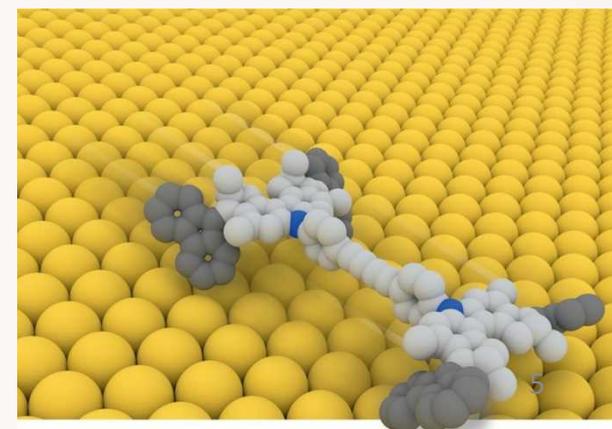
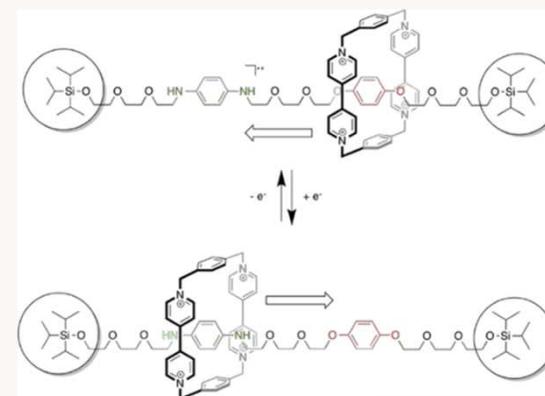
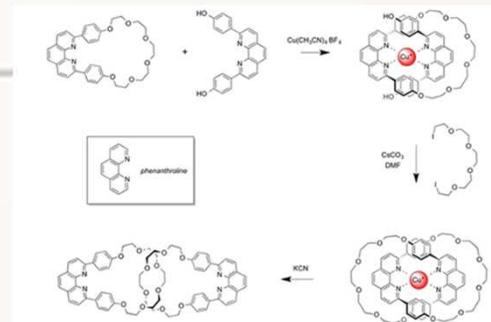
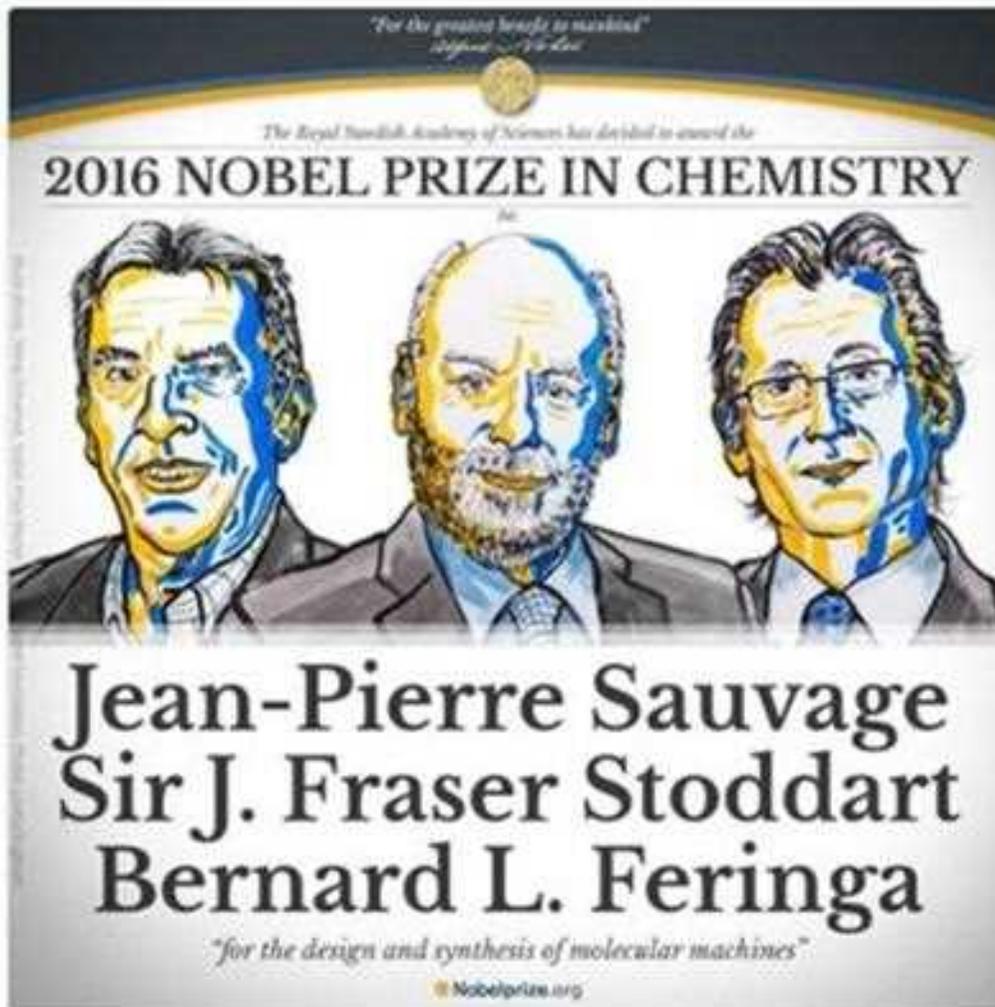
環状分子に貫通した軸分子の両端を  
繋いで環化させた化合物

# 2016年ノーベル化学賞：分子マシン



The Nobel Prize @NobelPrize

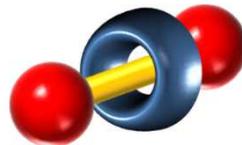
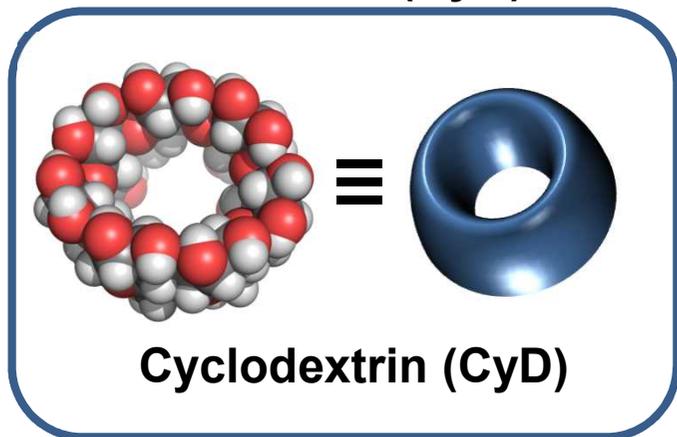
BREAKING NEWS 2016 #NobelPrize in Chemistry to Jean-Pierre Sauvage, Sir J. Fraser Stoddart and Bernard L. Feringa





# シクロデキストリンとロタキサン・ポリロタキサン

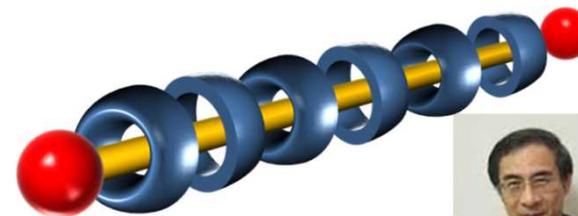
## ● シクロデキストリン (CyD) から成るロタキサン・ポリロタキサン



**Rotaxane**



H. Ogino, *J. Am. Chem. Soc.* (1981)



**Polyrotaxane**

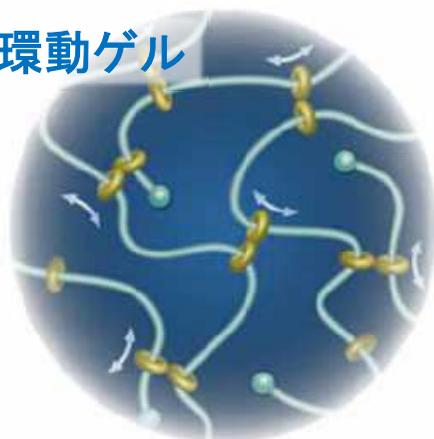


A. Harada *et al.*, *Nature* (1992).

**CyD は、ロタキサンやポリロタキサン**の構成成分として汎用されている。

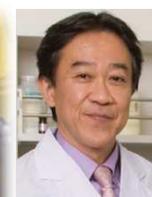
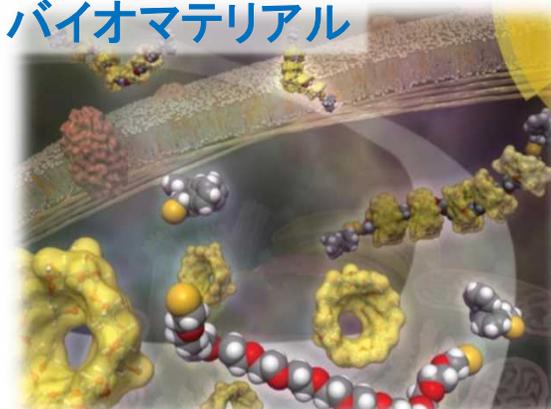
## ● ポリロタキサン

環動ゲル



Y. Okumura *et al.*, *Adv. Mater.* (2001). ASM ホームページより

バイオマテリアル



A. Tamura *et al.*, *Chem. Commun.* (2014).

**CyD ポリロタキサン**を用いた応用研究が精力的に行われている。

# CyD カテナン・ポリカテナン

CyD カテナン・ポリカテナンに関する報告は少ない。

## ● CyD カテナン・ポリカテナンに関する論文数



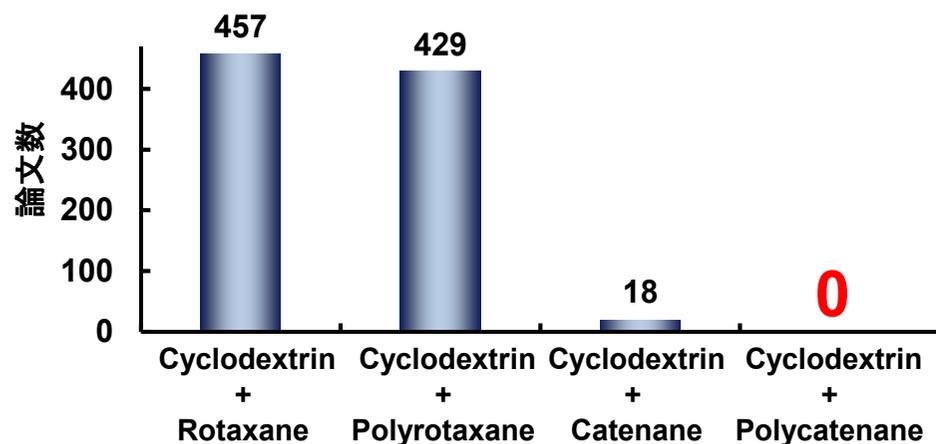
Coordination Chemistry Reviews  
200–202 (2000) 5–52



www.elsevier.com/locate/ccr

## Scopus における検索件数 (2018. 3.2 現在)

(タイトル、アブストラクト、キーワード)



Template routes to interlocked molecular structures and orderly molecular entanglements

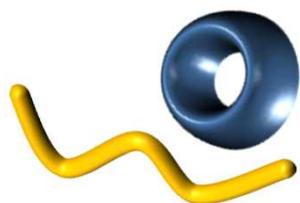
Timothy J. Hubin, Daryle H. Busch \*

Chemistry Department, The University of Kansas, Lawrence, KA 66045, USA

Received 9 August 1999; accepted 4 November 1999

In contrast to the successes of cyclodextrins in rotaxane formation, it is surprising how difficult their use in catenane formation has been. The pioneer in investigation of interlocked structures, Luttringhaus, planned the first experiment aimed at incorporating a cyclodextrin into a catenane [103]. The proposed template was a bis(8-mercaptooctyl) derivative of hydroquinone in a complex with  $\alpha$ -CD; however, no catenane was isolated (Fig. 21(a)). Stoddart finally succeeded in making the first

CyD カテナンの合成は非常に難しい。



CyD + Axial molecule



Dissociation



Pseudorotaxane



Cyclization

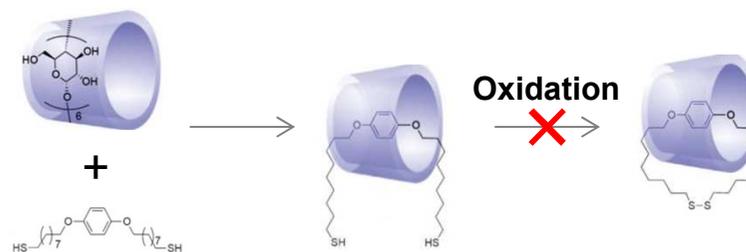


Catenane

CyD 擬口タキサンを解離させることなく、環化させることは困難である。

# CyD カテナン・ポリカテナンの歴史

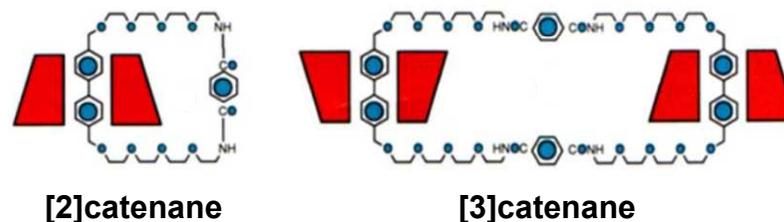
- **Luttringhaus et al.**  
α-CyD を用いて CyD カテナンの合成  
(CyD カテナンに関する最初の報告)  
→ カテナンの合成・単離を行うことはできなかった。



A. Luttringhaus et al., *Liebigs Ann.* (1958).

35年

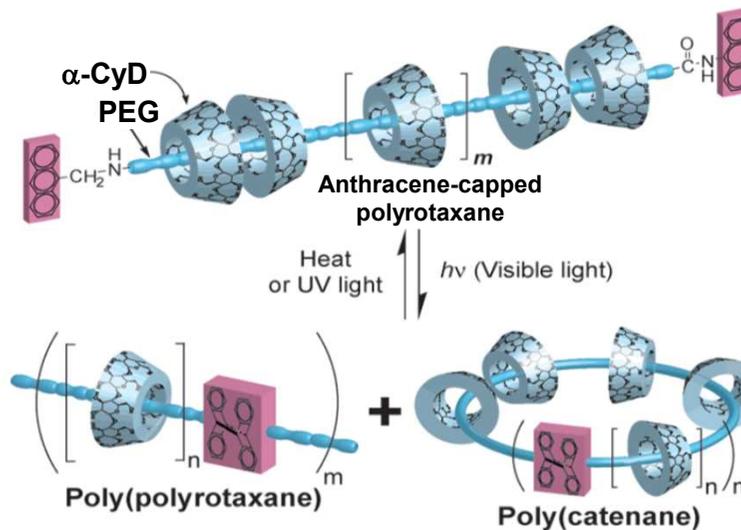
- **Armspach et al.**  
CyD カテナンの合成に初めて成功。  
→ 収率 (0.8~3.0%) は低い。  
“ポリ”カテナンではない ([2] or [3]カテナン)。



D. Armspach et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (1993).

10年

- **Okada et al.**  
CyD **ポリ**カテナンに関する唯一の報告。  
→ 単離・物性評価は行っていない。



M. Okada et al., *Macromolecules* (2003).

CyD カテナンの合成・単離の成功例：2 件<sup>1)</sup>  
CyD 貫通数の最大値：2 個

1) Scopus による調査

15年

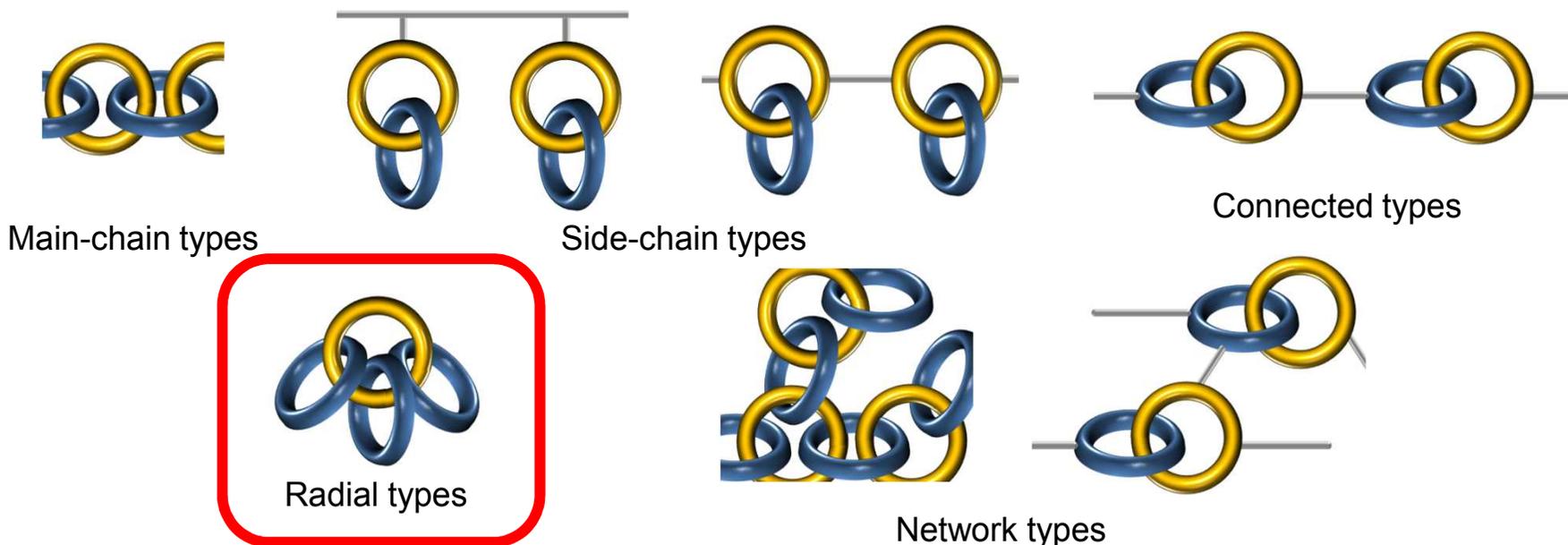
2018年

CyD **ポリ**カテナンの合成・単離は、挑戦的なテーマである。

## CyD ポリカテナンの合成・単離法の確立

### 検討項目

1. CyD ポリカテナンの調製・単離
2. CyD ポリカテナンの調製確認
3. ポリカテナンからの CyD の放出



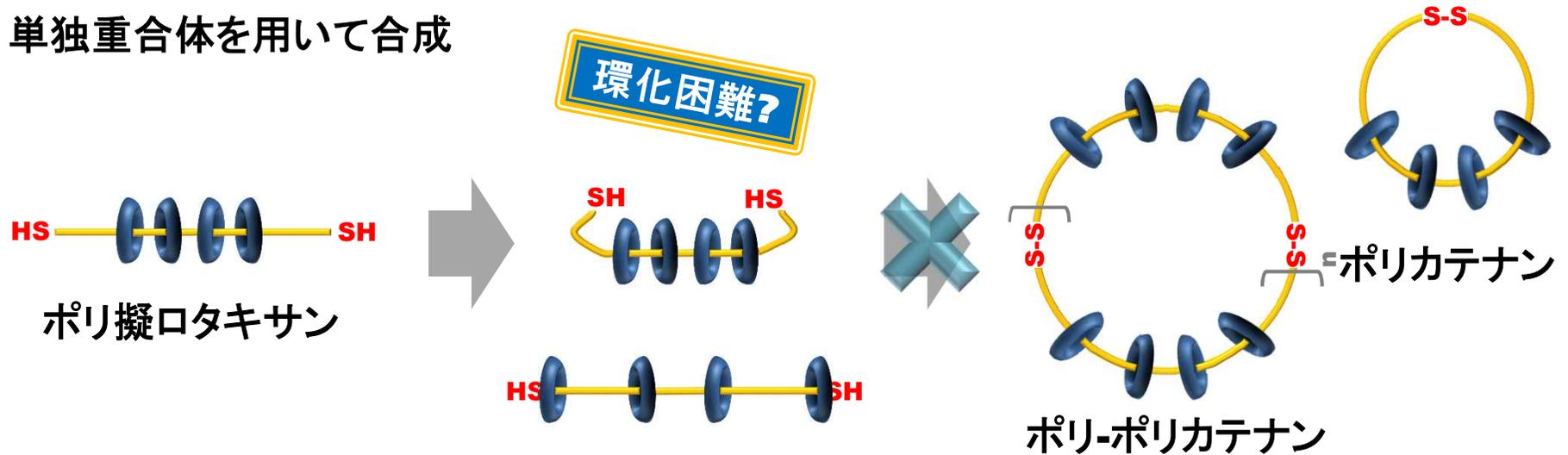
### Classification of Polycatenanes

Z. Niu *et al.*, *Chem. Rev.* (2009).

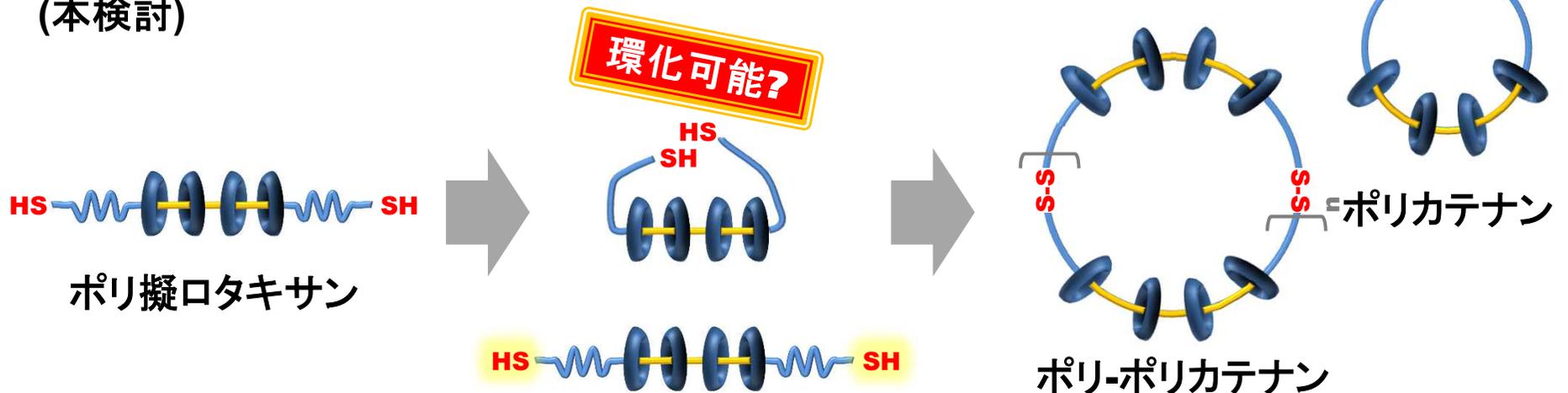
G. D. Gil-Ramírez *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2015).

# CyD ポリカタナンの合成戦略

## ● 単独重合体を用いて合成



## ● ABA ブロック共重合体を用いて合成 (本検討)



ABA ブロック共重合体を用いると、軸分子両末端の運動性が向上？

# ポリカテナンの合成 ( $\beta$ -CyD)

本研究で用いた軸分子



● Pluronic P123 (PEG-PPG<sup>1)</sup>-PEG)

M.W. of PEG = 880 x 2

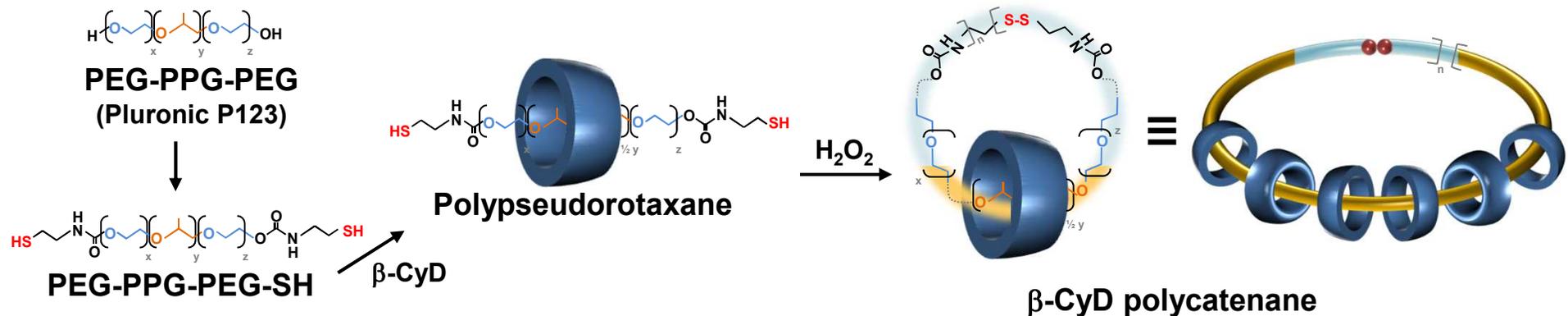
M.W. of PPG = 3,990

1) Polypropylene glycol

環状分子： $\beta$ -CyD

$\beta$ -CyD + PEG  $\Rightarrow$  ポリ擬ロタキサンを形成しない。

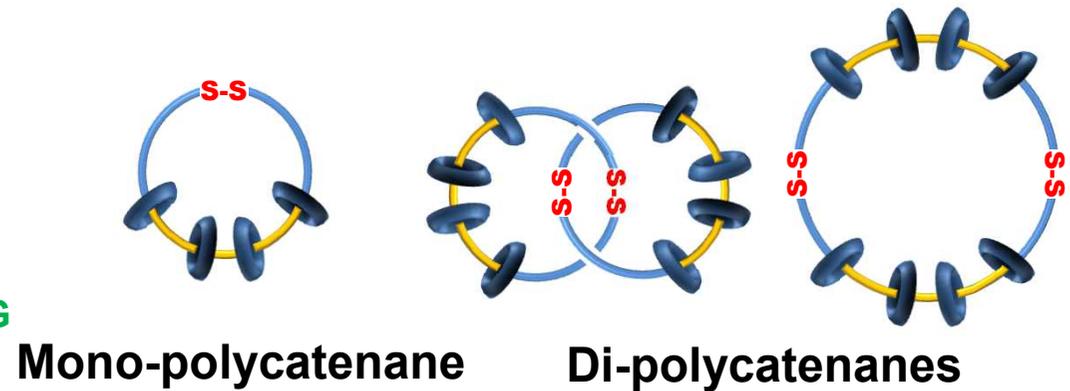
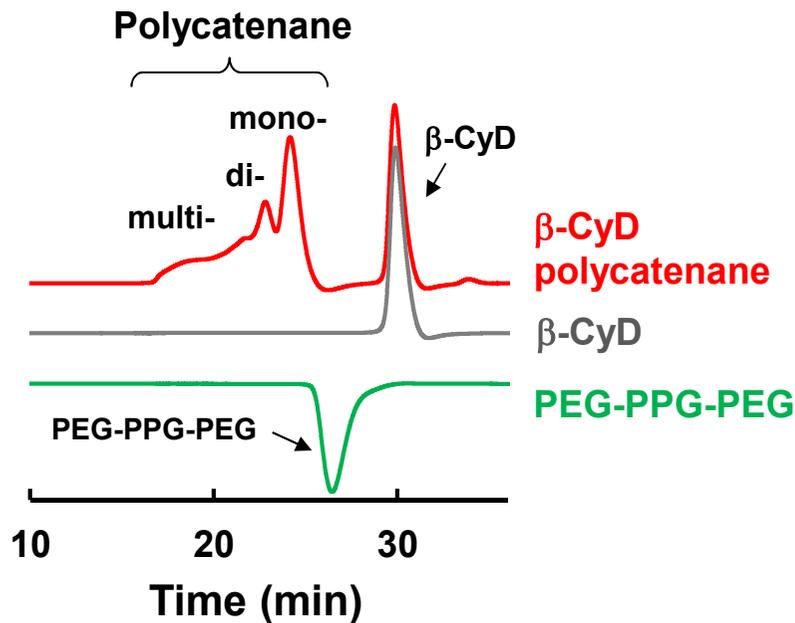
$\beta$ -CyD + PPG  $\Rightarrow$  ポリ擬ロタキサンを形成する。



## Preparation of $\beta$ -CyD Polycatenane

**One-pot** で  $\beta$ -CyD ポリカテナンの合成を行った。

# ポリカテナンの調製確認 (ゲル浸透クロマトグラフィー)



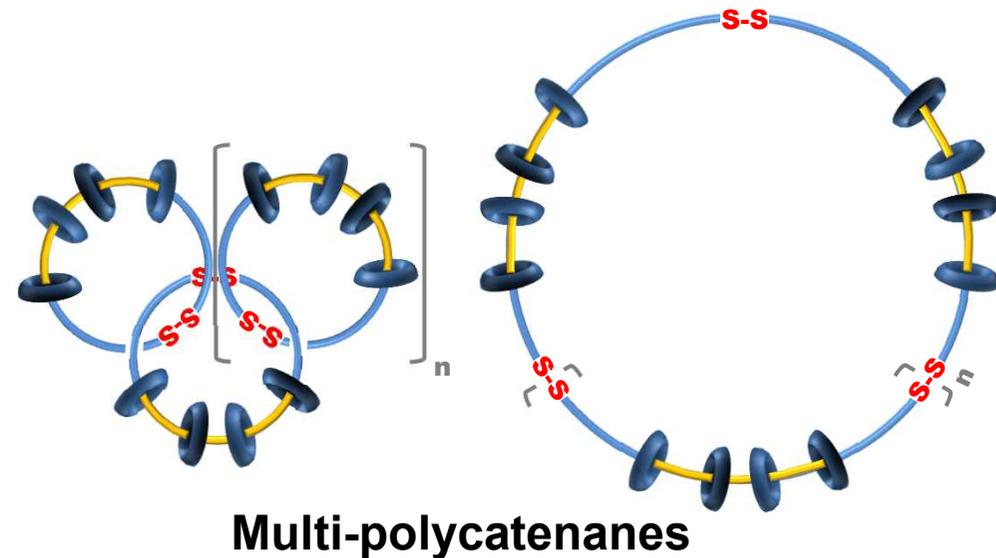
GPC Profiles of Reaction Product (β-CyD Polycatenane)

## Characterization of β-CyD Polycatenanes

Polycatenane	$M_n^{1)}$	$M_w/M_n^{2)}$
mono-	18,047	1.05
di-	37,054	1.03
multi-	129,185	36.4

1) Number-average molecular weight estimated from GPC results.

2) Polydispersity index.



β-CyD ポリカテナンの調製が確認された<sup>12)</sup>

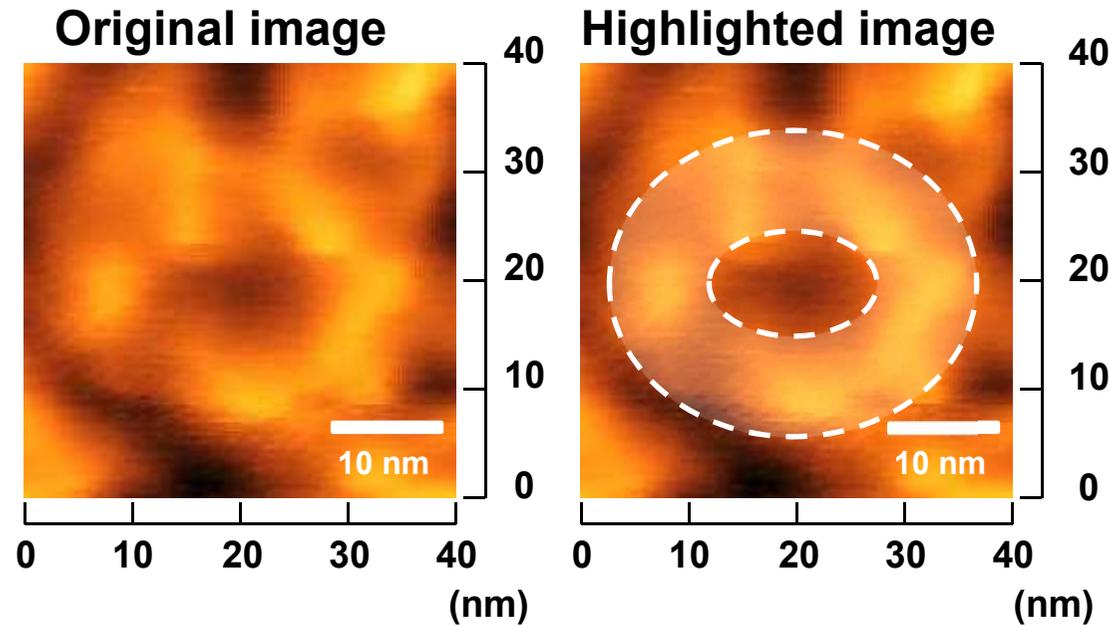


# ポリカテナンの調製確認 (原子間力顕微鏡)



謝辞

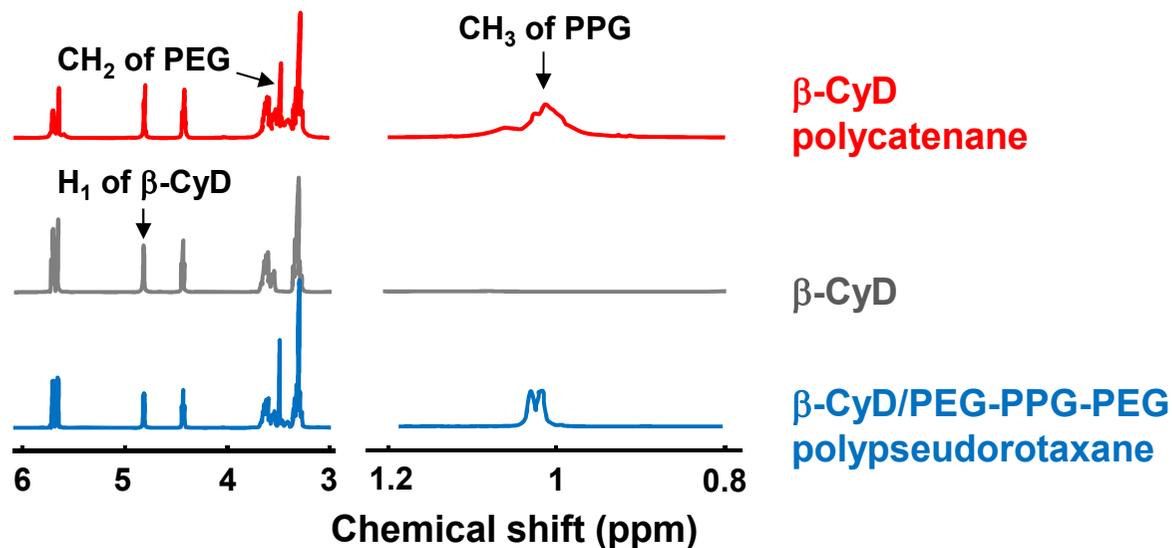
株式会社日立ハイテクノロジー  
ズのご協力の下測定



Atomic Force Microscope Images of  
Reaction Product ( $\beta$ -CyD Polycatenane)

生成物中に  $\beta$ -CyD ポリカテナン状の物質の存在が認められた。<sup>13</sup>

# ポリカテナンの調製確認 (<sup>1</sup>H-NMR)



<sup>1</sup>H-NMR Spectra of  $\beta$ -CyD Polycatenane in DMSO-*d*<sub>6</sub>

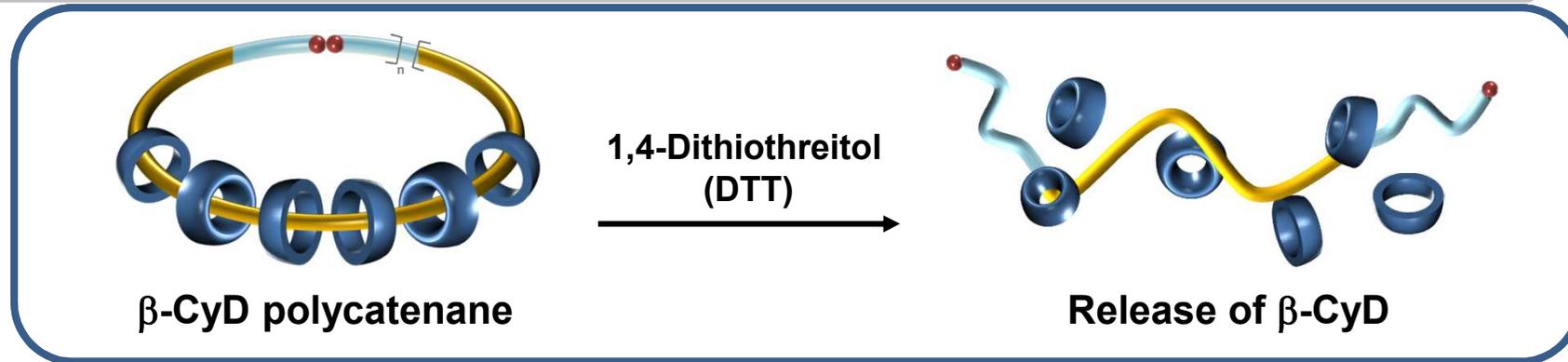
## Characterization of CyD Polycatenanes

Polymer	Terminal group	CyD	Number of CyD	Coverage (%)	Yield (%)	M <sub>n</sub> <sup>1)</sup>
PEG-PPG-PEG-SH	SH	$\alpha$ -CyD	-	-	0	-
		$\beta$ -CyD	13.5	38.4	11.6	21,070
		$\gamma$ -CyD	22.9	65.1	1.6	35,519
PEG-PPG-PEG-OH	OH	$\beta$ -CyD	-	-	0	-

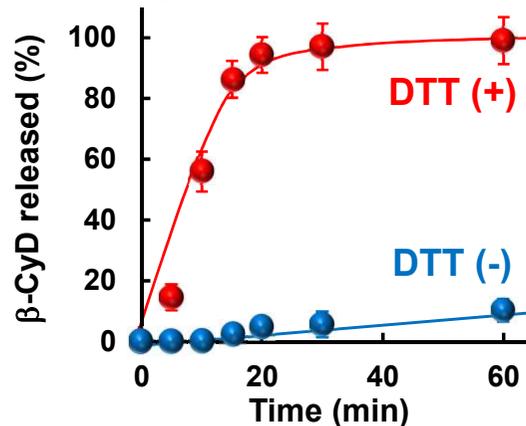
1) Estimated from the results of <sup>1</sup>H-NMR.

約 14 個の  $\beta$ -CyD が軸分子の PPG 鎖を包接し、ポリカテナンを形成していることが示唆された。

# 還元環境下における $\beta$ -CyD の放出



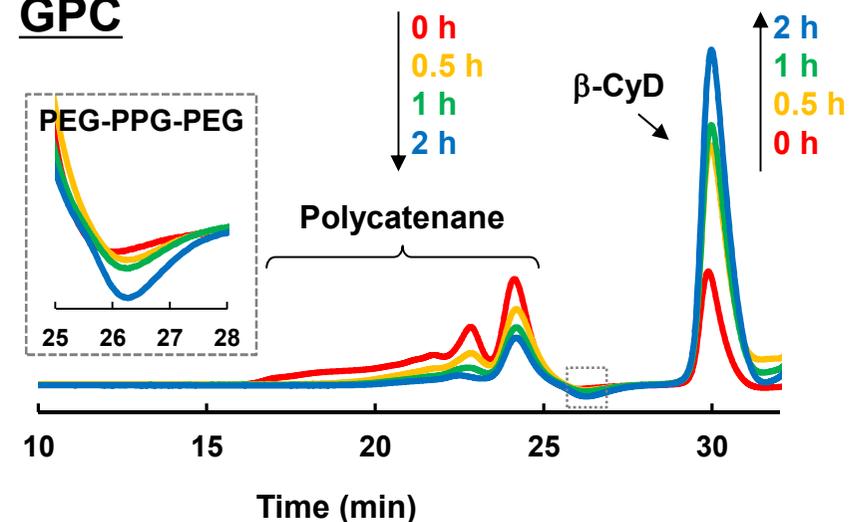
## Release profile



## Release Profiles of $\beta$ -CyD from the Polycatenane in the Absence and Presence of DTT

A polycatenane sample was dispersed in aqueous DTT solution (25 mg/mL). After incubation at room temperature,  $\beta$ -CyD in the supernatant was determined using a polarimeter. Each point represents the mean  $\pm$  S.E. of 3 experiments.

## GPC



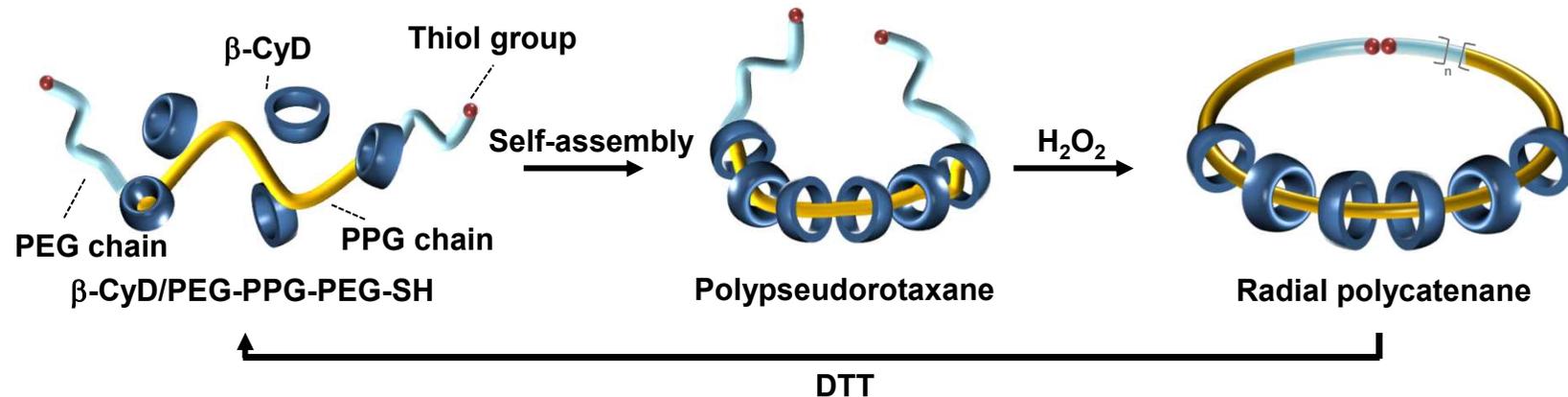
## GPC Profile of $\beta$ -CyD Polycatenane after Treatment with DTT in Water at Room Temperature

還元環境下、ポリカテナンから  $\beta$ -CyD が放出された。

➡  $\beta$ -CyD をインターロックしたポリカテナンの形成が強く示唆された。

## まとめ

- $\beta$ -CyD と PEG-PPG-PEG-SH から成るポリカテナンの one-pot 合成ならびに単離に成功した。
- 還元環境下、ポリカテナンから  $\beta$ -CyD が放出された。



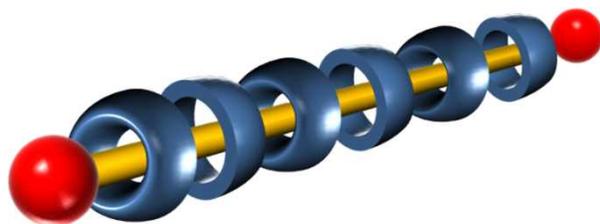
### 優位性

- 非常に**簡便**にポリカテナンを合成・単離できる。
- ラジアルカテナンとして、環状分子数が**最大級**。
- $\beta$ -CyD や  $\gamma$ -CyD を、**エンドキャップフリー**で簡単にインターロックできる。
- **生分解性**で、構成成分の生体適合性も高い。



## 従来技術に対する特徴比較

### ポリロタキサン



#### 利点

データの蓄積が豊富で、高効率な合成法が確立している。

ホモポリマーでも調製可能

#### 欠点

有機溶媒や難水溶性・難代謝性のエンドキャップを多量に使用

$\beta$ -CyD や  $\gamma$ -CyD で調製することは困難

#### その他

CyD の動きは 1 次元

### ポリカテナン



有機溶媒・エンドキャップ不使用

$\beta$ -CyD や  $\gamma$ -CyD でも簡単に調製可能

高効率な合成法の確立はこれから

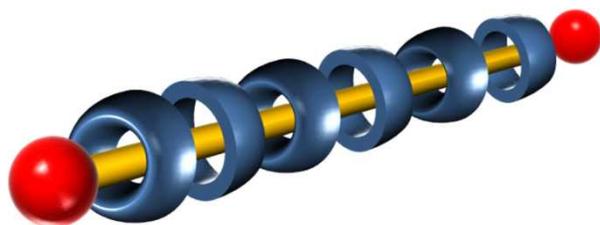
共重合体しか合成できない？

CyD の動きは 2 次元

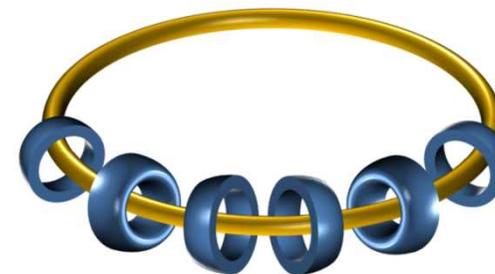


## ポリロタキサン ※1

※1



## ポリカテナン



反応時間 合計 24 時間

42% down

14 時間以下で反応可能  
(人件費の大幅削減)

コスト※2 約 232 万円  
(エンドキャップ、縮合剤、  
比較的高価な  $\alpha$ -CyD を使用)

70% down

約 69 万円  
(エンドキャップや縮合剤を不使用、  
安価な  $\beta$ -CyD を使用)

環境 反応に DMF を大量使用  
洗浄にメタノール、DMSO を使用

DMF 不使用

反応は水のみ  
洗浄にアセトン、DMSO を使用

※1. ポリロタキサンを最も高効率に合成した報告を参照とした。

J. Araki, C. Zhao, K. Ito, Macromolecules, 2005, 38, 7524.

※2. 軸分子 1 kg を仕込み量とした際の価格



MENU ▾

COMMUNICATIONS  
CHEMISTRY



Search



E-alert



Submit



Login



Article | 03 July 2019 | OPEN ACCESS

## One-pot synthesis of cyclodextrin-based radial poly[n]catenanes



Announcement

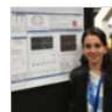
### Anniversary collection now live

We select research highlights from the year, showcase our Q&A's and editorials, and highlight thirty five "Behind... [show more](#)

Announcement

### Notes from our travel grant winner

Dr Özgül Gök, winner of our 2018 early career researcher travel grant, writes about using the grant to attend SFB2019.



Announcement

### Reviewer of the month: Dr Tianyi Ma

This month we thank Dr Tianyi Ma (University of Newcastle, Australia). Dr Ma designs functional materials with... [show more](#)



Search Communications Chemistry

All Subjects ▾



Submit



Guide to authors

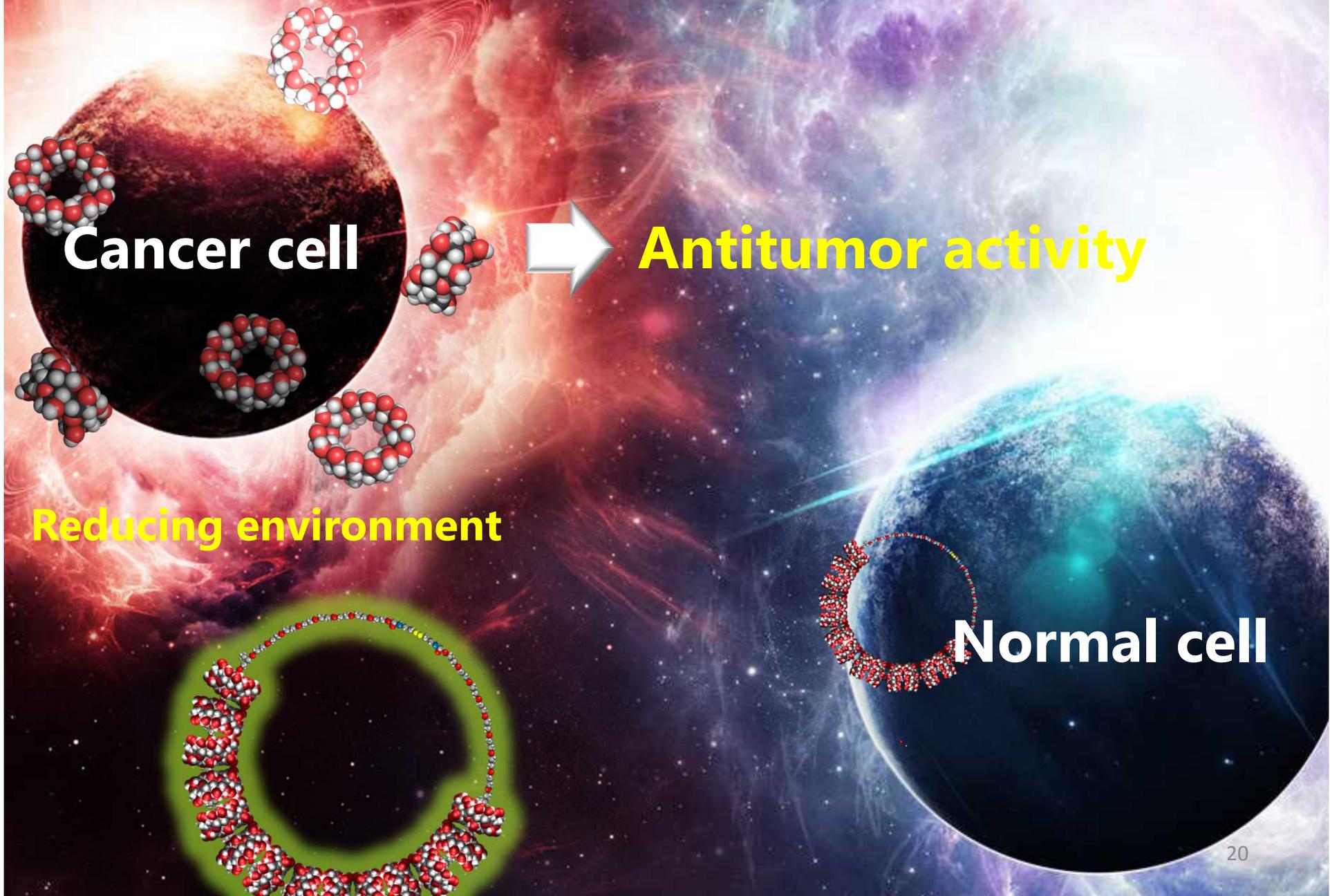


Editorial Board



Reviewer of the Month

# Perspective (molecular machine for medicine)



## 期待される用途

### 新規材料、生体素材、分子マシン、分子メモリ etc.....

- ポリロタキサンの代替として安価かつ容易に素材を開発できる。
- 還元環境を感知して分解する刺激応答性素材
- ポリロタキサンの場合、環状分子が1次元の往復運動だが、ポリカテナンは円状に2次元運動が可能



### 環状分子が無限に動く素材

## 企業への期待

- ポリロタキサンを代替して、安価な素材開発
- ポリカテナンを用いて、全く新しい素材開発へ共に挑戦!!
- 生体素材以外の幅広い分野からの、アイデアをご提供頂きたい!!



### 社会に役立つ斬新な素材開発!!

- 発明の名称 : 新規超分子化合物
- 出願番号 : 特願2017-045352
- 出願人 : 国立大学法人熊本大学
- 発明者 : 有馬 英俊、本山 敬一、東 大志

- 企業との共同研究経歴：20 件以上 (2011 年～)
- 2016年 株式会社サイディン設立に貢献
- 2016 年 A-step 事業より、活性保持型 PEG 化技術キット「SPRA キット」を上市

※研究費の出発点・費目および用途は企業別記載は省略しております。研究費の振り分けは異なる場合があります。

**製品化  
記録** **活性を保持したままタンパク質を PEG 化できるキットの開発**

研究開発推進支援プログラム (A-STEP) 産学タイプ

課題名 タンパク質性薬物のための活性保持型超分子 PEG 化キットの開発  
開発期間 平成27年1月～平成27年12月

キーワード ▶ ポリエチレングリコール、タンパク質、シクロキストリン、アダマンタン、活性保持、製剤特性、超分子

製薬企業名  
株式会社 CyDing  
研究者  
東 大志 (熊本大学)

タンパク質性薬物は、現在の医薬品開発においてトレンドである。しかし、タンパク質は安定性や液中滞留性が低いため、これを改善可能な製剤学的工夫を必要とする。一方、タンパク質性薬物にポリエチレングリコール (PEG) を化学修飾すると、上記の製剤特性が劇的に改善されることか

ら、複数の PEG 化タンパク質が上市されている。しかし、タンパク質を PEG 化すると、ほぼ例外なく、タンパク質本来の活性が低下してしまうことが、致命的な欠点として知られている。一方、我々は、シクロキストリンとアダマンタンのホスト-ゲスト相互作用を介してタンパク質を PEG 化すると、活性を低下させることなく、製剤特性を改善可能なことを明らかにした。本事業では、この PEG 化技術のキットを開発した。

期待されるインパクト  
効果、製薬、市場拡大、売り上げ予測  
製薬会社等がタンパク質性薬物の開発目的をより、活性保持を手段として薬品に寄与するが、活性の低下が問題となり、汎用されるまでには至っていない。本キットを製薬企業等に活用し、新たなデータ取得することができれば、世界の PEG 化タンパク質薬品の開発が、飛躍的に促進するものと予想される。

開発者の声  
活性を保持したまま、タンパク質性薬物を PEG 化することは、二兎を追って三兎とも得るような、難しいことであった。本技術を用いれば、それが可能になる。本事業で上記 PEG 化技術をキット化することができたため、多くの研究員、特に製薬企業の方々に試して頂きたい。  
(株)CyDing ホームページ  
<http://www.cyding.jp/>

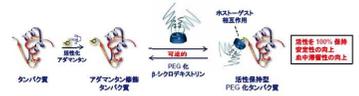


図1 活性保持型 PEG 化技術の概念図

## ・サクラン含有化粧品の上りに貢献



**熊本大学 熊本創生推進機構**

**研究コーディネータ**

**合志 圭**

**TEL 096-342-3247**

**FAX 096-342-3300**

**e-mail [liaison@jimu.kumamoto-u.ac.jp](mailto:liaison@jimu.kumamoto-u.ac.jp)**