

## 62. フッ素化ナノチャネルによる超高速水透過現象のメカニズム解明

関西学院大学理学部化学科 准教授 佐藤 浩平

### 概要

2015年の国連サミットで採択された『持続可能な開発目標（SDGs）』の一つに、安全な水の確保に向けた技術開発が取り上げられた。これに対して、海水を精製して飲用水に変える技術（海水淡水化技術）が盛んに研究されているが、現在の海水淡水化効率は、世界的な飲用水不足問題を解決するには到底及ばず、水を選択的かつ高速でろ過するための革新的技術の開発が強く望まれている。

本研究者はこれまでに、内部がフッ素原子で密に覆われた大環状フッ素化ナノリングの一次元状自己集合化によって得られるフッ素化ナノチャネルが、天然の水チャネルタンパク質であるアクアポリンの実に4500倍にも上る水透過能を示し、一方で塩を全く通さないという、驚愕の性質を明らかにした。一方で、そのメカニズムについては全くと言っていいほど知見が得られていなかった。そこで本研究では、フッ素化ナノチャネルの高効率合成とその結晶化によるメカニズムの解明を目指した。

ペプチド固相合成法によるフッ素化ナノチャネルの構築を実現するために、本研究者は天然の両親媒性らせん状ペプチドの構造に着目し、そのアミノ酸残基のいくつかをフッ素原子を含んだ人工アミノ酸で置き換えることとした。そして、Fmoc基で保護された各種アミノ酸を原料とし、固相担体上における脱保護とカップリング反応を繰り返すことで目的の分子を合成することに成功した。合計47の工程を経た最終的な単離収率は2%であり、これは従来法の実に364倍の値であった。

### 背景および目的

2015年の国連サミットで採択された『持続可能な開発目標（SDGs）』の一つに、安全な水の確保に向けた技術開発が取り上げられた。これは、近年の発展途上国における人口の爆発的増加と、経済発展に伴う生活様式の劇的な変化により、飲用水の需要が世界規模で急激に高まっているためである。現在では、地球上のおよそ40億もの人々が深刻な飲用水不足に直面しているとされ、この状況は今後さらに悪化すると予想されている(1)。この問題を解決するべく、海水を精製して飲用水に変える技術（海水淡水化技術）が盛んに研究されているが、現在の海水淡水化効率は、世界的な飲用水不足問題を解決するには到底及ばず、水を選択的かつ高速でろ過するための革新的技術の開発が強く望まれている。

これに対して本研究者は、フライパン表面のポリテトラフルオロエチレンと呼ばれる、フッ素原子を多く含んだ高分子化合物が極めて高い撥水性を示す様子から着想を得て、内壁がフッ素原子で密に覆われた人工チャネルである『フッ素化ナノチャネル』を開発することができれば、水がその内部を滑るように高速で透過するのではないかと考えた。そして、内部がフッ素原子で密に覆われた大環状フッ素化ナノリングの一次元状自己集合化によって得られるフッ素化ナノチャネルが、天然の水チャネルタンパク質であるアクアポリンの実に4500倍にも上る水透過能を示し、一方で塩を全く通さないという、驚愕の性質を明らかにした(2)。

このように、フッ素化ナノチャネルは世界を救う超高速海水淡水化技術へと展開できる可能性を秘めた、極めて魅力的な次世代材料である。しかし、その超高速水透過のメカニズムは全くと言っていいほど明らかになっていない。特に、フッ素化ナノリングの合成難易度の高さ（環化反応の収率が0.0055%）がそのメカニズムを解明

する上での大きな障害となっていた。そこで本研究では、フッ素化ナノチャンネルを形成する分子の高収率合成を実現するとともに、そのチャンネル内部の水分子を結晶化できる系を新たに構築することで、チャンネル内部に存在する水分子の水素結合挙動に対する影響を体系的に検証し、フッ素化ナノチャンネルによる超高速水透過メカニズムの謎を解明を目指した。

## 方法

Woolfson らは、de novo 設計した 30 アミノ酸残基程度のらせん状ペプチドが自発的に集合し、内径 7 Å のナノチャンネルを形成することを報告している(3)。特筆すべきことに、このチャンネルの結晶性は極めて高く、チャンネル内部に存在する水分子の位置と、その水素結合ネットワークを厳密に決定することが可能である。そこで本研究者は、このチャンネルモチーフを基本構造として、チャンネル内壁を構成することが知られているイソロイシンおよびトレオニンをつッ素化アミノ酸で段階的に置き換えていった際に、水分子の水素結合ネットワークの構造がどのように変化していくかを明らかにする戦略を考案した。

## 結果および考察

先述の Woolfson らによって報告されたペプチドは細孔を形成する際に複数のイソロイシン残基を内部に配向させることがすでに明らかとなっている(3)。そこで、イソロイシンの側鎖に多数のフッ素原子が導入された新規フッ素化イソロイシンを新たに合成することを試みた。まずはその前駆体として、(E)-5,5,5-トリフルオロ-2-ペンテン酸を合成するべく、塩化銅(I)の存在下メタノール溶媒中で Togni 試薬 II を用いたアリルトリフルオロメチル化を行った。反応終了後、核磁気共鳴スペクトル (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F NMR) 測定を行った結果、期待通りに(E)-5,5,5-トリフルオロ-2-ペンテン酸エステルが生成していることが明らかとなった。続いて、得られたエステルの加水分解を行うとともに、その酸塩化物と(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンとの反応を目指したものの、期待していた目的物を得ることはできなかった。生成物を各種 NMR 測定によって解析したところ、トリフルオロメチル基の周辺で脱離反応が進行していることを示唆する結果が得られた。これはフッ素原子の導入に伴い分子が不安定化したことを意味している。

新規フッ素化イソロイシンの合成とそれを用いた人工ペプチドの合成を実現するためには、フッ素原子の導入に伴う分子の不安定化に関する問題を解決する必要がある、それには相応の時間が必要であると考えられた。そこで代替案として、Woolfson らによって報告されたペプチドと同様の細孔形成能を有することが知られている、天然のらせん状ペプチドである Magainin II の構造(4)に着目し、そのアミノ酸を市販のフッ素化アミノ酸によって置き換えることを考案した。Magainin II にはフェニルアラニン残基が複数含まれていることから、ここではその芳香環に5つのフッ素原子が導入されたペンタフルオロフェニルアラニンを導入することとした。

そして、Fmoc 基で保護された各種アミノ酸を原料とし、固相担体上における脱保護とカップリング反応を繰り返すことで目的の分子を合成した。さらに逆相クロマトグラフィーによる精製を実施した結果、合計 47 の工程を経た最終的な単離収率は 2% となり、これは従来 (0.0055%) の実に 364 倍の値であった。

現在は得られたペプチドの結晶化条件の最適化を行なっている。それとは別に、今回合成したペプチドが細菌細胞膜に対して天然型をも上回る著しく高い細胞膜破壊能を示すことを見出している。今後はフッ素化ナノチャンネルの超高速水透過メカニズムの解明に加えて革新的抗菌剤としての機能も開拓していく予定である。

(完)

## 発表論文

- 1) Sato, K.; Nakagawa, Y.; Takinoue, M.; Kinbara, K. *Nanoscale* 2024, 16, 6442.
- 2) Sato, K. *Langmuir* 2024, 40, 2809.

## 引用文献

- 1) Mekonnen, M. M. et al. *Sci. Adv.* 2016, 2, e1500323.
- 2) Itoh, Y.; Sato, K.; Aida, T. et al. *Science* 2022, 376, 738.
- 3) Woolfson D. N. et al. *Nat. Chem.* 2021, 13, 643.
- 4) Zasloff, M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 14, 5449.