

1. 研究背景

多数の化合物が共存する複雑系において、分子が互いの違いを認識しながら選択的に自己組織化する現象をセルフソーティングという。¹ DNA やタンパク質などの生体高分子は、生体内の複雑環境でも分子構造を認識し、外部環境に応じてセルフソーティングすることで生命活動の維持に不可欠な機能を発現する。例えばタンパク質は、アミノ酸が精密に繋がったポリペプチド鎖が折り畳まれた構造をもち、そのアミノ酸配列に基づき自己と他者を動的に識別しながら自己組織化して種々の機能を発現する（図 1a）。このようなセルフソーティングを人工分子でも実現できれば、生体系に比肩する機能を持つ革新的分子システムの構築に繋がりが得る。

一方、合成高分子は構造に分布を含み、生体高分子のように構造が明確に定まっていないため、セルフソーティングを実現する合成高分子はほとんど例がなかった。

2. 先行研究と着想に至った経緯

一方当研究室では、分子量や組成を制御した両親媒性ランダム共重合体が水中で精密に自己組織化することを見出している。例えば、水に溶ける親水性ポリエチレングリコール（PEG）鎖と水に溶けない疎水性アルキル基を側鎖にもつランダム共重合体は、水中で疎水性側鎖の会合により主鎖が折りたたまれたミセルを形成する。このミセルのサイズは、ある特定のポリマー鎖長のとき、PEG とドデシル基の組成比（疎水性/親水性バランス）により決定される。このため、組成が異なる二種類のランダム共重合体を水中で混合した場合、同じ組成のポリマー同士で選択

的かつ動的に会合し、異なるミセルを同時に形成するセルフソーティング挙動を示す（図 1b）。² すなわちこのランダム共重合体は、分子量や組成比に若干の分布を含むにもかかわらず、自己と他者を認識して会合する特徴をもつ。また最近、カチオン性基を有するイオン性ランダム共重合体と PEG 型共重合体を混合すると、純水中では両者が融合ミセルを形成（共自己組織化）し、ここに塩を加えると二者が別々のミセルを形成（セルフソーティング）するという自己組織化の可逆的制御に成功している（図 1c）。³ このように、外部環境に応答して自己組織化構造を変換できる分子集合体の構築が可能になりつつあり、非常に興味深い。

3. 本研究の目的

上記の成果に基づき、本研究ではイオン側鎖をもつランダム共重合体と PEG 型共重合体の混合物におけるセルフソーティング/共自己組織化の制御システムの構築を目指した。このため、カチオンとは逆の負電荷を持つアニオン型ランダム共重合体を新たに設計した。アニオン型共重合体を PEG 型共重合体と水中で混合し、塩や温度によるセルフソーティングの制御を検討した。

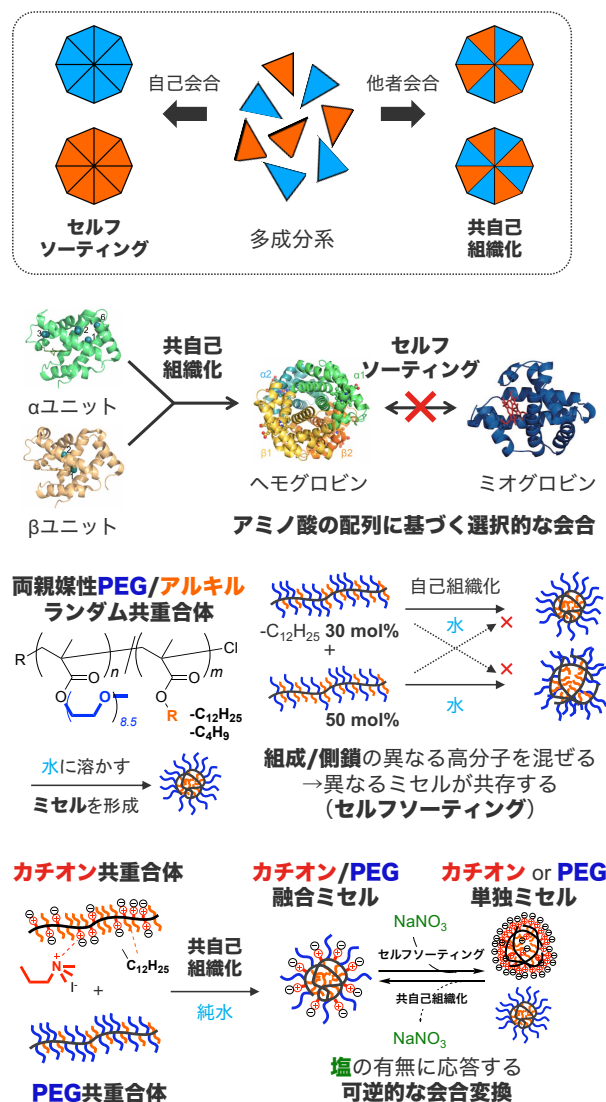


図 1 (a) タンパク質の自己組織化 (b) 両親媒性ランダム共重合体のセルフソーティング (c) カチオン性ランダム共重合体と PEG 共重合体の混合による可逆的な共自己組織化とセルフソーティング

4. アニオン性ランダム共重合体の共自己組織化とセルフソーティング⁴

親水性アニオン基と疎水性ドデシル基を有するアニオン型ランダム共重合体（ドデシル基 50 mol%）、および親水性 PEG 基と疎水性ドデシル基を有する PEG 型ランダム共重合体（ドデシル基 20 mol% : PEG-D20, ドデシル基 50 mol% : PEG-D50）を合成し、それらを水中で混合して生成するミセルの構造を評価した。

アニオンミセルと PEG-D20 ミセルを混合すると、純水中では両者が共自己組織化して融合ミセルを形成し、ここに NaCl を加えると互いにセルフソーティングして別々のミセルを形成することが分かった。このミセル形成は塩の有無によって可逆的に変換できた。一方、アニオンミセルとドデシル組成が同じである PEG-

D50 ミセルを混合すると、得られた融合ミセルは NaCl を加えても構造を維持した。このように、高分子の構造設計や水中の塩の有無により共自己組織化/セルフソーティングの制御を達成した。

5. ランダム共重合体の三成分混合系における選択的共自己組織化の制御⁴

従来系より複雑な自己組織化システムの構築を目指して、アニオンミセルとドデシル組成の異なる二種類の PEG ミセル（D20 or D50）を混合した三成分混合系についても評価を行なった。この混合系では、アニオンミセルが D20, D50 どちらの PEG ミセルと共自己組織化するかという点で二通りの組合せが考えられる。蛍光スペクトル測定によって融合ミセルの形成過程を追跡したところ、低温では PEG-D20 とアニオンの融合ミセルが選択的に生成し（活性化エネルギーが低い、速度論的生成物）、高温では PEG-D50 とアニオンの融合ミセルが生成した（熱力学的に最安定な生成物）。このように、融合ミセル形成におけるエネルギー差を利用することで、三成分混合系の共自己組織化の組合せを温度によって選択的かつ動的に変換することに成功した（図 3）。

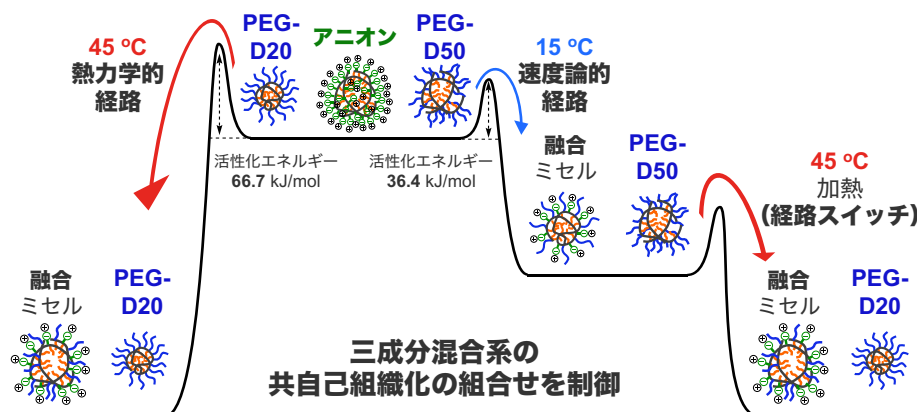


図 3 アニオン性/PEG 型両親媒性ランダム共重合体の三成分混合系におけるセルフソーティング

6. 関連研究との比較と本研究の特色

従来、人工分子によるセルフソーティングは、構造が明確な超分子化合物（ π 共役分子など）やペプチド、立体規則性オリゴマーなどで達成されているが、それらは特定のセルフソーティング現象（自己会合 or 他者会合のみを示す）に特化した分子設計が多い。本研究のように、柔軟かつ分布のある構造を有する合成高分子の多成分混合系において外部環境や温度によってセルフソーティング/共自己組織化を可逆的/動的に制御した例は類を見ない。このような精密な自己組織化の制御は、将来的には生体高分子に比肩する機能性分子システムの開発に貢献し得る成果である。参考文献 (1) Würthner, F. *et al. Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5784-5814. (2) Terashima, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 511-519. (3) Kanno, R.; Terashima, T. *et al. Macromolecules* **2022**, *55*, 5213-5221. (4) Kanno, R.; Terashima, T. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 30848-30859.

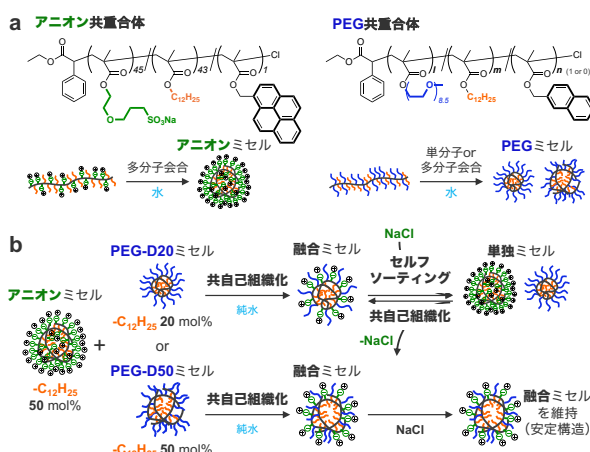


図 2 (a) アニオン性/PEG 型両親媒性ランダム共重合体構造。 (b) アニオン性/PEG 型両親媒性ランダム共重合体ミセルの共自己組織化とセルフソーティング