

蛋白質を用いた機能分子システムの創製と応用

(中央大理工) 小松 晃之

Synthesis and Applications of Functional Molecular Systems using Proteins (*Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Teruyuki Komatsu

Proteins are ultimate biosupramolecules. The strategy to use proteins as the unit of functional materials is one of the rational molecular designs and is the frontier of bio-nanotechnology. We synthesize various protein assemblies using covalent bond, coordination bond, and electrostatic interaction hierarchically, and are striving to create concerted functions and functional molecular systems. This lecture will give an overview of our functional molecular systems and their various applications, such as artificial blood, virus trap, and swimming microtube motor. A hemoglobin (Hb) wrapped covalently with three human serum albumins (HSAs), Hb-HSA₃ cluster, becomes an artificial O₂ carrier as a red blood cell substitute. The structure, O₂ binding ability, and *in vivo* safety and efficacy have been elucidated. Protein microtubes and nanotubes have been fabricated by layer-by-layer assembly technique using porous polycarbonate membrane. The nanotubes can capture viruses efficiently. The microtubes having Pt nanoparticles or catalase on the interior surface are self-propelled in aqueous H₂O₂ solution by jetting O₂ microbubbles from the open end. More recently, water-soluble linear coordination polymers of HSA and Hb, which are connected via bis(terpyridyl)-Fe²⁺ complex, have been synthesized.

Keywords : *Protein; Enzyme; Artificial Blood; Virus; Microtube Motor*

生命現象の根幹を支える蛋白質は進化の過程を経て最適化されてきた究極のバイオ超分子である。その蛋白質を機能材料創製の基本ユニットとして用いる戦略は合理的な分子設計の一つであり、バイオナノテクノロジーのフロンティアといえる。我々は蛋白質を機能階層的に繋いだり、並べたり、重ねたりする方法により様々な組織体を合成し、その分子配置を利用した“協奏的機能の発現”、さらにはそれらを用いた“機能分子システムの創製”に取り組んでいる。本講演では、蛋白質を共有結合、配位結合、静電的相互作用で連結した各種機能分子システムについて 最近の成果を概説する。人工血液、ウイルストラップ、マイクロチューブモーターなど、様々な応用展開について紹介したい。

複数個の蛋白質を有機的に結合した構造明確な複合体では、個々の蛋白質では見ることのできない高次機能が発現する。ヘモグロビン(Hb)を核として、その分子表面にヒト血清アルブミン(HSA)を3分子結合したコア-シェル型の(ヘモグロビン-アルブミン)クラスター(Hb-HSA₃)を合成し、それが生体投与可能な人工酸素運搬体(赤血球代替物)となることを見出した(Fig. 1A)^{1,2)}。Hb-HSA₃のAFM像には明確な三角形構造が見てとれ、cryo-TEM像の三次元再構成からクラスターの立体構造を解明した³⁾。Hb-HSA₃の酸素親和性(P_{50})は原料Hbの四次構造を固定することにより9~56 Torrの範囲で調節可能である⁴⁾。Hb-HSA₃の20wt%溶液を出血ショック状態のラットに投与すると全例が生存し、平均動脈血圧は投与前値まで回復した。また、本溶液が虚血性

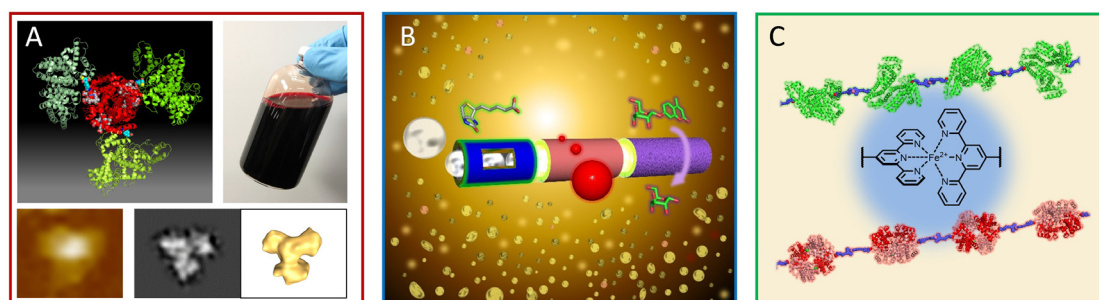


Fig. 1 (A) Hb-HSA₃ cluster, (B) protein microtube motor, (C) supramolecular protein nanofibers.

脳血管障害の治療薬として有効であることも実証した⁵⁾。HSA を組換えイヌ血清アルブミン、組換えネコ血清アルブミンに変換すると、犬猫用の人工酸素運搬体となる^{6,7)}。組換え Hb (rHb) と組換えアルブミン (rHSA) の組み合わせで、原料血液を一切必要としない完全合成型の rHb-rHSA₃ も開発した⁸⁾。

中空シリンダー構造は、内孔・管壁・外表面にそれぞれ異なる機能を付与できる点が魅力である。我々は多孔性ポリカーボネート膜を用いた独自の鋳型内交互積層法により、蛋白質からなる一群のマイクロチューブやナノチューブの合成法を確立した^{9,10)}。複数の蛋白質を任意の順序で階層的に積層することで、望みの機能を組み込める。得られたチューブの一次元内孔空間に、ウイルスが効率よく捕捉されることを明らかにした¹¹⁾。また、内孔壁に白金ナノ粒子やカタラーゼを配置した蛋白質マイクロチューブ (外径: 1.2 μ m、長さ: 24 μ m) は、H₂O₂水溶液中で末端から酸素バブルを噴出しながら自走する (**Fig. 1B**)¹²⁻¹⁴⁾。このマイクロチューブモーターが大腸菌を効率よく捕集できることを見出した。さらに外表面を α -グルコシダーゼ (加水分解酵素) で被覆すると、自己攪拌型の触媒になることもわかった。マイクロリットルスケールの容器内で反応を促進するのに有効であると考えられる。

ごく最近、金属配位結合で連結した蛋白質ナノファイバーの合成に成功した (**Fig. 1C**)¹⁵⁾。2つのターピリジル基を有する HSA の水溶液に鉄イオンを添加すると、ビスターピリジン鉄錯体で連結した一次元 HSA ナノファイバーが得られた。長さは 1 μ m 以上に及ぶが、沈殿凝集はなく、きわめて安定な超分子ポリマーとなった。全く同様な方法により Hb ナノファイバーを調製することも可能で、その酸素親和性は原料 Hb と同等であった。

T. Komatsu, et al.,

1) *Biomacromolecules* **2013**, 14, 1816. 2) *ACS Omega* **2019**, 4, 3228. 3) *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, 8, 819. 4) *J. Phys. Chem. B* **2018**, 122, 12031. 5) *Stroke* **2018**, 49, 1960. 6) *Sci. Rep.* **2016**, 6, 36782. 7) *J. Mater. Chem. B* **2018**, 6, 2417. 8) *J. Mater. Chem. B* **2020**, 8, 1139. 9) *ACS Nano* **2010**, 4, 563. 10) *Chem. Lett.* **2020**, 49, 1245. 11) *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 75, 7644. 12) *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5044. 13) *ACS Appl. Nano Mater.* **2018**, 1, 3080. 14) *ACS Appl. Nano Mater.* **2019**, 2, 4891. 15) *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15585.