

学 位 論 文 題 名

カリックスアレーン誘導体を感じ物質として用いた化学
センシング法の基礎研究

学位論文内容の要旨

種々存在する化学分析法の中で、化学センシング法は試料溶液中の目的化学物質の濃度を、電氣的、光學的、あるいはその他のシグナルに変換・増幅し検出することにより定量分析を行う手法である。電氣的なシグナルに変換して検出する電気化学センサーは、そのセンシングのモードの違いにより分類した場合、主なものとしてポテンシオメトリックセンサーとボルタンメトリックセンサーが挙げられる。これら化学センサーの開発において最も重要なことの一つは、目的化学物質と強くかつ選択的に錯体を形成することが可能な優れた感応物質の設計であり、感応物質としては天然の化合物の他に、任意の目的化学物質に対する高選択的相互作用のための分子設計と合成が可能な人工ホスト化合物の開発が必要とされる。

本論文は、近年ホスト・ゲスト化学の研究においてクラウンエーテル、シクロデキストリン、シクロファン、大環状ポリアミンなどと並んで人工ホスト化合物として注目され始めたカリックスアレーンに着目し、その誘導体及び類縁体を、1) 目的イオンとの選択的な相互作用に基づく膜電位変化を検出するポテンシオメトリックセンサー(イオン選択性電極)、及び2) 目的イオンとの選択的な相互作用による電極表面における膜透過性変化を検出するボルタンメトリックセンサー(「イオンチャンネルセンサー」として提唱されているもの)の感応物質として用いることにより、新しい分子認識、あるいはシグナル変換モードに基づく化学センサーの感応物質として応用することを目的として研究を行ったものである。

第1章「序論」においては、これまでのイオン選択性電極の研究、膜電位発生の機構、「イオンチャンネルセンサー」の研究、ホスト・ゲスト化学におけるカリックスアレーンの研究について概説し、本研究に用いたカリックスアレーンの、化学センサーの感応物質としての位置付けについて述べた。

第2章「脂溶性カリックス[6]アレーンエステル誘導体及びその類縁体を感じ物質とした液膜型イオン選択性電極による膜電位変化に基づく有機アミン類の化学センシング」では、脂溶性のカリックスアレーンエステル誘導体を感じ物質とする液膜電極が、そのエステル部分のアルキル鎖の長さの違いに関わらず、今までほとんど研究例のなかった有機アミンゲストの非極性部位の形状識別に基づき選択的な電位応答をすることを見出した。その電位応答は、1-オクチルアミン、1-ブチルアミン、2-フェニルエチルアミン、ドーパミンのような一級アミノ基の隣の炭素上(α 位)に置換基を持たないゲストに対し高い選択性を示した。また、これらの電位応答の選択性は、有機アミンゲストの非極性部位がカリックスアレーンの定まった構造の内孔に取り込まれ、ゲストのプロトン化された一級アミン部位とホストの内側に向いたカルボニル基との間に三点水素結合が形成されるような構造のホスト・ゲスト包接錯体の形成が可能かどうかにより支配されていることが、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにより明らかとなった。また、類縁体であるホモオキサカリックス[3]アレーンのエーテル誘導体を感じ物質とすることにより、アドレナリンやノル

アドレナリンによる妨害をより小さくし、さらに生体試料中の測定において障害となる K^+ イオンによる妨害を除き、ドーパミン選択性を著しく向上させることができた。

これらの結果は、今まで報告例のなかった有機ゲストの非極性部位の形状を選択的な電位応答により識別する初めてのイオン選択性電極の例であり、また感応物質の構造を変えることにより、 K^+ イオンによる妨害を抑えてドーパミンの選択的定量が可能な液膜電極を開発することが可能であるという展望を示したものである。

第3章「カリックスアレーンエステル誘導体の単分子膜による膜透過性変化の制御に基づくアルカリ金属イオンの化学センシング」では、これまでにいくつかの感応物質を含む配向膜（バリノマイシンとアニオン性リン脂質の累積膜、大環状ポリアミンあるいは β -シクロデキストリンの長鎖アルキル誘導体の累積膜、及び β -シクロデキストリンの長鎖アルキル誘導体の単分子膜など）に見られる、ホスト・ゲスト相互作用に基づく膜透過性の制御が、カリックスアレーンをホストとする単分子膜を用いても達成されることを、水平付着サイクリックボルタンメトリー法及びLB-サイクリックボルタンメトリー法により初めて示した。カリックス[6]アレーンのヘキサ-O-酢酸エチルエステル誘導体及びカリックス[4]アレーンのテトラ-O-酢酸エチルエステル誘導体の単分子膜は、アルカリ金属イオンの添加により、電気化学的に活性なマーカ一分子に対する透過性（分子間透過）を変化させ（サイクリックボルタモグラムの変化として反映される）、さらにアルカリ金属イオンゲストの種類に応じた選択性を示した。また、膜透過性の変化量を評価する場合、単分子膜に適度の表面圧を外から加えた状態で測定する水平付着サイクリックボルタンメトリー法の方が、LB-サイクリックボルタンメトリー法よりも大きなボルタンメトリックな応答を与えることが明かとなった。透過マーカ一の選択についても、カリックスアレーン単分子膜のようにホスト・ゲスト錯体の形成により正電荷を帯びる場合、カチオン性のマーカ一を用いて静電的な反発に基づく膜透過性の減少を評価することによって、最も大きなボルタンメトリック応答を得ることができることを示した。

これらの結果は、目的イオンにより誘起される膜透過性変化に基づく新しい化学センシング法として提唱されている「イオンチャンネルセンサー」の感応物質（ホスト）としてカリックスアレーン誘導体を用いた初めての研究例であり、気液界面において形成されたカリックスアレーンのO-酢酸エチルエステル誘導体の配向単分子膜の透過性は、アルカリ金属イオンとの選択的な錯形成能に基づいて制御できることを示したものである。膜透過性の制御に基づく化学センシング法の研究の中で、本研究はカリックスアレーンをチャンネル類似センシング膜の感応物質として用いることが可能であることを示した初めての例である。

第4章「結論」では、本研究を通して見出された知見について要約した。すなわち、本研究により、カリックスアレーン類の持つイオン・分子認識能を新しい分子認識、あるいはシグナル変換モードに基づく化学センシング法に応用することが可能であることが明らかとなり、カリックスアレーンを様々な化学センシング法の感応物質として広く利用していくことが可能であるという展望が示された。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	魚 崎 浩 平
副 査	教 授	喜 多 村 昇
副 査	教 授	下 村 政 嗣
副 査	教 授	梅 澤 喜 夫 (東京大学理学系研究科)
副 査	助 教 授	小 田 嶋 和 徳 (東京大学薬学系研究科)

学 位 論 文 題 名

カリックスアレーン誘導体を感じ物質として用いた化学 センシング法の基礎研究

化学センサーの開発において最も重要なことの一つは、目的化学物質と強くかつ選択的に錯体を形成することが可能な優れた感応物質の分子設計である。申請者は近年ホスト-ゲスト化学の研究において注目され始めたカリックスアレーンに着目し、その誘導体及び類縁体をポテンシオメトリックセンサー（イオン選択性電極）、及びボルタンメトリックセンサー（「イオンチャンネルセンサー」として提唱されているもの）の感応物質として用いることにより、新しい分子認識、あるいはシグナル変換モードに基づく化学センサーの感応物質として応用することを目的として本研究を行っている。

具体的にはまず、脂溶性のカリックスアレーンエステル誘導体をイオン選択性電極の感応物質として用いた場合、この液膜電極がホストの定まった構造の内孔に有機アミンゲストの非極性部位を取り込むことによる形状識別に基づき、選択的な電位応答をすることを見出した。このような機構は今までほとんど報告例はなかった。また、類縁体であるホモオキサリックス〔3〕アレーンのエーテル誘導体を感じ物質とすることにより、生体試料中の測定において障害となる K^+ イオンによる妨害を除き、ドーパミン選択性を著しく向上させることができた。

つぎに、カリックスアレーンエステル誘導体の単分子膜が、ホスト-ゲスト錯体形成による膜電荷の変化に基づき膜透過性の制御を行うことが可能であることを水平付着サイクリックボルタンメトリー法及びLB-サイクリックボルタンメトリー法により初めて示し、カリックスアレーンのホスト機能を「イオンチャンネルセンサー」に基づく化学センシングに拡張することが可能であることを明らかにした。

本研究は、カリックスアレーン類の持つイオン・分子認識能を新しい分子認識、あるいはシグナル変換モードに基づく化学センシング法に応用することが可能であることが明らかとし、カリックスアレーンを様々な化学センシング法の感応物質として広く利用していくことが可能であるという展望を示したものであり、大きな価値を有するものである。

以上、審査員一同は申請者が博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。