

生体関連機能を有するデンドリマー

東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻 博士課程

張 祐銅

東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻 教授

相田 卓三

1. はじめに

10億分の1メートルの「ナノの世界」が注目されている。ナノメートルは、生命現象にとって極めて重要な「ものさし」であるが、これまで、小分子を自己組織化させ、組み上げる「ボトムアップ」、材料を削る「トップダウン」のいずれの方法によってもアプローチが難しい領域であった。しかし、デンドリマーの登場で世界が一新しようとしている。デンドリマーが提供するナノメートルスケールの単一分子オブジェクトに様々な官能基を空間特異的に組み込むことが可能となり、今、世界が新機能の開拓にしのぎを削っている。

デンドリマーは、ギリシャ語の樹木(=デンドロン)を語源としており、規則正しく枝分れした樹木状高分子化合物の総称である。デンドリマーのコンセプトは、米国のダウケミカル研究者であった Tomalia によって提案された [1]。しかし、それ以前に、カスケードポリマーのコンセプトがドイツのボン大学の Vögtle らによって提案されており [2]、後に米国南フロリダ大学の Newkome らにより、ラテン語で樹木を意味する Abrol という名称がつけられた [3]。しかし、現在ではデンドリマー (Dendrimer) という呼称が優性である [4]。以下にデンドリマーの特徴をあげる。

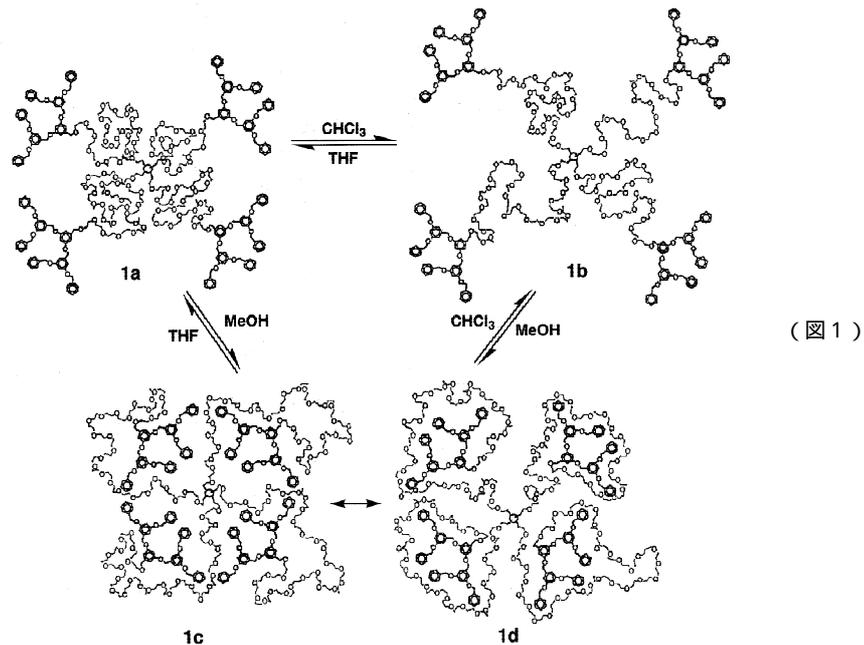
- 1) 通常の高分子化合物の合成法(重合)とは異なり、基本的には一段階ずつ世代を増やしていく有機合成反応の繰り返しで合成し、各段階で精製を行うので、デンドリマーは原理的に分子量の分布を持たない。分子量は、各ビルディングブロックの分子量と世代(鎖状高分子では重合度に相当)で一義的に定まる。
- 2) 分子中央部(コア)から外表面に向かって規則正しく枝分れをしているので、外表面近傍では枝の密度が高く、鎖の運動性は極端に低い。一方、コア近傍では、鎖が大きな自由度を持って運動している。端的に言えば、単一分子でできた「生卵」である。
- 3) 分子サイズを段階的に変えることができ、直径10ナノメートルにもおよぶ巨大なデンドリマーも合成されている。
- 4) 世代の大きなデンドリマーは、表面官能基により分子全体が覆われているので、溶解度が表面官能基の性質によって一義的に定まる。
- 5) 同じ分子量を有する鎖状高分子に比べて、溶液粘度が相対的に低い。
- 6) 様々な官能基を、コア、ビルディングブロック、外表面に位置特異的に導入することができる。

以上の特徴をふまえ、今日まで、ナノメートルスケールの様々な機能性デンドリマーが設計されている。本稿では、空間形態が酵素などの機能性タンパク質に類似しているというデンドリマーの特徴に着目した「生体機能関連分野への応用」を中心にデンドリマー科学の最近の進歩を紹介する。

2. 環境や外部刺激に応答する dendriマー

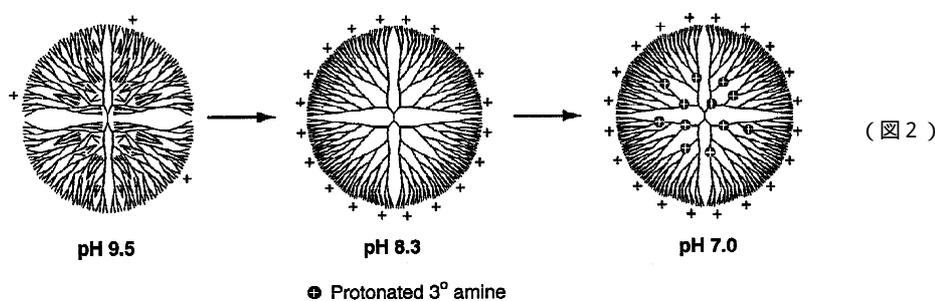
生体系の大きな特徴の一つに、環境や刺激に対する応答性が挙げられる。細胞やタンパクのいくつかは、外部から与えられる信号(刺激)を検知して、内部に蓄えている物質を放出したり、別の信号を発信したり、あるいは自分の形を変化させたりする。まだ単純なモデルではあるが、そのような機能を有する dendriマーがいくつか報告されている。

Fréchetらは、ポリ(ベンジルエーテル) dendronユニットで星形ポリエチレングリコールの4つの末端を修飾した分子(図1)を合成している[5]。水溶性のポリエチレングリコール鎖と疎水性の dendronとの複合体である 1a は両親媒性を示す。この分子は、コアの星形ポリエチレングリコール鎖との相性が良くない THF 中では、コア部分が凝集し、それを dendronユニットが取り囲んだ形の単分子ミセルとして存在する。一方、コアも dendronユニットも相性の良いクロロホルム中では、鎖が比較的伸びた自由なコンホメーション(1b)をとる。これに対して、メタノールのようなプロトン性溶媒中では、それに溶解しない dendronユニットが凝集し、ポリエチレングリコール鎖がそれを取り囲んだ構造(1c, 1d)をとる。すなわち、分子全体の形が溶媒の極性に応答して変化する。この形態変化を利用して、ゲストの取り込みや放出を溶媒により制御することが可能である。



表面にイオン化可能なアミノ基を有するポリ(アミドアミン)(PAMAM) dendriマーについては、そのコンホメーションに対する溶液の pH や塩濃度の影響が調べられている。Tomaliaらは、5-(ジメチルアミノ)-1-ナフタレンスルホン酸(DNS)を蛍光プローブとした研究を行っている[6]。一般にDNSはおかれている環境の極性が大きいほど強く発光し、大きなストークスシフトを示すので、DNS近傍の極性を発光スペクトルから評価することができる。但し、酸性(pH 5.5以下)水溶液中では、三級アミノ基(pKa=4.5)がプロトン化されるため、ほとんど発光しないので、情報は何も得られない。PAMAM dendriマーの

水溶液をアルカリ性から酸性に変えていくと、pH 8.3 付近でまず表面のアミノ基が優先的にプロトン化され、さらに pH を下げると、内部の三級アミノ基もプロトン化される。DNS は、pH 5.5 から 8.3 の間ではもっぱらアニオンとして存在するので、正電荷を有する dendrimer と相互作用し、dendrimer の極性に関する情報を与える。事実、この pH 領域では、dendrimer の存在下、DNS の蛍光が観測される。ここで興味深いことは、DNS の蛍光が、dendrimer 表面の一級アミノ基が優先的にプロトン化される pH 8 付近で極大となり、内部の三級アミノ基もプロトン化され、極性がより大きくなると予想される酸性条件では、発光がむしろ弱くなるという点である。これは、pH の変化により、dendrimer の電荷が変化するだけでなく、その体積も変化していることを示唆している。すなわち、低い pH 領域では、たしかに dendrimer はより多くの電荷を保有することになるが、同時に静電反発により体積も膨張するため、極性はむしろ小さくなると結論されている (図 2)。



光に反応して形を変える dendrimer が著者らと McGrath らによりそれぞれ報告されている [7,8]。コアに光異性化が可能なアゾベンゼンユニットが導入された dendrimer は、紫外線照射によりコアがトランス型からシス型に異性化し、分子全体の形を変える。著者らは、アゾベンゼンコアを有する巨大な球状ポリ(ベンジルエーテル) dendrimer に赤外線をあてると、コアがシス型からトランス型に異性化することを見いだしている。世代の大きな dendrimer 組織がコアをエネルギー的に遮閉し、励起状態の緩和を押しやるため、ベンゼン環が吸収した赤外線の弱いエネルギーがコアのアゾベンゼンユニットに伝達され、異性化を引き起こしていると考えられている。

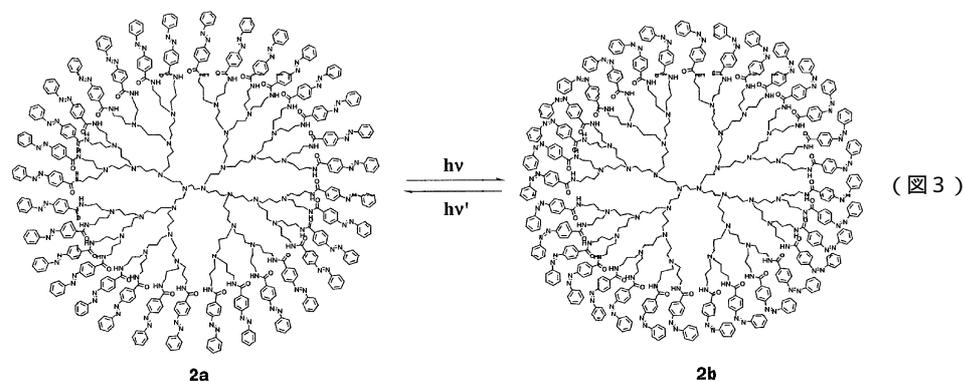
これらの他に、トリアルコキシベンジルエーテルをビルディングブロックとする液晶性 dendrimer が、自己集合した状態で温度変化に反応してその集合形態を変えるという報告もなされている [9]。

3. ゲストの内包・放出を制御可能な dendrimer

dendrimer 組織は擬似網目構造と見なすことができる。コア近傍にはナノメートルスケールの空間が存在し、ゲスト分子を捕捉することができる。Meijer らは、アミノ酸ユニット間に働く水素結合に着目し、表面をアミノ酸ユニットで修飾したポリアルキレンイミン dendrimer を Dendritic Box と命名し、内部空孔への色素分子の取り込みなどを検討している [10]。物質の取り込みや放出は、生体組織の最も基本的な機能である。

最近では、刺激応答性や分子認識機能と組み合わせ、外部刺激に呼応して内包しているゲスト分子を放出するような dendリマーも報告されている。例えば、Paleosらはジアミノブタン誘導体で表面修飾したポリ(プロピレンイミン) dendリマーが、pHに呼応して内部空孔からピレンを放出する挙動を蛍光強度の変化で調べている [11]。この場合、pH 10以上では、 dendリマーの内部空孔にピレンが捕捉され、結果としてピレンの蛍光が著しく消光される。しかし、pHを下げていくと、 dendリマーの表面や組織中のアミノ基がプロトン化されるので、ピレンが放出され、蛍光が増大する。蛍光強度はpH 6~10の範囲で変化する。つまり、このpH領域でゲストの取り込みと放出を制御することができる。

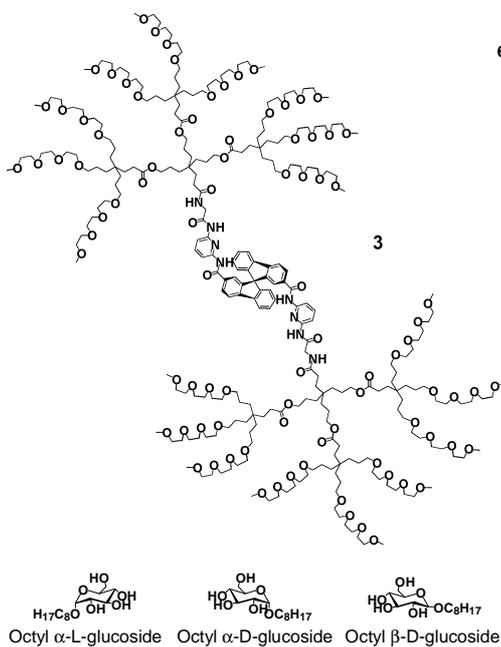
Vögtleらはアゾベンゼンユニットを表面に持つポリ(プロピレンイミン) dendリマー (図3) を合成し、色素分子の取り込みや放出をアゾベンゼンの光異性化を利用して制御することを試みている。この場合、アゾベンゼンユニットがトランス型 (2a) の方がシス型 (2b) よりもゲスト分子を取り込みやすい [12]。



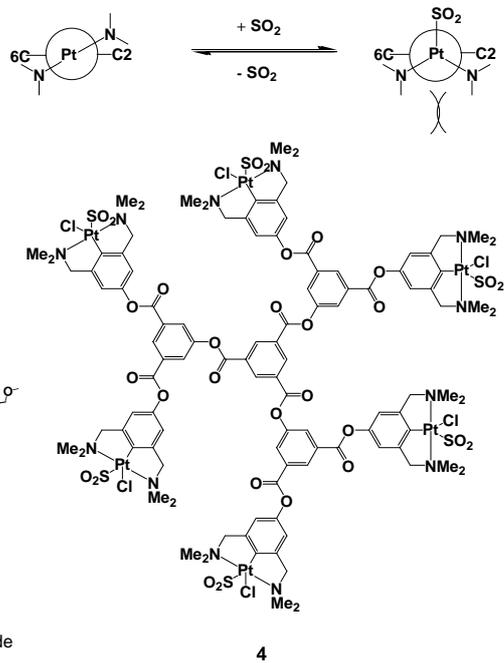
4. 分子センサーとしての dendリマー

酵素反応の高い選択性は、とりもなおさずその活性部位近傍に位置する官能基の高度な分子認識能によって実現している。 dendリマーは、その空間形態が予測可能であり、また、分子認識部位を位置特異的に導入することができるので、酵素のような高度な分子認識を実現できる可能性がある。ゲストを捕捉したり、センシングする機能団の導入は、 dendリマーの新しい可能性を開くものである。Newkomeらはβ-シクロデキストリンをコアに持つ dendリマーを合成している。疎水性の内部空孔を有するβ-シクロデキストリンは、アダマンタンのような疎水性ユニットをその空孔に取り込む性質がある。実際、アダマンタン二量体をこの dendリマーに作用させると、コアのシクロデキストリン部位がアダマンタンを認識し、 dendリマーは二量化する [13]。

Diederichらはコアにステロイド分子を認識可能なシクロファンを導入した“Dendriphane”や、不斉ユニットを有する水素結合サイトを導入し、糖の不斉を認識可能にした“Dendriclefts (3)”を合成している (図4) [14]。¹H NMRを用いたCDCl₃中における滴定から、3が1-O-octylglucopyranosidesを認識し、1:1の複合体を形成することが示されている。結合能は dendリマー組織の大きさに無関係であったが、不斉選択性には世代の影響が顕著であった。



(図 4)



(図 5)

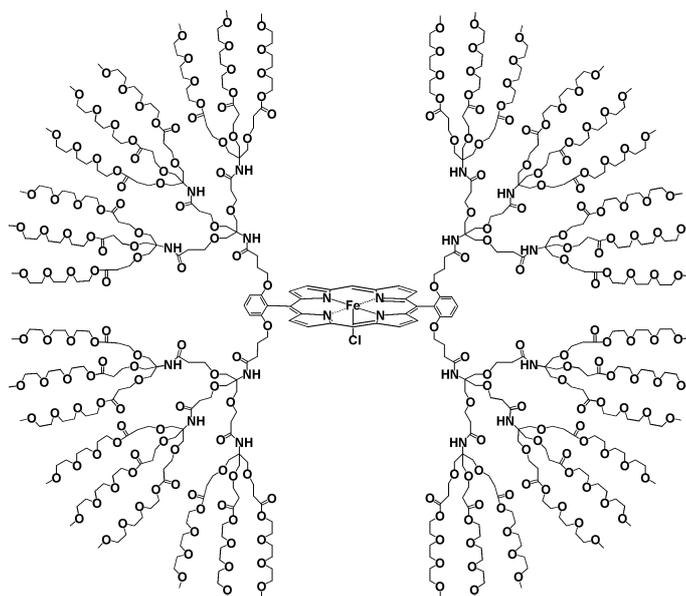
Puらは、フェニレンエチニレン、またはフェニレンを基本骨格とする dendriマーのコアにピナフトールを導入し、 dendriマーの発光を利用して不斉アミノアルコールをセンシングできる系を開発している [15]。この場合、ゲストがコアに捕捉されると、 dendriマーの蛍光が消光するが、世代が大きな dendriマーの方が高感度であることが示されている。この結果はキラル分子の微量分析に対する発光性 dendriマーの高いポテンシャルを示唆している。

以上、 dendriマーのコアに認識部位を導入した例を紹介したが、 dendriマー表面への認識部位の導入も興味深い。Kotenらは、表面に白金錯体を導入した dendriマー (4) が、微量の二酸化硫黄を検出できることを示している (図 5) [16]。二酸化硫黄のセンシングは、 dendriマー表面の白金錯体ユニットに二酸化硫黄が付加する際の吸光度の変化を測定することにより可能となる。白金錯体への二酸化硫黄の付加は可逆的で、反応は 50 μs とした極めて短時間に平衡に達する。

Kimらは、表面にピオチンを導入してアビジンを検出可能にした dendriマー単分子膜を報告している [17]。 dendriマー表面は、ナノサイズの狭い空間に数多くの認識部位を導入できる利点に加え、センサー部位が dendriマー内部に潜り込みにくく、担体として鎖状ポリマーを用いた場合に比べて、担持によるセンシング性能の低下を最小限に押さえることが可能である。

5. 酸化還元機能を有する dendriマー

酵素や補酵素のいくつかは、電子の授受により活性化される。Diederichらは電子伝達を媒介するタンパクであるシトクロム*c* のモデル化合物として金属ポルフィリン錯体を内包した dendriマー(5)を報告している(図6 [18])。表面にトリエチレングリコールユニットを導入して、有機溶媒、水の両方に可溶な鉄ポルフィリン内包 dendriマーを合成し、それらの酸化還元電位をサイクリックボルタメトリーで調べている。その結果、二価 三価の酸化電位が第1世代と第2世代の dendriマーとで、ジクロロメタン中で 80 mV、水中で 420 mV 異なるということが明らかにされ、 dendriマーが提供するマイクロな環境が内包されている鉄ポルフィリンの電子伝達能に著しく影響することが示されている。



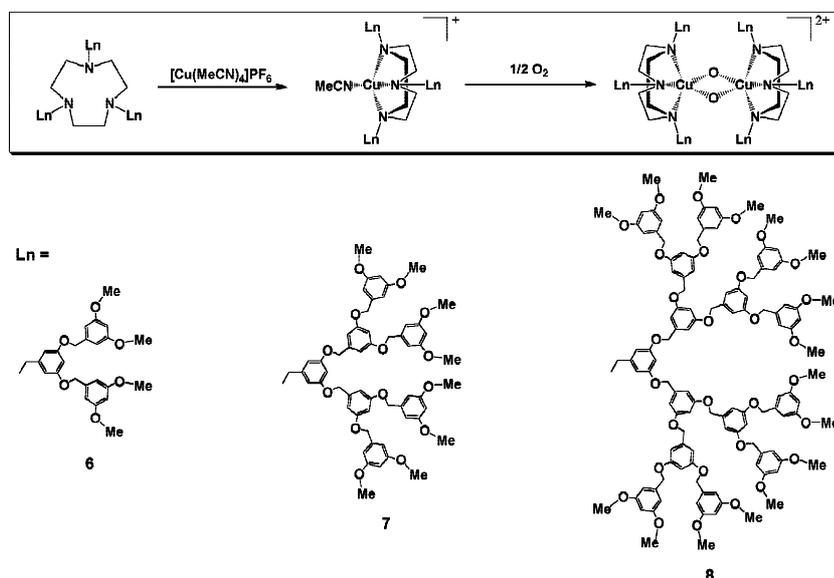
(図6)

5

著者らは、ヘムタンパクの酸素運搬・貯蔵機能の実現を目指し、ポリ(ベンジルエーテル) dendriマーに内包された鉄ポルフィリン錯体を分子設計している。この場合、酸素捕捉錯体の安定性が dendriマー組織の大きさに著しく依存する [19]。第3世代以上の鉄ポルフィリン dendriマーの溶液に酸素ガスを吹き込むと、鉄ポルフィリン部位に酸素が配位した鉄-酸素錯体が生成する。酸素の捕捉は可逆的であった。しかし、 dendriマー組織が小さな第1世代の鉄ポルフィリン dendriマーは、酸素を捕捉するやいなや μ オキシダイマーに変化し、生体系のように酸素の可逆的な吸脱着を実現することはできない。

著者らは表面負電荷を有する亜鉛ポルフィリン dendriマーを用い、水中でのメチルピオロゲンへの光誘起電子移動により長寿命の電荷分離状態を実現した [20]。両者を混合すると、静電相互作用によりメチルピオロゲンが dendriマー表面に捕捉される。結果として、両者が電子移動可能な距離に配置されることになるが、 dendriマーの厚い壁のために両者は直接的には接触しない。電子移動によりメチルピオロゲンはアニオンラジカルに、コアの亜鉛ポルフィリンはカチオンラジカルになる。メチルピオロゲンアニオンラジカルは、メチルピオロゲンと比べて dendriマー表面と静電相互作用する力が小さい。従って、系内に過剰のメチルピオロゲンが存在すると、容易に交換し、その結果、逆電子移動が抑制される。このため、長寿命の電荷分離が実現される。

これらヘムタンパクをモデルとした研究に加え、非ヘム鉄タンパク質をモデルとした研究も報告されている。Gormanらは非ヘム電子伝達系タンパクであるフェレドキシンのモデルとして、コアに鉄イオウクラスターを持つ dendriamer を合成し、サイクリックポルタンメトリーで酸化還元特性を調べている [21]。また、著者らは非ヘム酸素運搬系タンパクのモデルとして、コアに銅 - 酸素二核クラスター構造を有するポリ(ベンジルエーテル) dendriamer (6 - 8) を合成している (図7) [22]。Dendriamer 組織をもたない酸素捕捉錯体の -10 での半減期はわずか7秒と短い。しかし、酸素捕捉錯体が dendriamer 組織に内包されると、Dendriamer の世代が増えるにつれて半減期が長くなり、とくに芳香族層が三層のものは、半減期が極端に長く、3000秒を超える。これまでの酸素運搬非ヘムタンパクの活性部位モデルは、常温での熱的不安定さが問題となり、たとえば触媒としての応用などが困難であった。Dendriamer による孤立化という新しい方法論により、この種の高反応性多核金属錯体の新たな応用の道が開ける可能性がある。

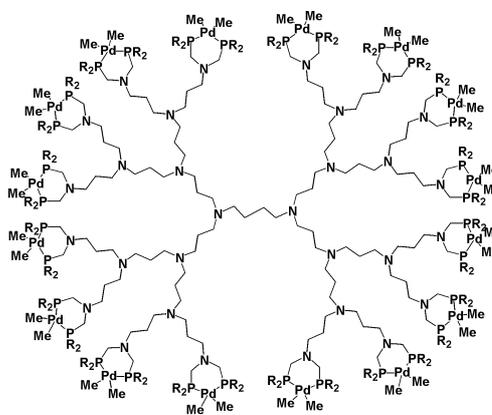


(図7)

6. 物質変換機能を有する dendriamer

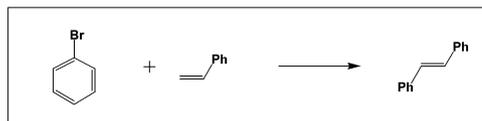
物質変換は基礎科学と化学産業の根幹であり、効率のよい触媒系の探索はこれまでと同じくこれからも最も重要な課題である。ここでは、Dendriamer を基盤とする新しい分子触媒を紹介する。触媒活性部位の導入場所としては、Dendriamer 表面、ビルディングブロック、コアが考えられ、それぞれの場合において dendriamer 組織の異なる効果が期待される。また、反応終了後、溶解性の違いを利用して触媒を反応系から容易に回収できるばかりか、分子レベルの穴が空いた多孔性フィルターを用いると、ある固定相に dendriamer 触媒を留めた状態で基質のみを循環させることができるので、反応の転化率を高めることも可能となろう。

高分子担持触媒という観点では、これまで鎖状高分子を触媒担体として用いた例が多く報告されているが、これらの場合、触媒活性部位が高分子鎖中に埋没する可能性が高く、一般に担持により触媒活性が著しく低下する。これに対して、 dendroliマー表面に触媒を担持した場合は、触媒サイトが常に反応系に面しているため、触媒本来の活性がそのまま維持される可能性がある。実際、Kotenらは、表面にニッケル錯体を担持した dendroliマーを触媒として炭素 - 炭素二重結合へのハロメタンの Kharasch 付加反応を検討し、均一系触媒に比べて dendroliマー担持触媒の活性がわずかに 20 ~ 30% 程度しか低下しないことを報告している [23] また、多孔性フィルターを用いた循環式反応システムも実現している。Reetzらは、 dendroliマー表面に担持した触媒により、均一系触媒よりも高い触媒効率を報告している (図 8) [24] すなわち、 Heck 反応を触媒するパラジウムジホスフィン錯体をポリ(アミン)



(図 8)

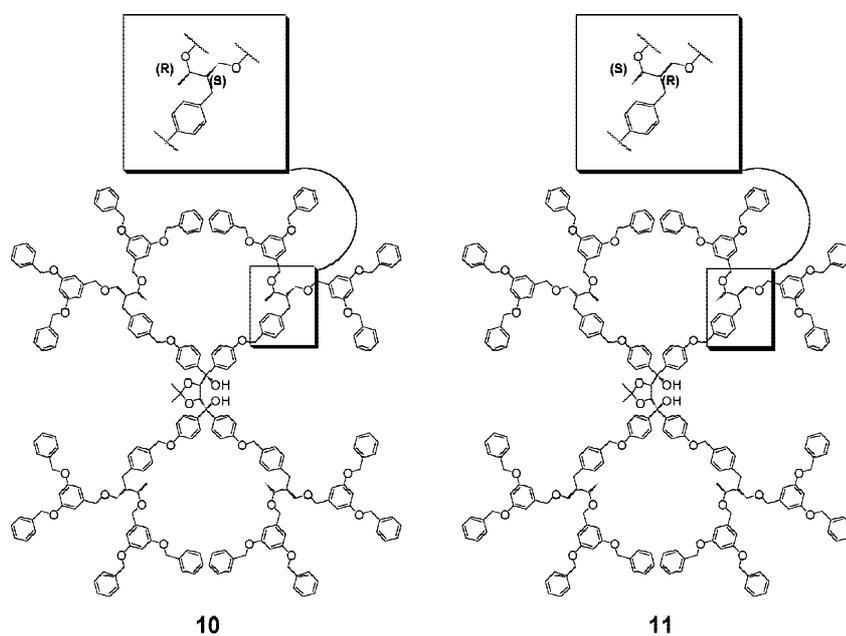
9



アミン) dendroliマーの表面に担持する(9)と、 Heck 反応のターンオーバーが非担持の触媒 ($[RN(CH_2PPh_2)_2Pd(CH_3)_2]$) の 16 から 50 にまで向上する。非担持の触媒は反応系中で徐々に分解し、金属パラジウムが沈殿してくるが、 dendroliマー担持系ではそのような現象は観察されない。Togniらは、キラルなフェロセニル錯体を dendroliマー表面に導入した触媒を用い、ノルボルエンへのヒドロシリル化反応やアニリンの付加反応において高い不斉選択性を実現している [25] Hillらは酸化反応を触媒する POM ($[H_4P_2V_3W_{15}O_{62}]^{5-}$) を導入した dendroliマーを報告している [26]

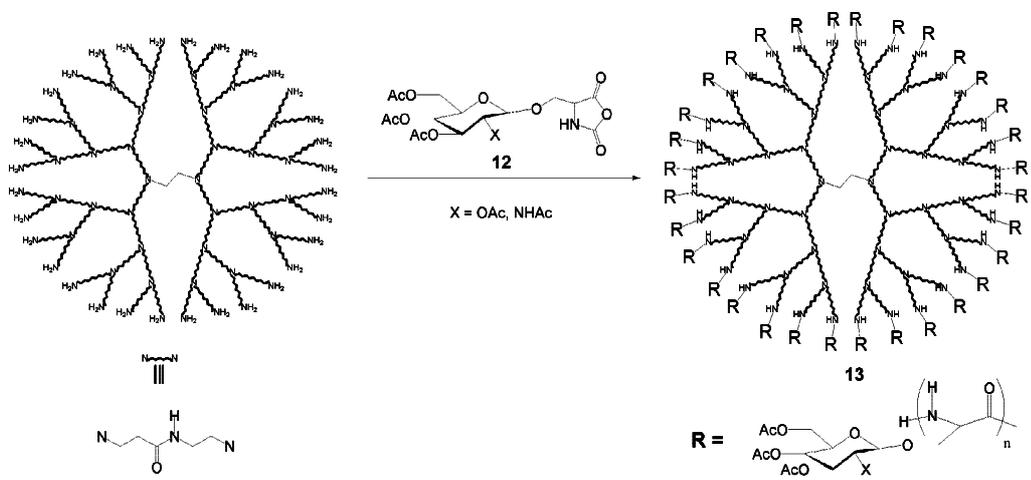
コアに触媒活性部位を担持した dendroliマーを用いると、酵素系のように反応が dendroliマー組織の立体的な影響を受ける可能性がある。Suslickらは、マンガンポルフィリン錯体を内包したポリエステル dendroliマーを用いて炭素 - 炭素二重結合のエポキシ化反応を検討し、 dendroliマー組織が大きな場合に高い基質特異性が発現することを報告している [27] 分子モデリングにより、ポルフィリン錯体は設計通り dendroliマー組織の内部空間に存在し、基質の接近する方向が制限される可能性が示唆されている。Seebachらは、コアに

不斉配位子 TADDOL (*(R,R)*- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -テトラアリル-1,3-ジオキソラン-4,5-ジメタノール)を有する dendrimer が、ベンズアルデヒドへのジエチル亜鉛の付加反応を不斉選択的に触媒することを見いだしている。さらに、キラリティーを分岐ユニットに導入した dendrimer (10, 11) を合成し、不斉選択性を検討している。この場合は、分岐点のキラリティーが不斉選択性に大きく影響することが確認されているが、不斉選択性は dendrimer 部分の世代が大きくなるにつれて低下する (図 9) [28]。Chow らは、ビスオキサゾリン銅錯体をコアに有する dendrimer を触媒とした Diels-Alder 反応を速度論的に解析し、dendrimer のビルディングブロックが活性中心と基質の複合体形成に大きな影響を及ぼすことを明らかにしている [29]。



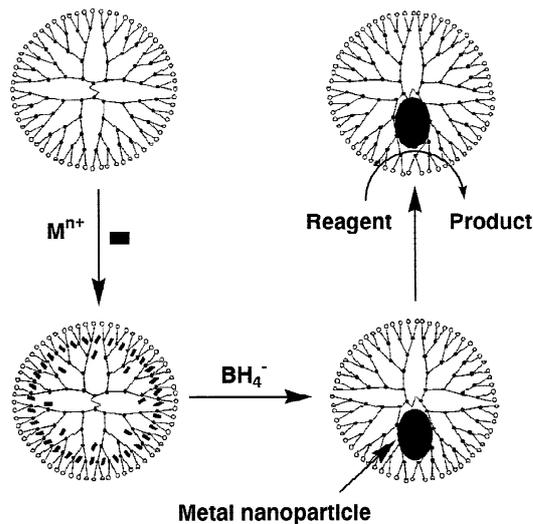
(図 9)

高分子合成の制御を目指した dendrimer の利用も検討されている。コアに活性ハロゲン化物を有する dendrimer は、塩化第一銅と 2,2'-ピピリジン誘導体の存在下でスチレンのリビングラジカル重合を触媒する。同様に、アルミニウムアルコキシドをコアに有する dendrimer を開始剤としたラクトンやラクチドの開環重合も報告されている [30]。いずれの場合も、生成物は dendrimer とのブロック共重合体となる。これらの例とは異なり、dendrimer の外表面に開始剤部位を導入し、高分子鎖を放射状に成長させた研究もある。Verdonck らは、カルボシラン dendrimer の表面にルテニウム錯体やタングステン錯体を導入し、ノルボルネンのメタセシス開環重合により星形ポリマーを合成している [31]。Aoi らは、ポリ(アミドアミン) dendrimer 表面をアミノ糖で修飾し (13)、そのアミノ基を開始剤として *N*-カルボキシ- α -アミノ酸無水物 (12) の開環重合を行い、ポリペプチド鎖が表面にグラフトしたシュガーボールを合成している (図 10) [32]。一方、dendrimer の



(図10)

内部空間を分子レベルの反応フラスコとして用いた研究もある。Crooksらはポリ(アミドアミン) dendリマーの内部空孔に金属イオンを導入した後、還元することにより、サイズが揃った金属ナノクラスターを合成している(図11) [33]。金属ナノクラスターは、バルクの金属とは異なる様々な特徴を有する。上記の金属ナノクラスターは、 dendリマー組織の存在により多様な溶媒に溶解し、たとえば相間移動触媒としての応用が検討されている。著者らは、ウラシルをビルディングブロックとする dendリマーを合成し、これが希土類金属イオンを安定に捕捉することを報告している [34]。この場合は、ウラシルのカルボニル基が希土類イオンと多点配位することが安定性の重要な要因である。新規な蛍光材料としての応用が期待されている。

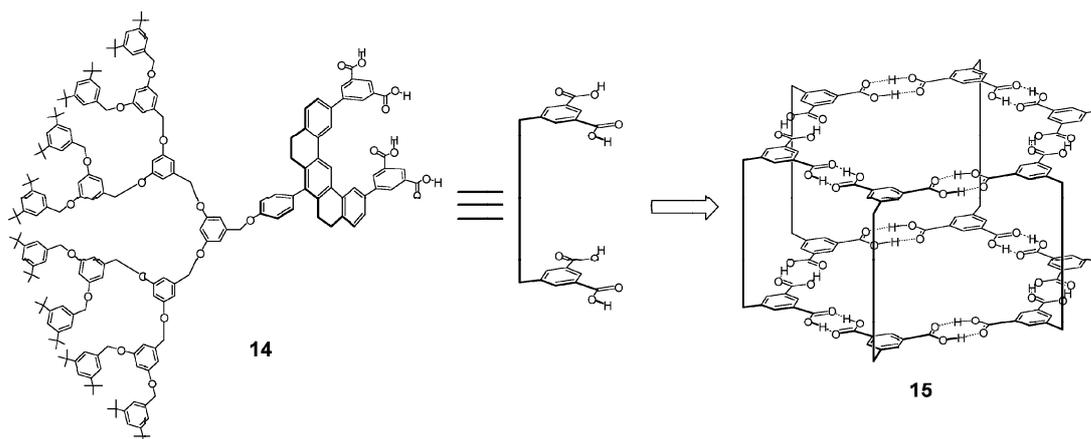


(図11)

7. 自己組織化する dendrimer

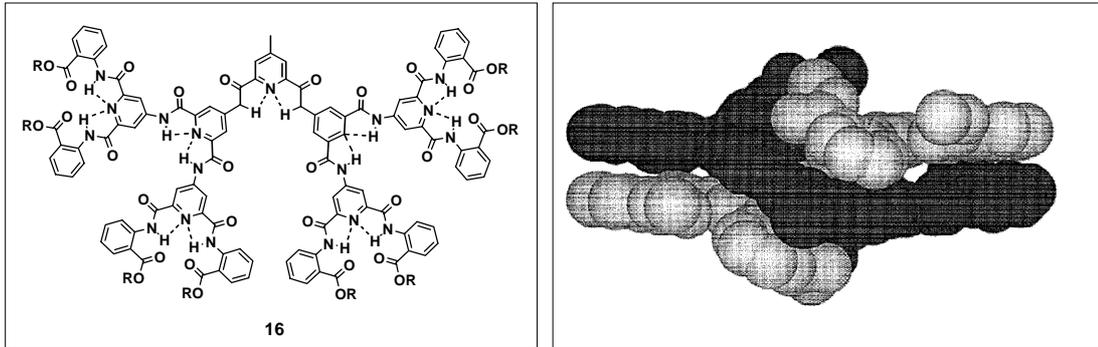
いくつかのサブユニットが水素結合、配位結合、双極子モーメントなどの弱い相互作用により集合し、より大きな組織を形成する階層的組織化は、自然界の重要なプロセスである。特に、分子自体がナノメートルの大きさを有する dendrimer の階層的自己組織化は、生体内の組織体形成プロセスの理解を促すばかりか、上位のメゾ構造へのボトムアップ技術として興味を持たれている。

生体内の自己組織化プロセスと関連して、水素結合を利用した dendrimer の自己組織化には多くの研究例がある。Zimmermanらは、二階建てのイソフタル酸ユニットを有する dendrimer (14) が、クロロホルムやジクロロメタン中でカルボキシル基同士の水素結合により自己組織化し、環状構造を形成することを報告している(図12 [35])。サイズ排除クロマトグラフィーや蒸気圧浸透圧法、光散乱による分子量測定において、生成物が環状6量体(15)構造をとっていることを確認している。興味深いことに、この集合体は dendrimer 組織が大きいほど安定である。このことは、自己組織化に対する dendrimer 組織間のファンデルワールス相互作用の重要性を示唆している。著者らは、ジペプチドをコアに有



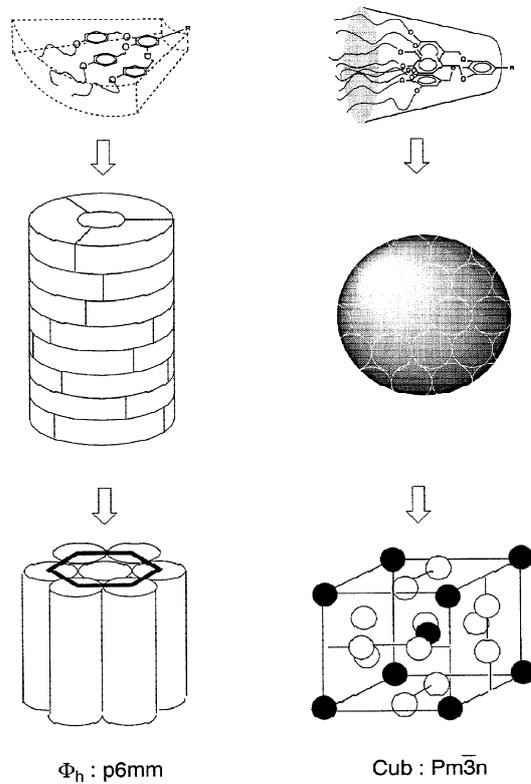
(図12)

する dendrimer が、有機溶媒中、極めて低い濃度で物理ゲルを形成することを見いだしている。ゲル化は、ジペプチドコア間の水素結合により dendrimer が集合し、マイクロメートルスケールのファイバーを形成することにより起こる。この物理ゲル形成反応においても dendrimer 組織の大きさが重要な意味を持ち、大きな dendrimer 組織を持つジペプチドのみがゲルを形成する [36]。乾燥したゲルの示差走査熱量分析や温度可変 IR 測定から、大きな dendrimer 組織が水素結合部位を包み込むことによりファイバーを安定化していることが示唆されている。Parquetteらはジアミドピリジンの基本骨格とする dendrimer (16) が、アミド NH とピリジンの窒素原子との間の分子内水素結合によりある特定の立体構造をとることを報告している(図13) [37]。この研究は自己組織化によるメゾ構造の構築を狙ったものではないが、分子内相互作用により dendrimer の内部空間をデザインできる可能性を示しており、興味深い。



(図13)

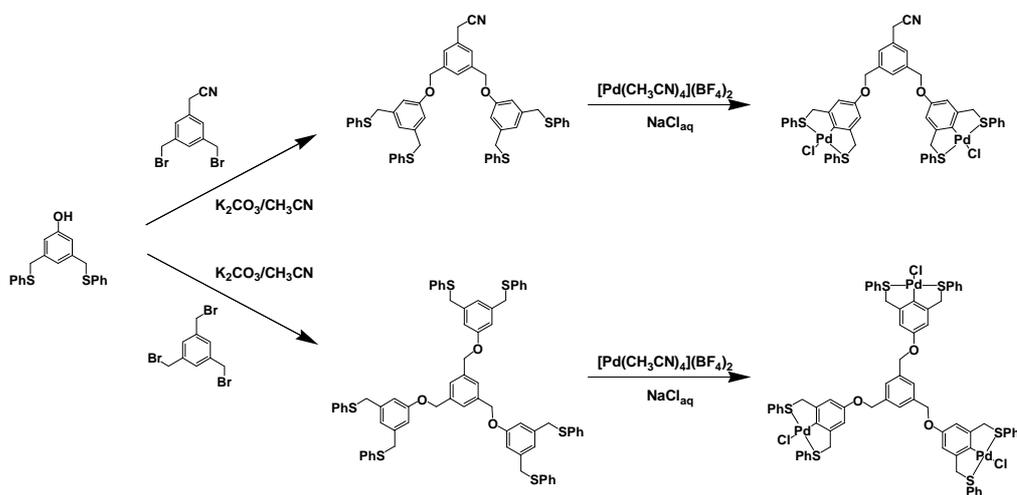
メゾゲンを分子内に有するデンドリマーの自己集合による液晶構造の形成に関する報告がいくつかなされている。Percecらは、外表面に長鎖アルキルを導入したディスク状やコーン状のポリ(ベンジルエーテル)デンドリマーが、球状、あるいは棒状の分子集合体からなる超分子液晶を形成することを報告している(図14)[38]。この研究の大きな特徴は、デンドリマーのビルディングブロックをわずかに変えるだけで、デンドリマーの集合様式が大きく変わる点である。Percecらはさらに、コアにビニル基を有するデンドリマーの重合を検討している。この場合、初期に生成する重合度の低いオリゴマーは、主鎖がランダムコイル



(図14)

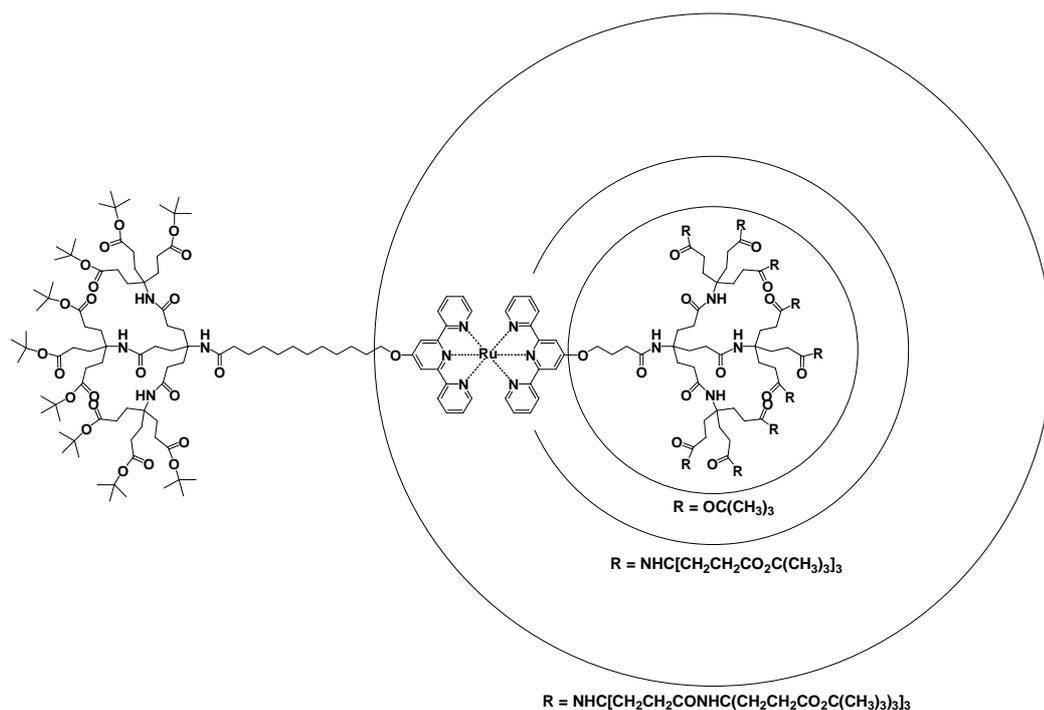
のコンホメーションをとり、分子全体が球状構造となっているのに対して、重合反応が進み、生成ポリマーの重合度がある「しきい値」を越えると、分子全体の構造がタバコモザイクウィルスに見られる棒状らせん構造に転移することを見いだしている。他にも、外表面に長鎖アルキル基やポリオキシエチレン鎖が導入されたスチルベノイド骨格からなる dendritic [39]、ポリ(フェニレンエチン)骨格からなる dendritic [40] などの液晶相形成能が研究されている。表面にメゾゲンを有する dendritic も合成されている。Freyらは、表面にコレステリル基が導入されたカルボシラン dendritic の溶液をマイカにキャストすると、自己組織化が起こり、溶液の濃度によって、単分子膜あるいは多重膜を形成することを報告している [41]。興味深いことに、単分子膜を 80-90 °C でアニーリングすると、第一、第二世代の dendritic は分子集合の様式を変えるが、コレステリル基を 108 個持つ第三世代の dendritic から得られる単分子膜は、150 °C で数時間加熱をしても膜表面の組織構造をそのまま維持する。カルボシラン dendritic 自体のガラス転移点が -100 °C 以下であることを考慮すると、この膜は、 dendritic からなる柔らかい組織がコレステリル基からなる硬い表面に覆われた二層構造を有するものと考えられている。その他に、組織内にフェロセンを有する dendritic-liquid crystal [42]、フラーレンを有する dendritic [43]、さらには強誘電性 dendritic-liquid crystal [44] などが報告されている。

水素結合にかわり、金属配位結合を利用した dendritic の自己組織化が検討されている。この場合は、単に構造形成だけでなく、金属-配位子間の電荷移動に伴う特異な発光特性や酸化還元特性が期待される。Balzaniらはピリジンユニットの金属配位能を利用して超分子型 dendritic を合成し、酸化還元特性や光化学的特徴を調べている [45]。また、Reinholdtらは、有機配位子とパラジウムの錯形成反応を利用して超分子型 dendritic を合成している [46]。特に、この場合は、ストッパーとしてパラジウムに結合させている塩素配位子を AgBF_4 で取り除くことにより、 dendritic の世代を簡便に増やすことができる (図 15)。



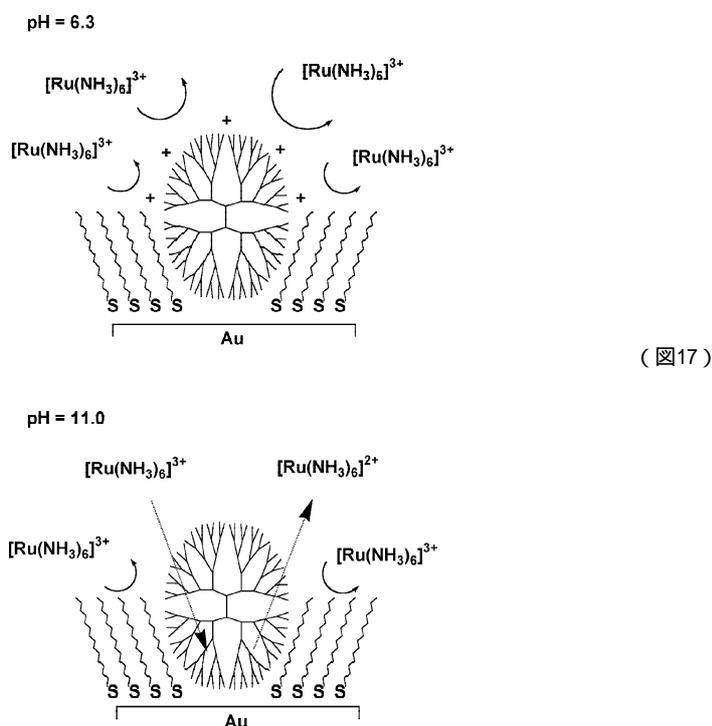
(図 15)

一方，コアユニットと金属イオンとの配位結合を介して複数のデンドロンを金属まわりに集積化させるという研究も行われている。Newkomeらは，コアにターピリジンユニットを有するデンドロンを合成し，コアとルテニウムとの金属配位結合により，ルテニウムを内包するデンドリマーを合成している（図16）[47]。この場合，大きなデンドリマー組織に内包されたルテニウムは，非可逆的な酸化還元特性を示す。Fréchetらは，コアにカルボン酸を有するポリ(ベンジルエーテル)デンドリマーを希土類イオンと錯形成させ，効率よく発光するデンドリマー希土類錯体を得ている。詳しい検討から，この強い発光が，デンドリマー組織の光捕集アンテナ効果と発光部位の孤立化による励起緩和の抑制に起因していることが示唆されている[48]。Abruñaらは，表面にターピリジンユニットを導入したポリ(アミドアミン)デンドリマーを合成し， Fe^{2+} や Co^{2+} との配位結合形成により，ヘキサゴナルな集積構造からなる酸化還元活性なフィルムを得ることに成功している[49]。



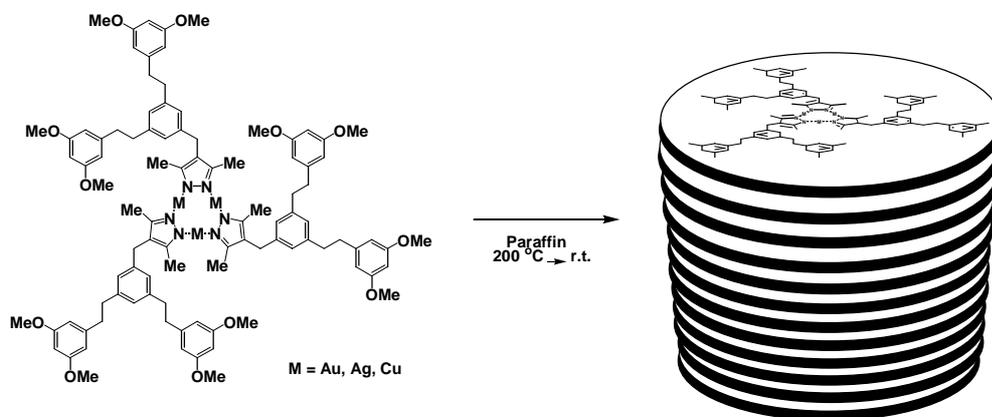
(図16)

配位結合を利用した dendrimer 単分子膜の形成に関する試みがいくつか報告されている。Crooks らは、アミノ基と金表面との相互作用を利用して、金表面にポリ(アミドアミン) dendrimer 単分子膜を形成させている [50]。得られた膜に長鎖アルキルチオールを接触させると、空きスペースにチオールが吸着し、dendrimer 組織は図 17 のように横方向から圧縮される。Crooks らは、pH によりこの単分子膜中の基質の透過を制御できることを示している。Dendrimer 表面がプロトン化される pH6.3 以下では、アニオン性の $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ が速やかに膜透過する(電極との電子交換反応を起こす)のに対して、pH11 以上では基質は透過しない。Fréchet らは、シリコン基盤上に共有結合でポリ(ベンジルエーテル) dendrimer を導入し、単分子膜を作製している。さらに、スキャニングプローブ顕微鏡を用いたリソグラフィによって、60 nm 程度の微細なパターニングに成功している [51]。



静電相互作用 [52, 53] や金属間相互作用 [54] も dendrimer の自己組織化に利用されている。著者らは最近、エキソ形二座配位子となるピラゾール基をコアに有するポリ(ベンジルエーテル) dendrimer が 11 族の金属イオンと相互作用し、溶液中で平板三核錯体を形成することを見いだしている。この錯体をパラフィン中で加熱冷却すると、金属イオン間の相互作用により平板が垂直に積み重なり、発光性の分子集合体を与える(図 18)。特に、dendrimer 組織が小さな場合は、階層的組織化によりマイクロメートルスケールの多重らせんファイバーが生成する。

ユニークな例として、Kim らは、ジアミノブタンユニットと円筒形分子であるククピトリルユニットからなるロタキサンユニットを連結させて dendrimer を合成している [55]。最も大きなものは、分子量が 3 万 5 千にも達する。



(図18)

8 . 生理活性を示す dendriマ

医学分野への dendriマの応用の一環として、生理活性を有する dendriマが報告されている。Aoi らは、上述のように、ポリ(アミドアミン) dendriマの表面アミノ末端に糖ユニットを導入したシュガーボールを合成しているが、この中で特に、マルトースやラクトースの誘導体を導入したシュガーボールが、血液凝固に關与するレクチンと優先的に結合し、血球の凝集を阻害することを見いだしている [32]。Kawase らは、果糖が導入された dendriマで被覆したポリスチレン表面を利用して、肝細胞の培養を試みている。その結果、 dendriマ皮膜が、肝細胞の付着能を上げ、さらに細胞自殺を抑える効果を示すことを明らかにしている [56]。一方、ポリ(アミドアミン) dendriマが、細胞内への遺伝子注入に優れた効果を示すことが報告されている [57]。ポリ(アミドアミン) dendriマは従来の鎖状高分子にくらべて細胞毒性が低く、プロトン化した条件下では、静電相互作用により核酸と安定な複合体を形成し、遺伝子を細胞内に効率よく送り込むことができる。このことを念頭に、固体表面にカチオン性 dendriマをグラフト化し、DNA を複合化させた DNA マイクロチップが開発されている [58]。また、最近 DNA ユニットを基本骨格とする dendriマが開発され、特定の DNA 塩基配列の読み取りが検討されている [59]。一方、 dendriマを治療の目的で用いた例として、表面にボロン酸誘導体を導入したポリリシン dendriマが合成されている [60]。この dendriマは、ホウ素の同位元素から放出される放射線を直接癌細胞に作用させる目的で設計されている。担体として dendriマを用いると、単位体積あたりのホウ素の濃度を上げることができる。一方、 dendriマを診断用の試薬として用いた例も報告されている [61]。例えば、ガドリニウムイオンと dendriマの複合体を MRI の助色剤として用いる試みが検討されている。大きな dendriマを用いると、体内での助色剤の拡散が抑制されるので、特定の部位を觀察するのに有効である。

9 . おわりに

以上 ,生体機能関連分野への dendritic 木の応用に関する最近の進歩を紹介したが ,このような「境界領域」への dendritic 木の応用は今後益々盛んになると考えられる。 dendritic 木の科学と技術は , 10 年前には想像すらできなかった大きな広がりを見せている。ナノメートルスケールの物質への高い関心と連動した今後の展開からは目が離せない。

参考文献

1. D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, and P. Smith, *Polym. J.*, **1985**, *17*, 117.
2. E. Buhleier, W. Wehner, and F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155.
3. G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, and V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2003.
4. これまでの代表的な総説 : (a) V. N. Narayanan, and G. R. Newkome, *Top. Curr. Chem.*, **1998**, *197*, 19. (b) A. W. Bosman, H. M. Janssen, and E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1665. (c) M. Fischer, and F. Vögtle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 885. (d) K. Inoue, *Prog. Polym. Sci.*, **2000**, *25*, 453.
5. I. Gitsov and J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3785.
6. W. Chen, D. A. Tomalia, and J. L. Thomas, *Macromolecules*, **2000**, *33*, 9169.
7. D. M. Junge and D. V. McGrath, *Chem. Commun.*, **1997**, 857.
8. D.-L. Jiang and T. Aida, *Nature*, **1997**, *388*, 6641, 454.
9. G. Unger, V. Percec, M. N. Holerca, G. Johansson, and J. A. Heck, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1258.
10. J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, and E. W. Meijer, *Science*, **1994**, *266*, 1226.
11. (a) G. Pistolis, A. Malliaris, D. Tsiourvas, and C. M. Paleos, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1440. (b) Z. Sideratou, D. Tsiourvas, and C. M. Paleos, *Langmuir*, **2000**, *16*, 1766.
12. A. Archut, G. C. Azzellini, V. Balzani, L. D. Cola, and F. Vögtle, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12187.
13. G. R. Newkome, L. A. Godínez, and C. N. Moorefield, *Chem. Commun.*, **1998**, 1821.
14. (a) B. Kenda and F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 3154. (b) D. K. Smith and F. Diederich, *Chem. Commun.*, **1998**, 2501. (c) A. Bähr, B. Felber, K. Schneider, and F. Diederich, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, *83*, 1346.
15. (a) V. J. Pugh, Q.-S. Hu, and L. Pu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3638. (b) L.-Z. Gong, Q.-S. Hu, and L. Pu, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2358.
16. M. Albrecht, R. A. Gossage, M. Lutz, A. L. Spek, and G. V. Koten, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 1431.
17. H. C. Yoon, M.-Y. Hong, and H.-S. Kim, *Langmuir*, **2001**, *17*, 1234.
18. (a) P. J. Dandliker, F. Diederich, J.-P. Gisselbrecht, A. Louati, and M. Gross, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2725. (b) P. J. Dandliker, F. Diederich, A. Zingg, J.-P. Gisselbrecht, M. Gross, A. Louati, and E. Sanford, *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 1773. (c) P. Weyermann, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, F. Diederich, and M. Gross, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3215.
19. D.-L. Jiang and T. Aida, *Chem. Commun.*, **1996**, 1523.
20. R. Sadamoto, N. Tomioka, and T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3978.
21. C. B. Gorman, B. L. Parkhurst, W. Y. Su, and K.-Y. Chen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1141.
22. M. Enomoto and T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 874.
23. (a) J. W. J. Knapen, A. W. van der Made, J. C. de Wilde, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove, and G. van Koten, *Nature*, **1994**, *372*, 659. (b) A. W. Kleij, R. A. Gossage, R. J. M. Klein Gebbink, N. Brinkmann, E. J. Reijerse, U. Kragl, M. Lutz, A. L. Spek, and G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 12112.
24. M. T. Reetz, G. Lohmer, and R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1526.
25. (a) A. Togni, R. Dorta, C. Köllner, and G. Pioda, *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 1477. (b) C. Köllner, B. Pugin, and A. Togni, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10274.
26. H. Zeng, G. R. Newkome, and C. L. Hill, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1772.
27. P. Bhyrappa, J. K. Young, J. S. Moore, and K. S. Suslick, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, *113*, 109.
28. (a) P. B. Rheiner and D. Seebach, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3221. (b) H. Sellner and D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 1918.
29. C. C. Mak and H.-F. Chow, *Macromolecules*, **1997**, *30*, 1228.
30. (a) M. R. Leduc, W. Hayes, and J. M. J. Fréchet, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **1998**, *36*, 1. (b) D. Mecerreyes, P. Dubois, R. Jérôme, J. L. Hedrick, and C. J. Hawker, *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **1999**, *37*, 1923.

31. (a) H. Beerens, F. Verpoort, and L. Verdonck, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, *151*, 279. (b) H. Beerens, F. Verpoort, and L. Verdonck, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, *159*, 197.
32. K. Aoi, K. Tsutsumiuchi, A. Yamamoto, and M. Okada, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15415.
33. R. M. Crooks, M. Zhao, L. Sun, V. Chechik, and L. K. Yeung, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, *34*, 180.
34. M. Tominaga, J. Hosogi, K. Konishi, and T. Aida, *Chem. Commun.*, **2000**, 719.
35. S. C. Zimmerman, F. Zeng, D. E. C. Reichert, and S. V. Kolotuchin, *Science*, **1996**, *271*, 1095.
36. W.-D. Jang, D.-L. Jiang, and T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3232.
37. B. Huang and J. R. Parquette, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 239.
38. (a) S. D. Hudson, H.-T. Jung, V. Percec, W.-D. Cho, G. Johansson, G. Unger, and V. S. K. Balagurusamy, *Science*, **1997**, *278*, 449. (b) V. Percec, C.-H. Ahn, G. Unger, D. J. P. Yearley, M. Möller, and S. S. Sheiko, *Nature*, **1998**, *391*, 161.
39. H. Meier and M. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 643.
40. D. J. Pesak and J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1636.
41. M. C. Coen, K. Lorenz, J. Kressler, H. Frey, and R. Mülhaupt, *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8069.
42. D. Robert, S. Elisabeth, and L. Anne-Marie, *Chem. Commun.*, **1997**, 1577.
43. B. Dardel, R. Deschenaux, M. Even, and E. Serrano, *Macromolecules*, **1999**, *32*, 5193.
44. P. Busson, H. Ihre, and A. Hult, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9070.
45. V. Balzani, S. Campagna, G. Denti, A. Juris, S. Serroni, and M. Venturi, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, *31*, 26.
46. (a) W. T. S. Huck, F. C. M. van Veggel, and D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1213. (b) W. T. S. Huck, R. Hulst, P. Timmerman, F. C. J. M. van Veggel, and D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1006. (c) W. T. S. Huck, L. J. Prins, R. H. Fokkens, N. M. M. Nibbering, F. C. J. M. van Veggel, and D. N. Reinhoudt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6240.
47. G. R. Newkome, R. Güther, C. N. Moorefield, F. Cardullo, L. Echeleyen, E. Pérez-Cordero, and H. Luftmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2023.
48. M. Kawa and J. M. J. Fréchet, *Chem. Mater.*, **1998**, *10*, 286.
49. D. J. Díaz, G. D. Storrier, S. Bernhard, K. Takada, and H. D. Abruña, *Langmuir*, **1999**, *15*, 7351.
50. M. Zhao, H. Tokuhisa, and R. M. Crooks, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2596.
51. D. C. Tully, K. Wilder, J. M. J. Fréchet, A. R. Trimble, and C. F. Quate, *Adv. Mater.*, **1999**, *11*, 314.
52. N. Tomioka, D. Takasu, T. Takahashi, and T. Aida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1531.
53. Hendrik, R. Nishiyama, D.-L. Jiang, T. Aida, and K. Kataoka, *Langmuir*, **2000**, *16*, 8182.
54. M. Enomoto, A. Kishimura, and T. Aida, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5608.
55. J. Lee, Y. Ko, S.-H. Park, K. Yamaguchi, and K. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 746.
56. M. Kawase, T. Shiomi, H. Matsui, Y. Ouji, S. Higashiyama, T. Tsutsui, and K. Yagi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **2001**, *54*, 519.
57. J. D. Eichman, A. U. Bielinska, J. F. Kukowska-Latallo, and J. R. Baker, Jr., *Pharm. Sci. Technol. Today*, **2000**, *3*, 232.
58. M. Beier and J. D. Hoheisel, *Nucleic Acids Res.*, **1999**, *27*, 1970.
59. (a) M. S. Shchepinov, I. A. Udalova, A. J. Bridgman, and E. M. Southern, *Nucleic Acids Res.*, **1997**, *25*, 4447. (b) J. Wang and M. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8281. (c) R. L. Stears, R. C. Getts, and S. R. Gullans, *Physiol Genomics*, **2000**, *3*, 93.
60. A. H. Soloway, W. Tjarls, B. A. Barnum, F.-G. Rong, R. F. Barth, I. M. Codogni, and J. G. Wilson, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1515.
61. W. Krause, N. Hackmann-Schlichter, F. K. Maier, and R. Muller, *Top. Curr. Chem.*, **2000**, *210*, 261.

執筆者紹介 張 祐銅 (じゃん うーどん) 東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻 博士課程

[ご経歴] 1997年 大韓民国国立慶北大学校高分子工学科卒。1998年 日本大使館推薦文部省国費留学生に先発、同年来日。2000年 東京大学大学院修士課程修了、同大学大学院博士後期課程進学、現在に至る。

[ご専門] 高分子化学

相田 卓三 (あいだ たくぞう) 東京大学大学院 工学系研究科 化学生命工学専攻 教授

[ご経歴] 1979年 横浜国立大学工学部卒業、1984年 東京大学工学系研究科博士課程修了、工学博士。東京大学工学部助手(1984~1989) 講師(1989~1991) 助教授(1991~1996)を経て、1996年より現職。この間、1996年より1999年まで科学技術振興事業団・さきがけ研究21「場と反応」研究員、および2000年より科学技術振興事業団・創造科学技術推進事業「相田ナノ空間プロジェクト」プロジェクトリーダーを兼任。1988年 日本化学会進歩賞、1993年 高分子学会賞、1998年 基礎錯体工学研究会賞、1999年 Wiley高分子化学賞、IBM科学賞、2000年 名古屋メダルセミナー シルバーメダル、2001年 東京テクノフォーラム ゴールドメダル受賞。

[ご専門] 高分子化学、超分子化学、生体関連化学