HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	人工イオンチャネルをめざして
Author(s)	神, 隆
Citation	電子科学研究, 4, 99-101
Issue Date	1997-02
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/24387
Type	bulletin (article)
File Information	4_P99-101.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

人工イオンチャネルをめざして

細胞機能素子研究分野　神　　隆

生体系におけるイオン輸送機構は，おもにキャリアー輸送とチャネル輸送に分類される。近年では，イオンチャネルによるイオン輸送を，人工的に構築しようとする試みが進められてきている。本研究では，膜界面におけるイオン結合部位および膜中におけるイオンフィルターとして，クラウンエーテルとカリックス[4]アレーンをそれぞれ用いた人工イオンチャネルの分子設計を行った。

1．はじめに

生体系におけるイオン輸送の機構は，おもにキャリアー輸送とチャネル輸送に分類される[1]。キャリアー輸送では，イオンが輸送担体であるキャリアー分子と膜界面で複合体を形成し，その複合体が膜中を拡散する事によってイオンが輸送される。天然にあるキャリアー分子としては，抗生物質であるモネンシン，ナイジェリシン，バリノマイシンなどの各種のポリエーテルやペプチド系の化合物が知られている。人工的なキャリアー輸送に関しては，古くからクラウンエーテルやクリプタンドなどの機能性ホスト化合物を用いた液膜系での研究が数多く行われてきている。

一方，それに比べると，人工的にチャネル輸送系を構築しようとする研究は非常に少なく，モデル化合物の合成研究が本格的に始まったのは90年代になってからである[2-7]。チャネル輸送では，キャリアー輸送と異なり，チャネル分子自体はイオンと複合体を作ることはなく，イオンはチャネル分子が形成する親水的な空孔を通過して2分子膜の反対側に輸送される。そのため，チャネル分子は2分子膜を貫通する程度の長さをもっていなければならない。分子設計上は，さらに，その中にイオン結合部位，選択部位，透過孔を配置する必要がある。

2．Na^+ イオンに選択的な人工イオンチャネル分子の設計

ここで，2分子膜で機能するチャネル分子の構造的な特徴を図1(a)に示す。まず第一に重要なのは膜を貫通する親水的空孔である。長さは30オングストローム程度で，空孔の直径は水和したイオンが通過するのに十分な大きさでなければならない。第2は，膜界面におけるイオン結合部位である。これは，水ー脂質界面に存在し，イオンを静電的な相互作用によって捕捉する部位である。第3は選択的なイオン輸送を可能とするためのイオン認識部位（フィルター）である。以上の機能は，チャネル分子において最低限求められる条件であり，生体でのチャネル輸送を考えれば，さらにゲート機構が必要となる。

本研究では，チャネル分子のモデル化合物として，膜界面におけるイオン結合部位にクラウンエーテルを，イオンフィルターとしてカリックス[4]アレーンを用いた設計を行った。図1(b)にはその構造式を示した。ここで，クラウンエーテルを膜界面におけるイオン結合部位に設定した理由は，クラウンエーテルの親水性による。カリックス[4]アレーンもイオン結合能を持っているが，カリックス[4]アレーンでは疎水性が高いため，水ー脂質界面に局在できない。そのため，膜中でのイオンフィルターとしてカリックス[4]アレーンを配置した。また，カリックス[4]アレーンは，チャネル分子全体を膜の中へ導入するための疎水性アンカーとしても用いている。

カリックス[4]アレーンのエステル誘導体はナトリウムイオンに選択的なイオノフォアーであり，図2には，2分子膜中でのイオン選択性[8]を透過率を指標にして示してある。Na^+/K^+選択性は約20倍あり，カ

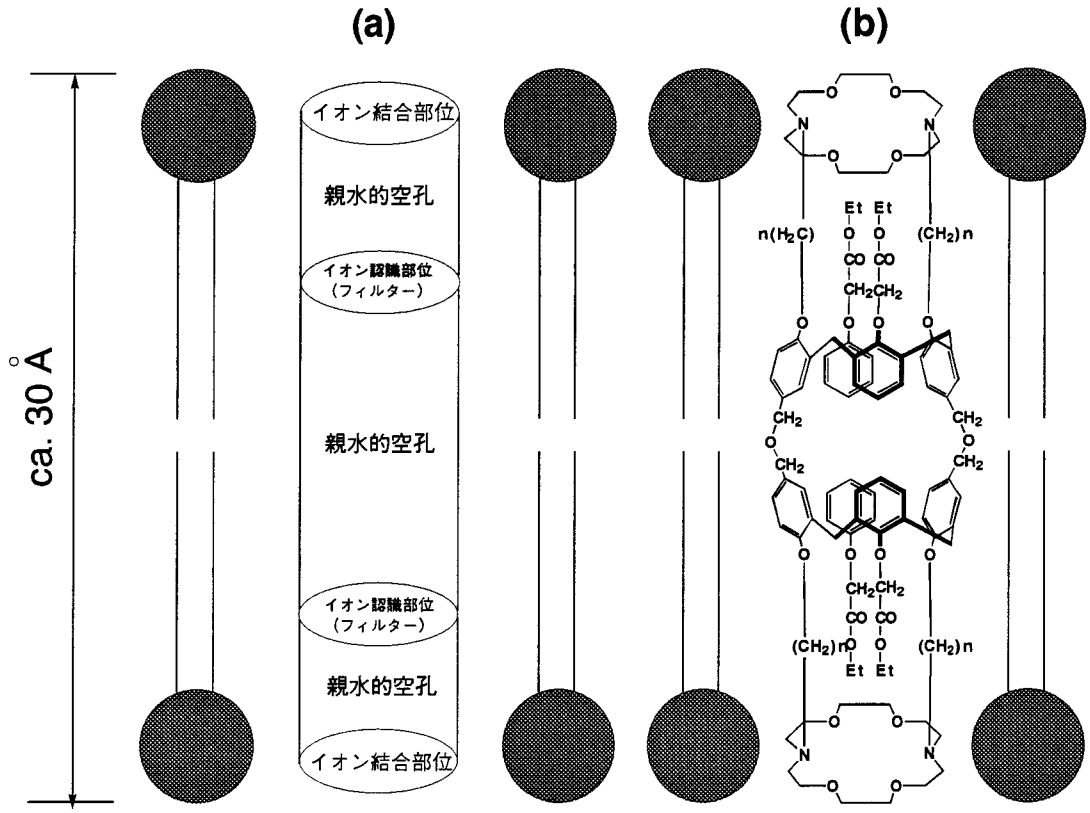

図1　人工イオンチャネルの分子設計

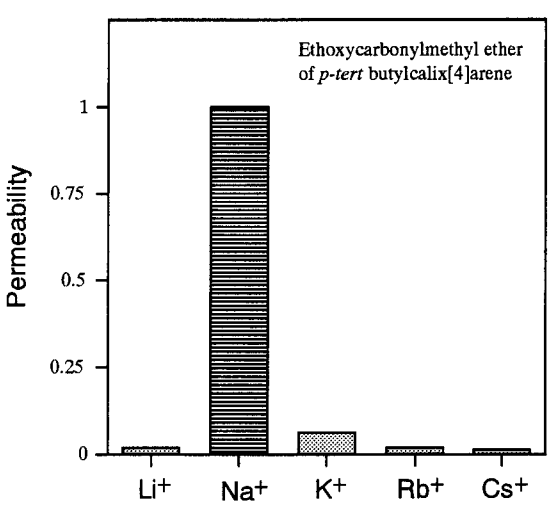

図2　カリックス[4]アレーン誘導体を含む大豆レシチン2分子膜におけるイオンの透過率[8]

リックス[4]アレーンはナトリウムイオンのフィルターとして十分な選択性をもっているといえる。

3．人工イオンチャネル分子の合成法

合成は，アザクラウンエーテルとカリックス[4]アレーンを出発物質として4段階で目的物質を得るよう組み立てた。図3には合成スキームを示した。目的物質の分子長（末端クラウンエーテル間の距離）はCPKモデルによると約30オングストロームとなる。ただし，分子長は反応の第1ステップで用いるジブロモアルキルの鎖長を変えることにより可変できる。

4．おわりに

生体におけるチャネル蛋白を模倣した人工イオンチャネルの合成は，化学者の興味をそそる非常に魅力的なテーマである。人工イオンチャネルの合成をめざす研究が世界の数グループにより進められているが，現在までのところ，1分子で機能を発揮するような人工イオンチャネルが実現できたという確定的な結果は

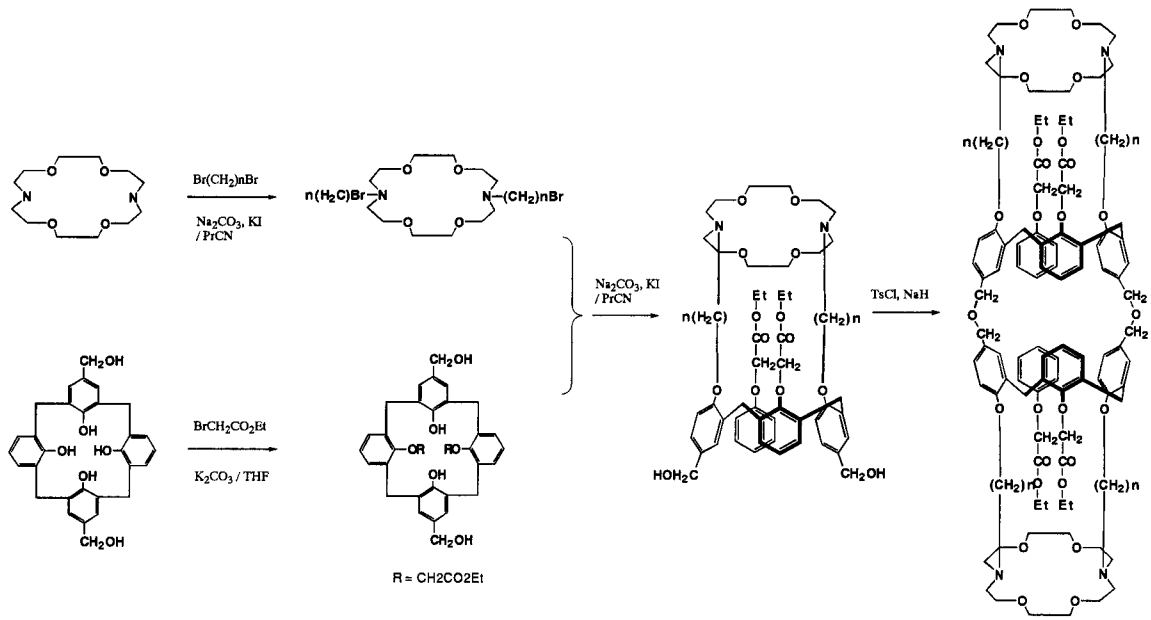

図3　人工イオンチャネルの合成スキーム

まだ得られていない。今後，チャネル蛋白の機能を人工的な系で再構築するため，人工イオンチャネルの合成研究がますます進展するものと予想される。

【参考文献】

[1] J. E. Hall, Membrane Transport, Elsvier, New York, 1981, p.107.

[2] F. M. Menger, D. S. Davis, R. A. Persichetti, J. -J. Lee, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 2451-2452.

[3] Y. Kobuke, K. Ueda, M. Sokabe, J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 7618-7722.

[4] M. J. Pregel, L. Jullien, J. -M. Lehn, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1992, 31, 1637-1640.

[5] T. M. Fyles, T. D. James, T. C. Kaye, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 12315-12321.

[6] M. R. Ghadiri, M. R. Granja, L. K. Buehler, Nature, 1994, 369, 301-304.

[7] O. Murillo, S. Watanabe, A. Nakano, G. W. Gokel, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7665.

[8] T. Jin, M. Kinjo, T. Koyama, Y. Kobayashi, and H. Hirata, Langmuir, 1996, 12, 2684-2689.