



2026 年 6 月 12 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## 変わり身可能な芳香族アミドフォルダマーの創成 —分子の長さで環境で環状・らせん・立方体状の3次元構造を制御—

慶應義塾大学薬学部の熊谷直哉教授らの研究グループは、アニリド「A」とキノリン「Q」を組み合わせた新しい折りたたみ分子、「芳香族オリゴアミドフォルダマー」を設計・合成し、分子の長さや環境に応じた多様な三次元構造を実現できることを明らかにしました。

人工分子の創成において、タンパク質が規則正しい折りたたみによって機能を発揮するように、人工のオリゴマー分子が一定の規則に沿って折りたたまれる「フォルダマー」が注目されています。本研究では、キノリンの8位に平面性と方向を制御可能な水素結合を呈するアミド結合を導入することで、従来とは異なる折りたたみパターンを可能にしました。A/Qを環状に連結させた分子では、環状分子全体のサイズに応じて対称構造、部分らせん構造、内部空間をもつ立方体状構造が現れ、特に六量体 A6Q6 は、溶液中で環境因子に応じた二つの構造状態を行き来する「変わり身可能」な性質を示しました。さらに、A/Qを鎖状に連結させた分子は安定ならせん構造を形成し、高度に制御された小さな内部空間をつくることがわかりました。

本成果は、分子認識やホスト-ゲスト化学（※1）、機能性分子材料の設計につながる、プレプログラム可能な構造状態の明確化と状況に応じた構造変化を実現する人工分子骨格を提示するものです。本研究成果は、2026年5月29日（米国東部時間）に国際学術誌『JACS Au』オンライン版に掲載されました。

### 1. 本研究のポイント

- アニリド「A」とキノリン「Q」を交互に組み込んだ新しい芳香族オリゴアミドフォルダマーを設計・合成した。
- 環状分子 A(n)Q(n) (n = 2-6) は、環の大きさに応じて対称構造、非対称構造、部分らせん構造へと折りたたまれた。
- 六量体 A6Q6 において、溶液中で環境因子に応じた2つの構造状態を明確化し、核磁気共鳴（NMR）解析とX線結晶構造解析で部分らせん型と  $S_6$  対称の立方体間隙構造の両方を証明した。
- 鎖状分子  $\text{NH}_2\text{-A}(n)\text{Q}(n)\text{-CO}_2\text{H}$  (n = 3-6) は、固体中だけでなく溶液中でもコンパクトならせん構造を保つことが示された。
- 内部空間の大きさや形を制御できる人工分子として、分子認識、包接、機能性材料への展開が期待される。

# アニリド/キノリン(A/Q)ハイブリッド型フォルダマー

分子の長さ・環状/鎖状の違い・環境により、折りたたみ構造を選べる人工分子

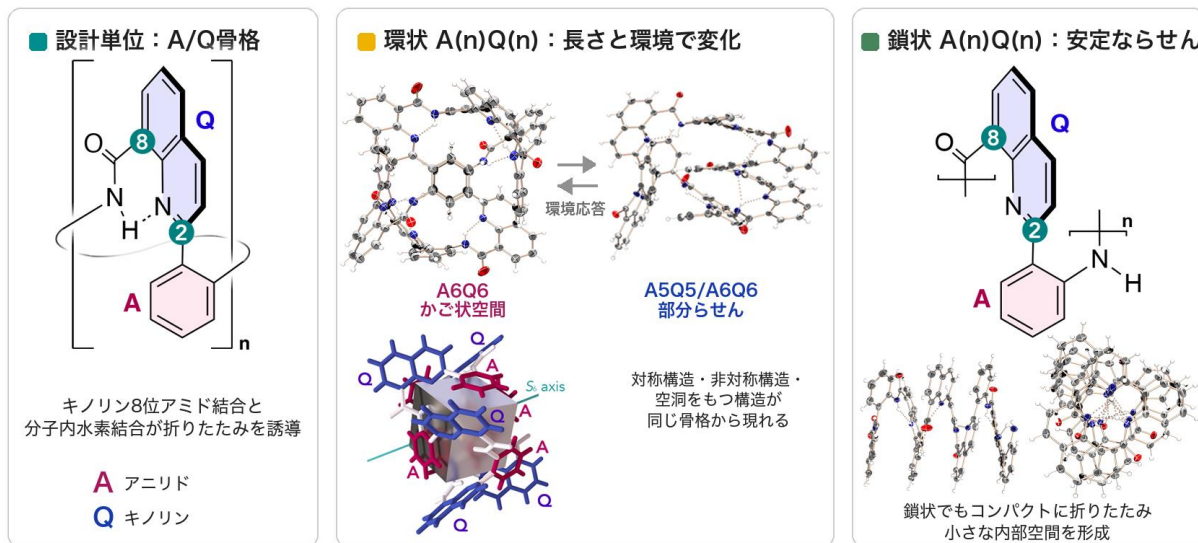


図 1. 本研究で開発したアニリド/キノリンハイブリッド型フォルダマーの概念図。分子の長さや環状・鎖状の違いにより、多様な三次元構造へ折りたたまれる。

## 2. 研究の背景

生命を支えるタンパク質は、単なるひも状の分子ではなく、らせんやシート、さらに高次の立体構造へ折りたたまれることで機能を発揮します。この「折りたたみ」を人工分子で実現しようとする研究分野がフォルダマー化学です。フォルダマー（※2）は、分子認識、イオン輸送、触媒、発光材料、生体分子の機能制御など、幅広い応用が期待されています。

なかでも芳香族オリゴアミド（※3）は、剛直で平面性の高い芳香環をアミド結合で連結した分子であり、比較的安定で、設計通りに折りたたませやすい利点があります。一方で、従来の多くの芳香族オリゴアミドでは、アミド結合の位置や水素結合の向きが似通っており、取り得る折りたたみ構造には制約がありました。

本研究グループは、含窒素芳香環であるキノリンに着目し、キノリンの8位でアミド結合を形成する新しい設計を採用しました。この骨格では、キノリン窒素に由来する従来とは異なる六員環型の分子内水素結合が働くため、分子の長さや連結様式に応じて、これまで到達しにくかった三次元構造を引き出せると考えました。

## 3. 研究の内容・成果

### ・同じ基本単位から、長さの異なる環状分子を合成できる

本研究では、アニリド「A」（※4）とキノリン「Q」（※5）からなる基本単位を用い、環状分子 A(n)Q(n) (n = 2-6) を合成しました。A2Q2、A4Q4、A5Q5、A6Q6 は一段階の環化反応、または段階的な鎖伸長と分子内アミド化を組み合わせることで効率的に合成できました。得られた分子は、核磁気共鳴 (NMR) 解析および単結晶 X 線構造解析により、分子の長さに応じて異なる立体構造をとることが確認されました。

具体的には、A2Q2 と A4Q4 は高い対称性をもつ環状構造をとる一方、奇数長の A3Q3 と A5Q5 は非対称構造を示しました。特に A5Q5 は、環状分子でありながら部分的ならせん構造を形成しており、分子の長さが折りたたみ様式を大きく左右することがわかりました。

### ・六量体 A6Q6 は、二つの構造状態を行き来する挙動を示す

六量体 A6Q6 は、本研究の中でも特に特徴的な挙動を示しました。重クロロホルム中、25 °Cでの NMR および拡散係数解析では、対称性の高い構造と非対称構造の 2 つの分子種が溶液中に共存していることが明らか

になりました。また、温度を下げると対称構造の割合が増加し、構造平衡が温度に応答することが示されました。

結晶化条件を変えると、A6Q6 は二種類の結晶として単離されました。一方は、約 2.5 巻きの部分らせんを含む非対称構造です。もう一方は、 $S_6$  対称性を有するかご状の構造で、分子内部に疎水性の立方体空間を備えていました。この二つの構造の違いは、アミド結合の *cis/trans* 異性化ではなく、アニリド単位とキノリン単位の相対的な向きの違いに由来することもわかりました。

#### ・鎖状分子も安定ならせん構造を形成する

環状分子で確認した部分らせん構造は、この骨格そのものがらせんへ折りたたまれやすい性質をもつことを示唆します。そこで研究グループは、末端にアミノ基とカルボキシ基をもつ鎖状分子  $\text{NH}_2\text{-A}(n)\text{Q}(n)\text{-CO}_2\text{H}$  ( $n = 3\text{-}6$ ) も合成しました。単結晶 X 線構造解析 (※6) の結果、3 量体、4 量体、5 量体はいずれもよく整ったらせん構造を形成することが明らかになりました。

さらに、NMR (※7)、重水素交換実験、核オーバーハウザー効果 (NOE) 解析により、これらの鎖状分子が溶液中でもコンパクトに折りたたまれた構造を保つことが示されました。らせん内部には、12 員環程度の大きさに相当する小さな空間が形成されており、特定のイオンを選別するための足場として利用できる可能性があります。

#### 4. 今後の展開

本研究は、芳香族オリゴアミドフォルダマーにおいて、分子の長さ、環状・鎖状の違い、温度や溶媒といった条件により、三次元構造を大きく変化させられることを示しました。これは、人工分子を単に「決まった形」に固定するだけでなく、状況に応じて複数の形を選択可能とする分子設計につながります。

A6Q6 が示した立方体状の内部空間や、鎖状分子が形成する小さならせん空間は、特定の分子を取り込むホスト分子、分子認識材料、イオンや小分子の輸送・分離、さらには外部刺激に応答する機能性材料の開発へと展開できる可能性があります。今後、内部空間の大きさや化学的性質を精密に調整することで、標的分子を選択的に認識する新しい人工分子プラットフォームへの発展が期待されます。

#### 5. 論文情報

(タイトル) Quinoline-Directed Folding in Anilide-Quinoline Hybrids: Length-Controlled Three-Dimensional Conformational Diversity

(著者名) Wei Xu, Ayami Takeda, and Naoya Kumagai\* (\*責任著者)

(雑誌) JACS Au

(DOI) 10.1021/jacsau.6c00556

本研究は、下記の支援を受けて行われました。

- ・ 科学研究費助成事業 挑戦的研究 (萌芽) JP22K19037
- ・ 科学研究費助成事業 基盤研究 (B) JP23H01952
- ・ 科学研究費助成事業 学術変革領域研究 (B) JP23H03809
- ・ 三菱財団、向科学技術振興財団

本研究の単結晶 X 線構造解析は微生物化学研究所の木村智之博士、計算化学解析では自然科学研究機構岡崎共通研究施設 計算科学研究センターの計算資源の協力を受けました。

## <用語説明>

- ※1 **ホスト-ゲスト化学**：空間をもつ分子（ホスト）が、別の分子やイオン（ゲスト）を内部や表面に取り込む現象を扱う化学分野。
- ※2 **フォルダマー**：分子内相互作用によって、タンパク質のように一定の立体構造へ折りたたまれる人工分子または人工高分子の総称。
- ※3 **芳香族オリゴアミド**：芳香環をアミド結合で連結した比較的短い分子。剛直な芳香環と水素結合により、安定な折りたたみ構造を形成しやすい。
- ※4 **アニリド**：アニリンのアミノ基（-NH<sub>2</sub>）にある水素原子がアシル基で置換されたアミド化合物の総称。一般的に水に溶けにくい結晶性の化合物で、分子構造に適度な剛直性を賦与する。
- ※5 **キノリン**：炭素 9 原子と窒素 1 原子からなる二環性の含窒素芳香環。医薬品や機能性分子の構成要素としても広く用いられる。
- ※6 **単結晶 X 線構造解析**：単結晶に X 線を照射し、得られる回折パターンから原子の三次元配置を決定する手法。
- ※7 **NMR**：核磁気共鳴法。強い磁場中で原子核の応答を観測し、分子の構造、運動性、相互作用を溶液中で解析できる分光法。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

---

### ◆研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学薬学部 分子創成化学講座

教授 熊谷 直哉（くまがい なおや）

TEL：03-5400-2694

E-mail：kumagai-ny@keio.jp

### ◆本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾広報室（担当：寺西）

TEL：03-5427-1541 FAX：03-5441-7640

Email：m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>