Press Release

2025 年 5 月 2 日
東京科学大学
東京大学
自然科学研究機構 分子科学研究所
お茶の水女子大学
科学技術振興機構（JST）

正十二面体リンクの球殻分子構造の構築に成功

－ウイルスキャプシド状分子の化学合成に期待－

【ポイント】

○短いペプチドと金属イオンを溶液中で自己組織化させ、60 回の絡まり交点数を持つ球殻分子構造を構築

○自己組織化現象に働く「絡まり」と「多面体」の両幾何学に基づいた構造予測と分子合成を実現

○人工ウイルスキャプシドや新たな機能性ペプチドの開発につながる可能性

【概要】

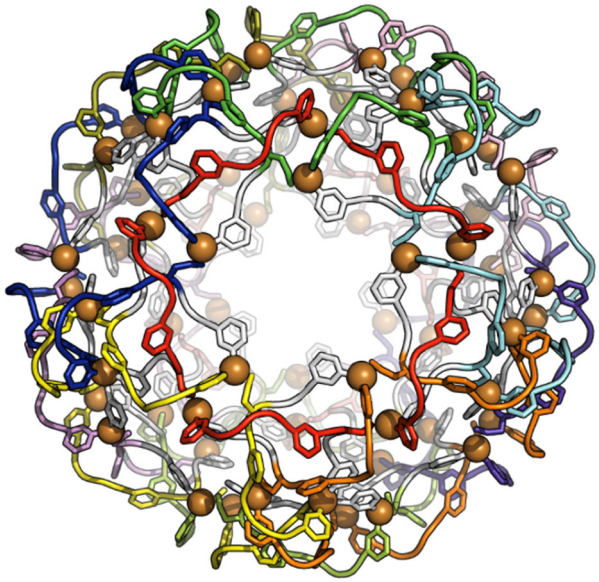
東京科学大学（Science Tokyo）総合研究院 化学生命科学研究所の澤田知久准教授と東京大学の藤田誠卓越教授（兼 分子科学研究所 卓越教授）、お茶の水女子大学の下川航也教授らの研究チームは、**ペプチド**（用語 1）を金属イオンと**自己組織化**（用語 2）させることによって、**正十二面体リンク**（用語 3）の幾何構造を持つ球殻分子構造の構築に初めて成功しました。

ウイルスキャプシド（用語 4）などに見られる球殻分子構造は、分子を内包し運搬できる機能をもちます。本研究グループは、幾何学に基づく構造予測と化学合成により、その人工構築を目指してきました。これまでに、短いペプチドが金属イオンとの自己組織化によって絡まり合いながら多面体状に集合する性質を発見し、正四面体リンクや立方体リンクの分子構造の構築に成功しています。しかし、さらに高度な正十二面体リンクの構築は未達成でした。

今回の研究では新たに、ペプチド配列に**配位性側鎖**（用語 5）を 1 つ導入することで、正十二面体リンクの構築に成功しました。**X 線結晶構造解析**（用語 6）によって、その構造は外径 6.3 ナノメートルの巨大球殻分子構造であり、60 の**交点数**（用語 7）を持つ複雑な絡まりに基づくことを明らかにしました。さらに、球殻構造を構成する 60 個の金属イオンの配置は**切頂二十面体**（用語 8）であり、ウイルスキャプシドに見られる**ゴールドバーグ多面体**（用語 9）の特徴も併せ持つことが分かりました。このような「絡まり方」と「多面体」という 2 つの幾何学的要素に基づいた構造予測により、

さまざまなウイルスキャプシド状構造の人工構築が可能になると期待できます。

本研究は、東京科学大学の澤田知久准教授、東京大学の藤田誠卓越教授（兼 分子科学研究所 卓越教授）、猪俣祐貴大学院生（当時、東京大学博士課程学生）、小熊蒼汰大学院生（当時、東京大学博士課程学生）、佐柄直大学院生（当時、東京科学大修士課程学生）、お茶の水女子大学の下川航也教授らによって行われ、「*Chem*」（*Cell* 姉妹誌）のオンライン版（現地時間 5 月 1 日付け、オープンアクセス）に掲載されました。



構築に成功した正十二面体リンクの球殻分子構造

●背景

球状ウイルスキャプシドやタンパク質集合体に見られる球殻分子構造は、外部の環境から隔離されたナノサイズの空間を内部に持つことから、小分子の運搬や貯蔵、反応などの重要な機能が発現することが知られています。これまで、天然のウイルスキャプシドや生物の作り出すタンパク質を人工改変することによって、球殻構造へ集合させた例は存在しますが、化学合成によってペプチドからなる球殻分子構造を一から精密に構築することは困難でした。その理由は、安定な立体構造を持つタンパク質と異なり、構造が定まらない柔軟な短いペプチドは無秩序に会合しやすいためです。

研究チームはこれまでに、**ペプチド配位子**（用語 10）が金属イオンと結合して自己組織化する際に、多重に絡まり合う性質があることを見いだし、秩序ある構造の正四面体リンクや立方体リンクの精密構築に成功してきました（図 1A、B）。さらに高度な正十二面体リンク（図 1C）は、立方体リンクよりも球形に近づくため、ウイルスキャプシドのような球殻分子構造になると考えられますが、その絡まりの複雑さのために設計指針がなく、構築が困難でした。

正十二面体リンクの精密構築方法を開発できれば、巨大な球殻分子構造の人工ウイルスキャプシド構造を自在に化学合成できるようになり、さまざまな機能性分子材料の創製に応用できると考えられます。また、それは 60 の交点数を持つ前例のない複雑な絡まりを精密化学合成することを意味し、合成学における挑戦的な到達目標となっていました。

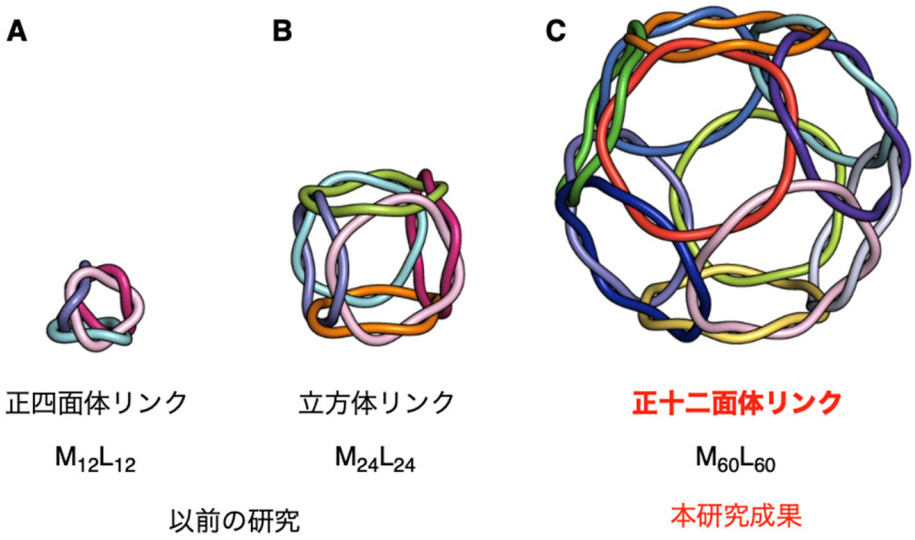


図 1　ペプチド配位子と金属イオンの自己組織化で得られる多面体リンク系列
（A：四面体リンク $M_{12}L_{12}$、B：立方体リンク $M_{24}L_{24}$、C：十二面体リンク $M_{60}L_{60}$）

●研究成果

本研究では、ペプチド配列に配位性側鎖を新たに導入することを検討しました。以前の研究では、5 残基からなるペプチド P-P-X-A-P 配列（P：プロリン、X：人工アミノ酸、A：アラニン）を溶液中で銀イオンと混合すると、立方体リンクの集合構造 $M_{24}L_{24}$（M：金属イオン、L：ペプチド配位子）が得られることを明らかにしました（図 2A）。この場合には、ペプチド配列の両末端に金属イオンと結合する部位を導入した、**二官能性**（用語 11）のペプチド配位子となっており、**二配位**（用語 12）の銀イオンと結合することで、銀―ペプチド―銀―ペプチド―……と交互に連なり、リング構造になります。そのリングが 6 つ、立方体状に自発的に絡まり合うことで立方体リンク $M_{24}L_{24}$ が形成されました。一方で今回は、ペプチド配列中の A を金属配位性の残基（Pra：プロパルギルグリシン）へ置き換えて三官能性のペプチド配位子とし、用いる金属イオンを銀イオンから三配位の銅(I)イオンに変更しました（図 2B）。この設計変更によって、ペプチド鎖同士の絡まり方が大きく変化した結果、正十二面体リンクの集合構造 $M_{60}L_{60}$ が得られることが明らかになりました。

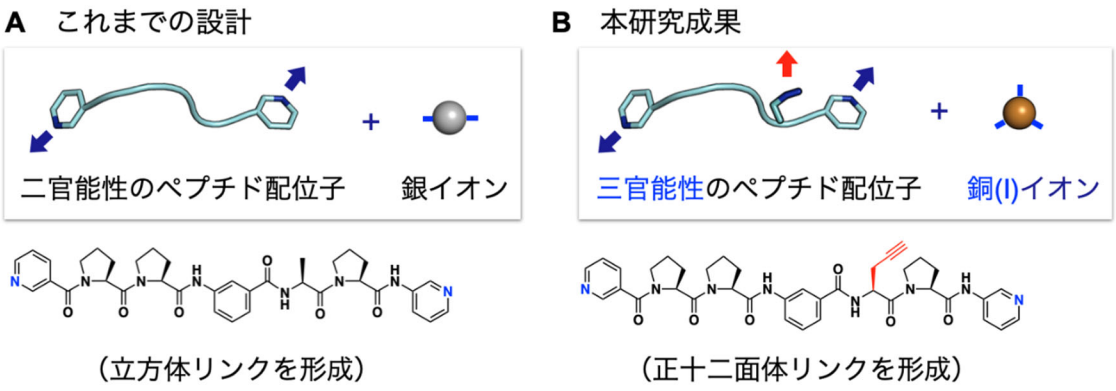


図 2　分子設計
（A：以前の設計、B：今回の設計）

こうした分子設計に基づいて、実際に P-P-X-Pra-P 配列のペプチドと銅(I)イオンを溶液中で混合し、自己組織化によってこの溶液から得られた単結晶を X 線結晶構造解析により調べたところ、外径 6.3 ナノメートルの球殻構造が原子分解能で観測されました（図 3A、B）。その構造は、60 個の銅(I)イオンと 60 個のペプチド配位子の計 120 個の成分からなる精密な集合体 $M_{60}L_{60}$ であることが分かりました。その構造において、銅(I)イオンを起点としてそこに結合したペプチド配位子の N 末端を経て Pra 残基に結合した銅(I)イオンへたどっていくと、五角形のリング構造が浮かび上がります（図 4A）。構造中にはそのようなリングが 12 個存在し、互いに絡まり合って十二面体リンクの幾何構造となっています。60 の交点数を持つこの多面体絡まりは、以前の研究で得られた四面体リンクや立方体リンクから存在を予測し、到達目標としていたものでした。得られた集合体 $M_{60}L_{60}$ では、この多重の絡まりによって骨格に堅牢（けんろう）性が備わり、内部に 4 ナノメートル径の巨大なナノ空間が形成していることも分かりました（図 3C）。

またこの X 線結晶構造解析では、この $M_{60}L_{60}$ 構造が別の幾何構造としての特徴を併せ持つことも見いだしました。この構造において、ペプチド配位子の N 末端から C 末端へ主鎖をたどっていくと、**三つ葉結び目**（用語 13）が単位構造として浮かび上がり、これが 20 個集合し、切頂二十面体となっています（図 4B）。20 枚ある六角形の面はこの三つ葉結び目構造であり、12 枚ある五角形の面は空洞となっています。これは、六角形と五角形の面を張り合わせてできるゴールドバーグ多面体の一種であり、天然のウイルスキャプシドに見られる幾何学的特徴です。六角形と五角形の面の張り合わせ方の違いによって、多面体の拡張が可能であり、本系はさらに大きな球殻分子構造が将来的に構築可能であることを示唆しています。

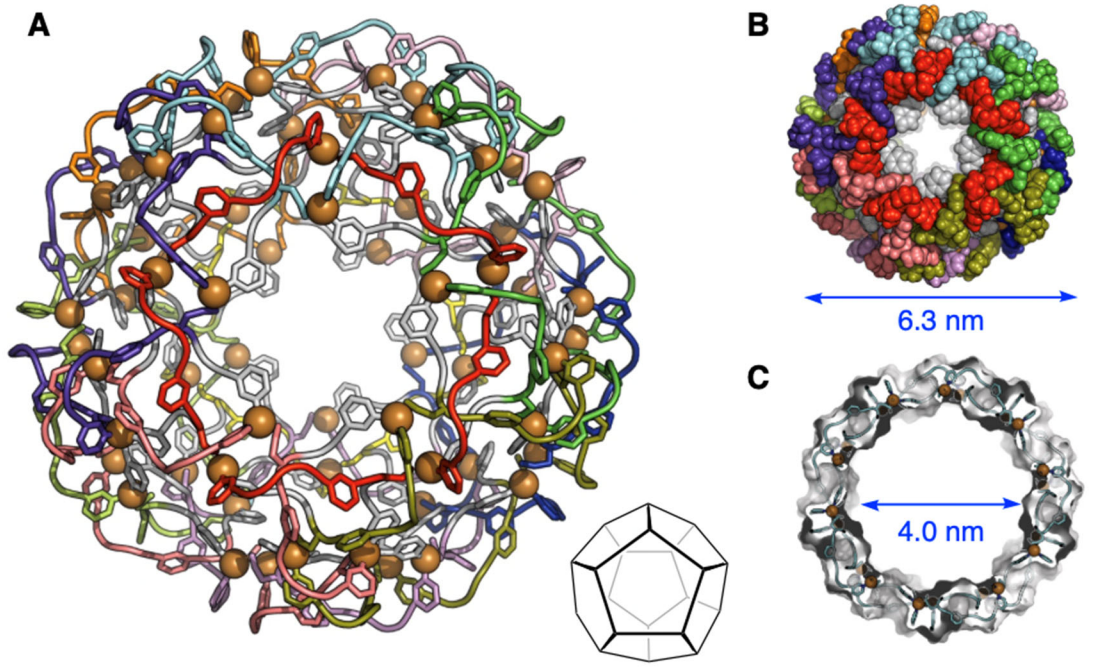


図 3　$M_{60}L_{60}$ の結晶構造
（A：針金/ループによる表示、B：実体積表示、C：断面図）

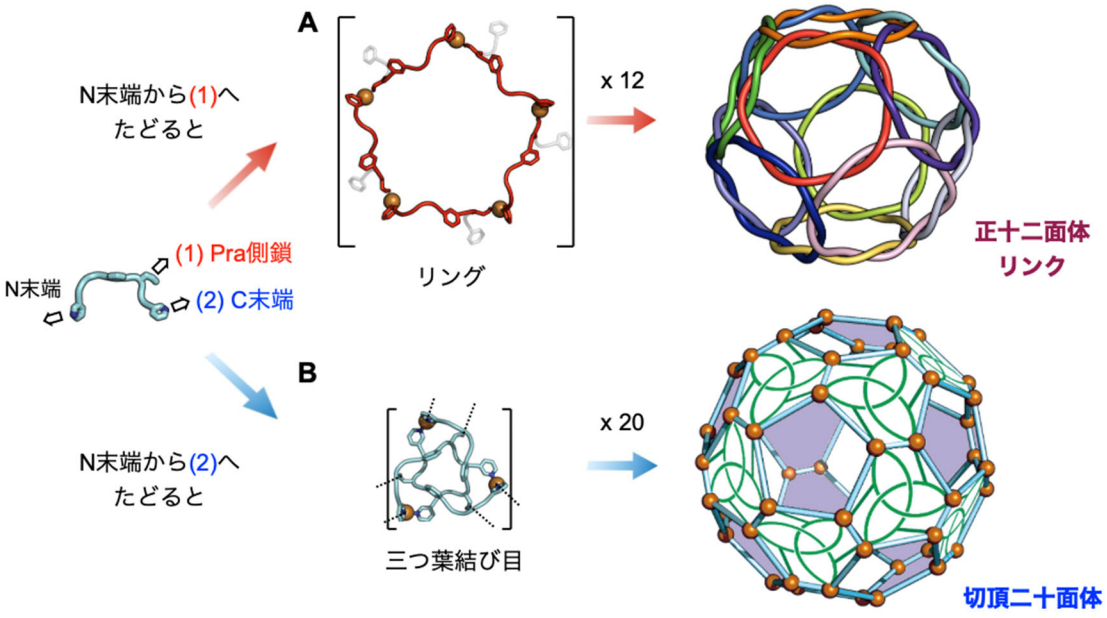


図 4　$M_{60}L_{60}$ の二種類の幾何学的特徴
（A：正十二面体リンク、B：切頂二十面体）

本研究ではさらに、自己組織化を行った溶液を分析することにより、$M_{60}L_{60}$ 構造が単一の生成物であることも明らかにしました。ペプチド配位子と銅(I)イオンの 1:1 混合溶液に対して **SAXS 測定**（用語 14）を行ったところ、直径約 6.7 ナノメートルの粒子の存在が確認され、これは上述の結晶構造解析で確認された球殻構造の直径と良い一致を示しました（図 5A）。また **NMR 測定**（用語 15）でも、同じ溶液から高対称性構造を示す信号が検出され、$M_{60}L_{60}$ 構造だけが生成したことを確認しました（図 5B）。一般に、銅(I)イオンからなる金属タンパク質や錯体は容易に空気酸化されて変性・分解することが知られていますが、$M_{60}L_{60}$ 構造は大気下で十分に安定であり、別の構造への変化は見られませんでした。これは、Pra 残基と銅(I)イオンの結合によって特異的に安定化されているためと考えられます。

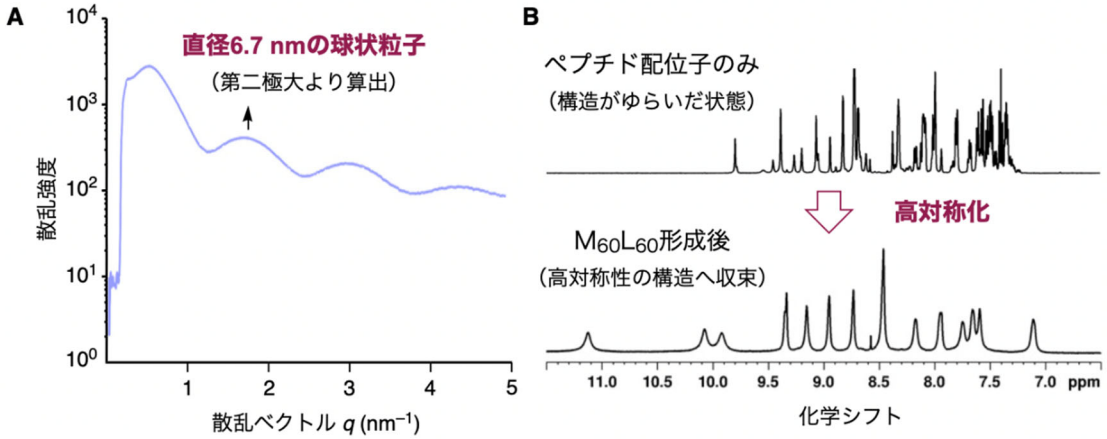


図 5　溶液中における $M_{60}L_{60}$ 球殻構造の構造解析
（A：SAXS 測定、B：NMR 測定）

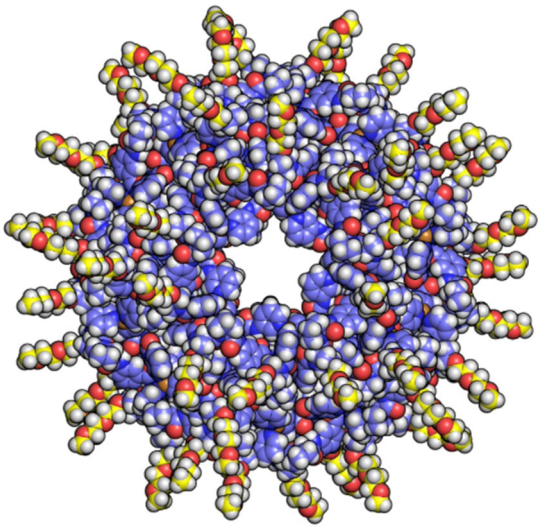


図 6　外面化学修飾した $M_{60}L_{60}$ 構造
（紫色：$M_{60}L_{60}$ 骨格、黄色：60 本の DEG 基）

このようにして生成された $M_{60}L_{60}$ 構造は、化学修飾が可能であることも実証しました。ジエチレングリコール基（DEG 基）をあらかじめ導入したペプチド配位子を、銅(I)イオンと混合することで、$M_{60}L_{60}$ 構造の外表面に 60 本の DEG 基を精密修飾できることを確認しました（図 6)。これにより、各種有機溶媒への溶解性の向上が確認されるとともに、今後さまざまな官能基修飾が可能であることも示しています。

●社会的インパクト

わずか 5 残基のペプチド配列と金属イオンを混ぜ合わせるだけで、6 ナノメートルを超える巨大な球殻分子構造が精密構築できるという事実は、生体高分子が作り出す緻密なナノ構造を高効率に人工合成できることを示しています。得られた中空構造は、高分子やナノマテリアルといった巨大分子の内包や運搬、反応場としての利用が期待されます。また本研究成果は、分子の自己組織化において、分子鎖の絡まり方と多面体という２つの幾何学に基づく構造予測や解析の重要性を示しています。

●今後の展開

本研究成果により、幾何学的な考察と実験的な試行錯誤を双方向で実施することで、絡まりを持つ多面体構造を拡張できることが分かりました。今回正十二面体リンクを得たことで、多面体絡まりの系列における最終到達目標を達成したと当初は考えられました。しかし、構造を多面体として捉え直すと最小のゴールドバーグ多面体に相当することから、さらに大きな球殻構造への拡張が可能です。今後は、より巨大で、より大きい交点数を持つ球殻分子構造の精密構築を進め、生体系で見られるウイルスキャプシドと遜色ない巨大球殻構造の構築を目指していきます。また、得られた $M_{60}L_{60}$ 球殻構造をプラットフォームとして、さまざまな官能基修飾による機能化や内部空間への分子の内包や運搬への利用も進めたいと考えています。

●付記

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 さきがけ（課題番号：JPMJPR20A7)、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（課題番号：JP19H05461、JP24K01465）などの支援により実施されました。

【用語説明】

（1） **ペプチド**：複数のアミノ酸が鎖状につながった化合物であり、タンパク質の構成要素である。天然では 20 種類あるアミノ酸の配列にしたがって、さまざまな立体構造をとる。

(2) **自己組織化**：分子が自発的に集合し、秩序を持った構造を形成する現象。自己集合とも呼ばれる。その際の分子同士の相互作用にはさまざまなタイプがあるが、特に金属イオンが持つ結合（配位結合）を利用すると、結合の数や方向性が明確に定まるために、精密な秩序構造が得られやすい。

(3) **正十二面体リンク**：12 個の環状のヒモが互いに絡まり合って、正十二面体の形状を形成した幾何構造。ここでのリンク（link）とは、環状のヒモ同士の絡まりのことを指す。数学の位相幾何学の結び目理論により、膨大な種類が存在するリンクの分類や特徴付けが進められている。その中で、複数の環状のヒモが正多面体の形状に絡まり合うものが、多面体リンクと呼ばれる。

(4) **ウイルスキャプシド**：ウイルスゲノムを包み込むタンパク質の殻であり、ウイルスを構成する基本的な構造単位。タンパク質の集合体であり、多面体の構造であることが多い。

(5) **配位性側鎖**：ペプチドにおいて、各アミノ酸の直線的な連なりを主鎖と呼び、分岐した部分を側鎖と呼ぶ。側鎖の種類はさまざまなものがあり、金属イオンと結合するものを配位性側鎖と呼ぶ。

(6) **X 線結晶構造解析**：分子構造を高精度で明らかにする分析手法である。分子が規則的に並んだ結晶に対して、X 線を照射したときに生じる膨大な数の回折点を測定し、結晶中の分子構造を明らかにする手法。

(7) **交点数**：数学の位相幾何学の結び目理論において、環状のヒモ同士の絡まり方を調べる際に用いられる量。絡まったヒモを、平面に投影した際に現れる交点の数のこと。ヒモを自由に動かすことで投影図の交点の数は変化しうるが、そのうちの最小の交点の数を指す。交点数が大きいほど、複雑に絡まり合っている。

(8) **切頂二十面体**：正二十面体の頂点を切り落とした多面体で、例としてサッカーボールやフラーレン（炭素原子のみで構成される球状の化合物）が挙げられる。12 個の正五角形と 20 個の正六角形が規則的に配置されている。

(9) **ゴールドバーグ多面体**：複数の多角形を規則配置して得られる多面体群。特に五角形と六角形の組み合わせは、球状ウイルスやフラーレンに見られる。

(10) **ペプチド配位子**：金属イオンに結合する部位を持つペプチド性の有機分子のこと。

(11) **二官能性**： 金属イオンに結合する部位が 2 つあることを指す。後述の三官能性は、3 つあることを指す。

(12) **二配位**：金属中心から 2 つの配位結合を形成する性質。後述の三配位は、3 つの配位結合を形成する性質を指す。

(13) **三つ葉結び目**：１つの環状のヒモから構成され、ほどくことができないものを結び目といい、その中で最も単純なもの。

（14） **SAXS 測定**：小角 X 線散乱測定とも呼ばれ、試料に X 線を照射して散乱した X 線の強度を測定することで、ナノメートルスケールの物質の形状や大きさを評価する分析手法。

（15） **NMR 測定**：核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance）現象を利用した、分子構造解析法。強い静磁場中に置かれたときに、原子核は固有の周波数の電磁波と相互作用する。分子を構成している各原子核は、それぞれ置かれた環境に応じて、少しずつ周波数が異なることから、分子構造や分子間相互作用、分子の運動状態を解析できる。

【論文情報】

掲載誌：*Chem*
論文タイトル：An $M_{60}L_{60}$ metal–peptide capsid with a 60-crossing woven network
著者：Yuuki Inomata, Sota Oguma, Nao Sagara, Ami Nishijima, Yuta Saburomaru, Satoshi Yoshida, Takashi Kajitani, Koya Shimokawa, Sota Sato, Michito Yoshizawa, Makoto Fujita,* and Tomohisa Sawada*
DOI：10.1016/j.chempr.2025.102555

【研究者プロフィール】

澤田 知久（サワダ トモヒサ） Tomohisa SAWADA
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　准教授
研究分野：超分子化学

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）
東京科学大学 総合研究院 化学生命科学研究所　准教授
澤田 知久
Email: sawada.t.ak@m.titech.ac.jp
TEL: 045-924-5230

藤田 誠（フジタ マコト） Makoto FUJITA
東京大学 国際高等研究所 東京カレッジ　卓越教授
（兼：自然科学研究機構 分子科学研究所　卓越教授）
Email: mfujita@appchem.t.u-tokyo.ac.jp
TEL: 04-7131-0801

（報道取材申し込み先）
東京科学大学 総務企画部 広報課
申し込みフォーム：https://forms.office.com/r/F3shqsN7zY
Email: media@ml.tmd.ac.jp
TEL: 03-5734-2975　FAX: 03-5734-3661

自然科学研究機構 分子科学研究所 研究力強化戦略室 広報担当
Email: press@ims.ac.jp
TEL: 0564-55-7209

お茶の水女子大学 広報・ダイバーシティ推進課
Email: info@cc.ocha.ac.jp
TEL: 03-5978-5105

科学技術振興機構 広報課
Email: jstkoho@jst.go.jp
TEL: 03-5214-8404　FAX: 03-5214-8432

（JST 事業に関すること）
科学技術振興機構 戦略研究推進部 グリーンイノベーショングループ
安藤 裕輔（アンドウ ユウスケ）
E-mail：presto@jst.go.jp
TEL: 03-3512-3526　FAX: 03-3222-2066