

# Accounts of Materials & Surface Research

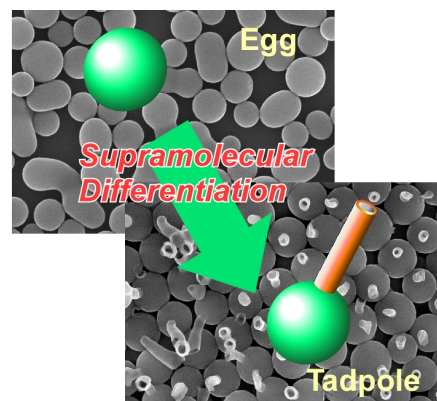
## Supramolecular Polymorphism, Differentiation, and Transformation: Supramolecular Systems with Living-Creature-Like Shape-Shifts

Lok Kumar Shrestha<sup>a</sup> and Katsuhiko Ariga<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> WPI Research Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA), National Institute for Materials Science (NIMS), 1-1 Namiki, Tsukuba, Ibaraki 305-0044, Japan

<sup>b</sup> Department of Advanced Materials Science, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, 5-1-5 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8561, Japan  
ARIGA.Katsuhiko@nims.go.jp

In this short review, we introduce several examples of supramolecular assemblies with capabilities of living creature-like shape shifts mainly using fullerene families and their derivatives. At the processes of liquid-liquid interfacial precipitation, variously shaped supramolecular crystals in 1D, 2D, and 3D shapes are produced from identical simple units such as C<sub>60</sub> or C<sub>70</sub>, which can be recognized as supramolecular polymorphism. The formed cubic fullerene assemblies can be shape-differentiated together with growth insect-antenna-like 1D nanorods from the surface. As phenomena related with supramolecular differentiation and supramolecular transformation, shape-differentiation from egg to tadpole in time-programmed modes can be mimicked by simply assembling mixture of two kinds of fullerene derivatives at appropriate interfacial conditions. These examples indicate high potential and capability of self-assembly and self-organization of simple molecular systems for living-creature-like shape shifting, supramolecular polymorphism, differentiation, and transformation. This fact also implies that self-organization processes of rather simple molecules such as lipid ancestors would have crucial roles in life origination events.



**Keyword:** Supramolecular polymorphism, supramolecular differentiation, supramolecular transformation

**Lok Kumar Shrestha** received his PhD degree in 2008 from Yokohama National University, Yokohama, Japan. He is currently a Senior Researcher at the World Premier International Research Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA), of the National Institute for Materials Science (NIMS).



**Katsuhiko Ariga** received his PhD degree from Tokyo Institute of Technology in 1990. After working in the Tokyo Institute of Technology, University of Texas in Austin, ICORP Supermolecules project, Nara Institute of Science and Technology, and the ERATO Aida Nanospace project, he joined to the National Institute for Materials Science in 2004. He is currently principal investigator of the World Premier International Research Centre for Materials Nanoarchitectonics, NIMS. He is also appointed as a professor of The University of Tokyo.



# 超分子多形・分化・変態：生物のように形を変える分子集合体

Lok Kumar Shrestha<sup>a</sup>、有賀克彦<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> 物質・材料研究機構 WPI-MANA、<sup>b</sup> 東京大学大学院新領域創成科学研究科

## 1. はじめに

超分子化学は、分子と分子の認識や相互作用、自己集合／自己組織化、それらに基づく構造形成や機能発現を扱う学問分野である<sup>1)</sup>。その過程は材料開発においても、様々な表面現象にも密にかかわっており、本誌の対象にふさわしいものといえる。その超分子化学の成果の一つが 2016 年にノーベル賞をとった分子マシンである。これは、外部刺激などによって機械のように動く分子を、世界最小の機会という視点で扱うもので、トポロジカルに絡み合った超分子であるカテナンやロタキサンを分子マシンとして使うことも多い。超分子化学の一つの分野がノーベル賞として結実したものである。

超分子化学がその概念を初めて認められて、ノーベル賞をとったのは 1987 年であった。内容的には、超分子化学の基礎の部分、つまり分子が分子を見分けて会合する分子認識化学やホスト-ゲスト化学の部分が 1987 年のノーベル賞の対象になったように思われる。上記の二例に比して、生物学や界面科学などとのつながりの深い分子集合体の化学が超分子化学の中ではいまだノーベル賞の対象にはなっていない。自己組織化 (Self-Organization) や自己集合 (Self-Assembly) という概念は、分子が集合して超分子系を作っていくうえで大変重要な概念である (プリゴジン博士によると非平衡系が Self-Organization で、平衡系が Self-Assembly)。

この分集合体の化学は、分子から生物が構成されるところを担う、おそらくは全学問のうちでも屈指の重要性を持つものといえるかもしれない。界面活性剤のような分子が集まってミセルのような単純な分子集合体を形成する。しかし、その延長には、脂質二分子膜からなる細胞膜が分子の集合によって形成され、細胞が組織化され、それが生体組織になり、臓器になり、生体そのもの

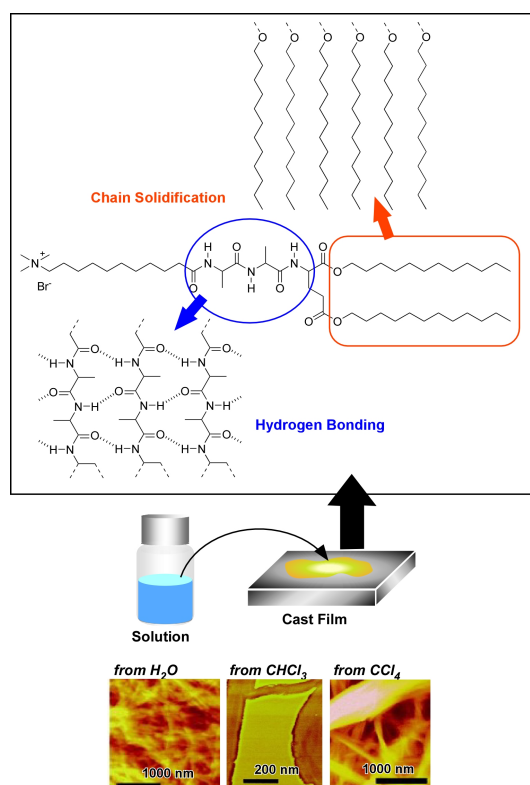
になる。これらは、すべて分子が集合する、その集合体が組織化するというプロセスからなっている。国武・岡畑は、ジアルキルアンモニウム塩という非常に単純な分子が、自己組織化によって細胞膜様の組織を作ることを発見したが、これが人工分子から生体構造への架け橋となった<sup>2)</sup>。それ以降、様々な分子集合体が生体類似機能を発揮するべく開発されている<sup>3)</sup>。

本稿では、生体が単一細胞から様々な形に分化し発展するという特異的な現象に着目し、分子の集合体超分子が多様な形を自発的に作りうる現象について、若干の例を挙げて解説する。大まかに分けて、単一分子が条件によって多様な形を形成しうる超分子の多形現象と、球形のオタマジャクシからしっぽが生えてくるように時間とともに構造が進展する超分子の分化現象や集合体の変態現象を例にとり解説する。このような現象は多様であるので、特に本稿では、多くの部分をフラーレンとその誘導体に焦点を絞って例を挙げた。

## 2. 超分子多形

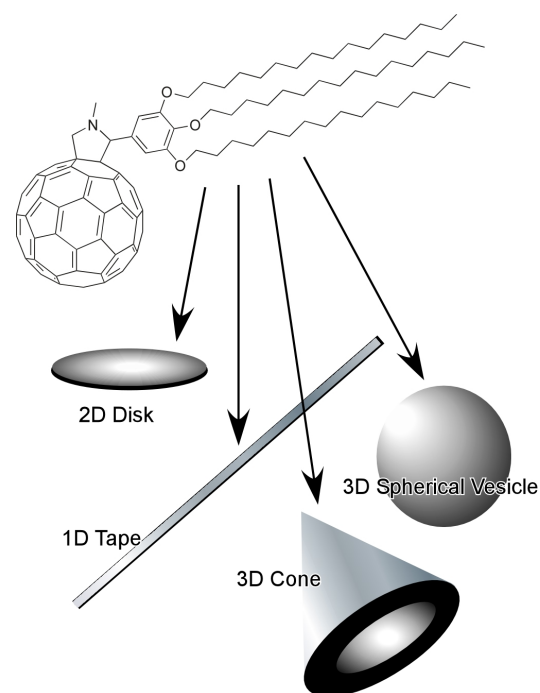
静電相互作用、水素結合、疎水性相互作用などの超分子集合体を形成する相互作用は、極性などの溶媒の性質に対する依存性が異なる。したがって、複数の相互作用が働きうる分子の集合体は、媒体の性質によって大きく異なる。分子ユニットにアルキル鎖等を導入すると、中心の分子ユニットの集合形態とアルキル鎖の集合様式の二要素が溶媒に対することなる依存性を示すことが多い。

例えば、山田らは、アラニルアラニルグルタミン酸 (AlaAlaGLu) の長鎖アルキル誘導体を水、クロロフォルム、四塩化炭素などの溶媒からキャストすると、同じ化合物にもかかわらず全く違う形態の超分集合体を形成するという、超分子多



**Figure 1.** Supramolecular polymorphism of amphiphilic tripeptide molecule in their cast films from different solvents

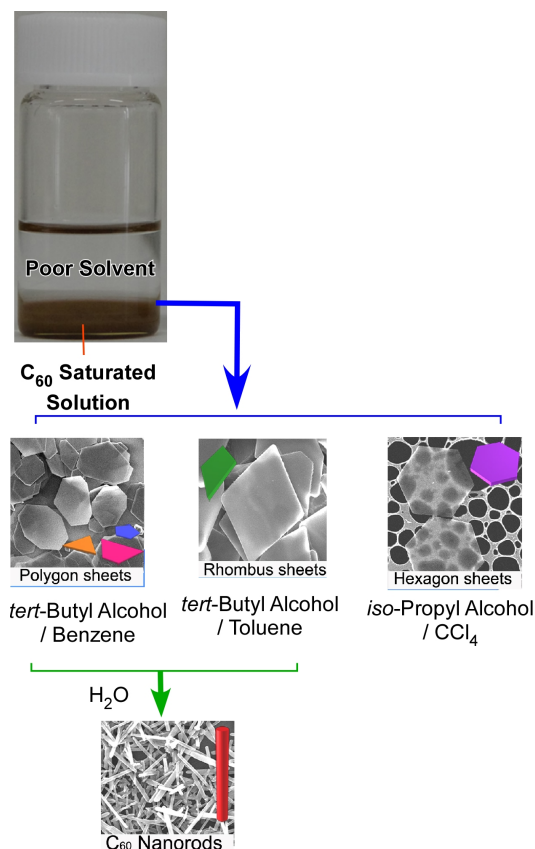
形現象を報告した (Figure 1)<sup>4)</sup>。この両親媒性トリペプチド化合物は、トリペプチド部位における水素結合形成と、アルキル鎖部分の結晶集合化という、主たる会合のダイビングフォースを持っている。水中では、疎水的なアルキル鎖が協力に集合しその集合体の中で、水中にもかかわらずトリペプチド部位にはβシート用の水素結合ネットワークを形成する。その結果、細い繊維状の集合体が形成される。基板上にその溶液をキャストして溶媒を蒸発させてもその集合体は維持され、細い繊維状の形態が保たれる。非極性の溶媒である四塩化炭素中ではトリペプチド部の水素結合が強く形成されファイバー上の集合体を形成する。ただし、アルキル鎖部分は溶媒和され密なパッキング状態にはない。この溶液をキャストして溶媒を蒸発させるとアルキル鎖部分が密にパッキングし結晶固化する。その際に細いファイバー上の構造は融合して太いロッド上の構造になる。中間的な極性のクロロフォルム中ではトリペプチド部の水素結合やアルキル鎖部分の会合力も弱く、両親媒性トリペプチドは



**Figure 2.** Supramolecular polymorphism of alkylated C<sub>60</sub> molecule

会合体を形成しない。これを基板上的キャストして溶媒を蒸発させる過程で、水素結合とアルキル鎖の結晶化が同時に起こり、ファイバー上の構造は生ぜず、二次元的なパターン構造を残す。同一化合物であり、最終的にはトリペプチド部の水素結合とアルキル鎖部分の密なパッキング構造が共通して構成されるが、その形成履歴によって超分子集合構造の形態は多様に変わりうるのである。

中西らは、より微細な違いの部位を併せ持つ分子としてアルキル鎖で修飾されたフラーレン C<sub>60</sub> 分子の各種溶媒における超分子多形現象を報告した (Figure 2)<sup>5)</sup>。C<sub>60</sub> とアルキル鎖部分はともに非極性部位として分類されるが、フラーレン部分は芳香族性の sp<sup>2</sup> 炭素からなっており、アルキル鎖部分は脂肪族性の sp<sup>3</sup> 炭素からなっている。それらの部分は、溶媒(芳香族・脂肪族)に対して、異なる親和性を持ち、その審査制の微細な差が分子の会合形態に影響を与える。アルキル鎖修飾されたフラーレンの集合形態の基本構造は二次元的な二分子膜構造であるが、2-プロパノール/トルエン (1/1) 混合系、1-プロパノール、1,4-ジオキサン、テトラヒド



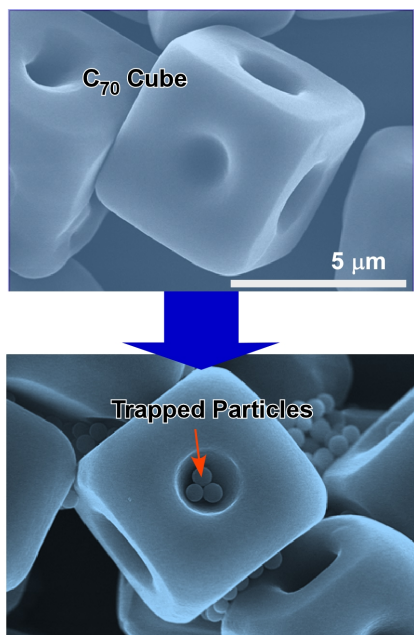
**Figure 3.** Supramolecular polymorphism of C<sub>60</sub> molecule through liquid-liquid interfacial precipitation process

ロフラン/水 (1/1) 混合系からは、球状ベシクル、一次元ファイバー、二次元ディスク、三次元的な貝殻構造が得られる。このような多形現象は、アミノ酸配列が決まると一義的に二次構造や三次構造が決まるタンパク質などとは異なり、簡単な化合物の超分子集合体は様々な形態間の形成エネルギーの差やその間の障壁が小さいものと推測される。

宮澤らは、もっと単純な構成ユニットとしてフラーレン分子 (C<sub>60</sub>, C<sub>70</sub>) そのものを用い、Liquid-Liquid Interfacial Precipitation (LLIP) 法によってさまざまな分子集合 (あるいは結晶) 形態を作成することに成功している<sup>6)</sup>。方法・原理は単純で、フラーレン分子を良溶媒に溶かしておき、そこに貧溶媒を加えると、その液-液界面に様々な形を持った集合体が析出するというものである。良溶媒/貧溶媒の組み合わせや様々な外

的条件によって同一分子から多様な形態を作り出すことができる (Figure 3)。例えば、二次元のひし形のディスクが *tert*-ブチルアルコールとトルエンの界面から、二次元の六角形のシートがイソプロピルアルコールと四塩化炭素の界面から得られる。*tert*-ブチルアルコールとトルエンの界面からは二次元構造が得られるが、形は様々な多角形の混合物となる<sup>7)</sup>。X線回折パターンによると、C<sub>60</sub> そのものの粉末は面心立方格子の結晶系を持っているが、二次元の六角形シートは六方最密格子の結晶格子を持っている。後者の例から、基本の結晶格子がナノシートの構造を決定しているらしいことがわかる。一方、ひし形や多角形ナノシートは、面心立方格子と六方最密格子の混合構造を持っている。これら様々な形のナノシートを水にさらすと、選択的な形状変換が起こる。単一の六方最密格子からなる六角形ナノシートは、水と接触してもその形態は変えない安定な構造体である。一方、混合規則構造を持つひし形や多角形ナノシートは、水にさらされるとシートが巻き上がって一次元のナノロッドに構造変換する。このとき、規則構造は混合格子から面心立方格子系に変換される。この例から、混合結晶系は安定度の低い状態であり、水にさらされるなどの外部刺激によって構造が変化する可能性があること、分子レベルの結晶系の変化がマイクロメートルサイズの構造を決定していることがわかる。この場合には、分子レベルの規則構造の制御が、結晶や超分子集合体などの大きな構造レベルの多形現象を生み出している。

楕円球状フラーレン C<sub>70</sub> を出発物質として立方体型の分子集合体を作製することもできる (Figure 4)<sup>8)</sup>。しかもこの場合、立方体の各面にはマイクロポケットが開いている。この超分子集合体は、楕円球状フラーレン C<sub>70</sub> を良溶媒であるメシチレンに溶解させ、そこに貧溶媒である *tert*-ブチルアルコールを素早く加えて、室温下で静置 (12時間) することによって得られる。立方体の各面に空いたポケットは開閉可能でもある。このポケットを持つ立方体構造に過剰量の



**Figure 4.** Cube with pocket assembly of  $C_{70}$  molecule and particle capture

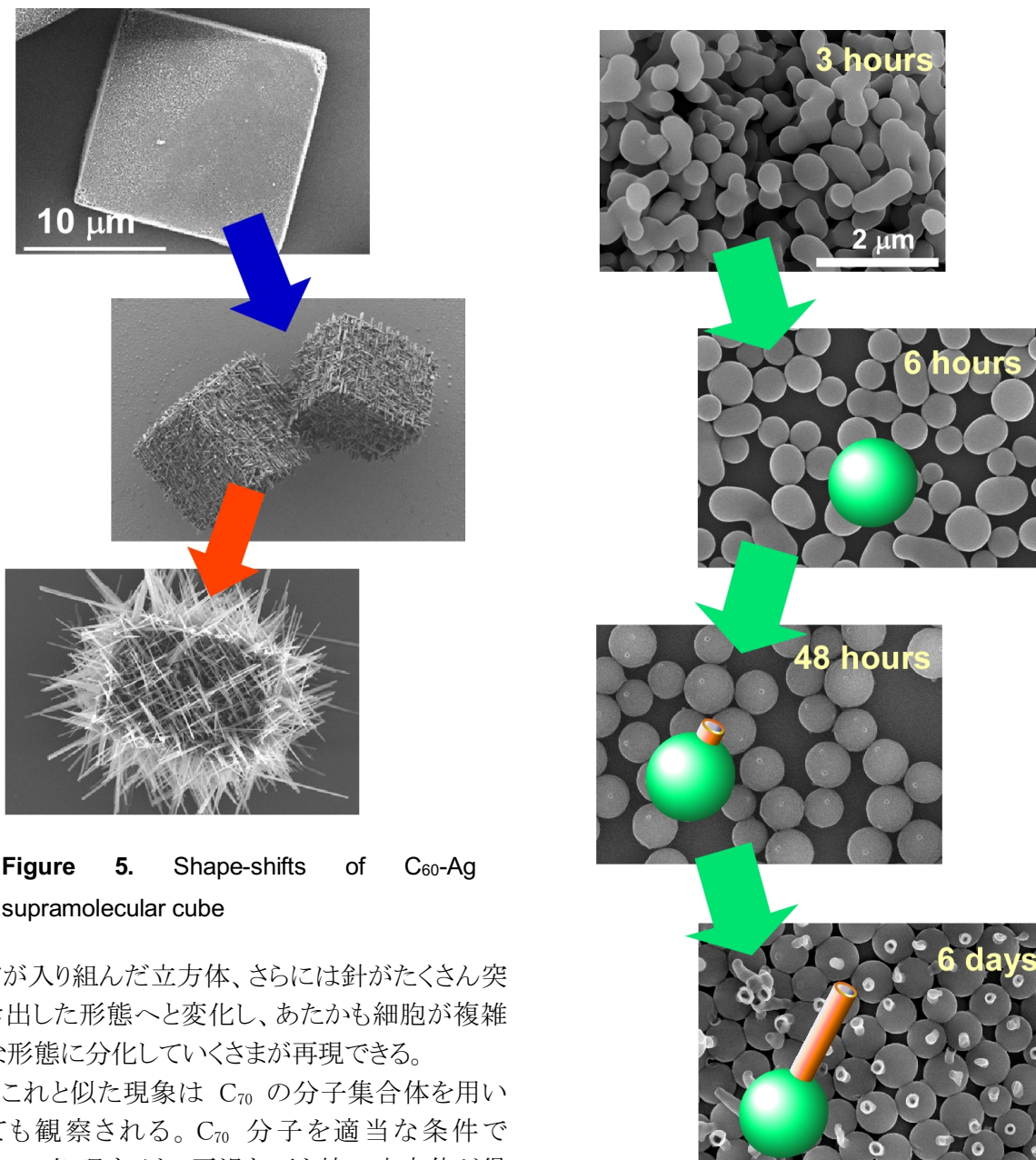
$C_{70}$  分子を加えると、結晶性の薄膜がポケットの上に生じこれを蓋としてポケットの孔をふさぐことができる。そこに、強い電子線を照射すると、蓋であるフラーレンシートのみをはがしポケットの孔を再生できる。このポケット構造は、マイクロメートルサイズの粒子を選択的に取り込む能力を持つ。例えば、大きさがほぼ同じ樹脂由来のマイクロ粒子と黒鉛に近い炭素素材のマイクロ粒子のポケットへの取り込みを比べると、後者の炭素素材のマイクロ粒子のほうがよりよくとり込まれることが明らかとなった。これは、ポケット付き立方体と炭素粒子の双方が芳香族性であり、両者間の高い親和性により、このような選択性の粒子認識がなされたと考えることができる。このような炭素粒子は毒性が高く、この立方体の炭素粒子を選択的に取り込む能力はPM2.5 検出や除去にも有用であると期待される。またマイクロメートルサイズの物質認識は、バクテリアの除去などの生体方面への応用されることも考えられる。

### 3. 超分子分化・超分子変態

上述のいくつかの例にみられるように、シンプルな低分子が会合して作る超分子集合体の形

態やそれに準じる結晶構造は、様々な条件によって多様に変化する(多形現象)。これは、このような集合体がある特定の構造形態にいつもどおり着くということではなく、Kinetic Trap などによって他の形態の状態にも到達する可能性が高いということである。さらに、様々な形態の構造は、それなりに安定であり、その状態を保ちうる。これは、ペプチド鎖のシーケンスによって最終的に単一な構造をとるタンパク質のような生体物質とは状況が異なる。単純な小分子の超分子集合には自由度があり、様々な形態をとれる能力がある。一方、形態変化という点において生体系が人工系に比してはるかに優れていくのは、単一の細胞が時間とともに様々な形態の組織に変化していく分化現象あるいは個体の形態が変貌していく変態現象である。これは、DNA にプログラムされた情報に基づく精巧なメカニズムによるものである。これを、DNA などの遺伝情報を含まない人工の超分子系でこの分化現象を再現するのは難しい。つまり、いろいろな条件で違う形態のものを産み出す多形現象を示すのは容易であるが、時間とともに形態が変わっていくような分化現象・変態現象を超分子系で実現するのは大きなチャレンジである。ここでは、その実例を簡単に示す。時間がたつと卵から尻尾が生えてオタマジャクシになるような超分子が最近開発されている。

最初に、やや反則気味だが、外的要素を加えることによって超分子集合体の形態が変わる例をいくつか示す。 $C_{60}$  と  $Ag(I)$  イオンを用いた LLIP 法で超分子集合体を作るとマイクロメートルサイズの立方体が形成される (Figure 5)<sup>9)</sup>。これは、有機金属コンプレックス ( $C_{60}\{AgNO_3\}_5$ ) の基本形状を反映したものである。これを低級アルコールにさらすと、単なる立方体が、ナノロッドが X, Y, Z 軸方向に格子状に入り組んだ立方体に変異する。さらなるアルコールへの接触によって、ハリネズミ上の物体へと変貌を遂げる。これは、 $Ag(I)$  イオンの溶出によって、有機金属コンプレックスの立方体格子から  $C_{60}$  の一次元のナノロッド構造へと超分子の基本構造が変化していくためである。結果として、マイクロメートルサイズの物体はのっぺりとした立方体からロッ



**Figure 5.** Shape-shifts of C<sub>60</sub>-Ag supramolecular cube

ドが入り組んだ立方体、さらには針がたくさん突き出した形態へと変化し、あたかも細胞が複雑な形態に分化していくさまが再現できる。

これと似た現象は C<sub>70</sub> の分子集合体を用いても観察される。C<sub>70</sub> 分子を適当な条件で LLIP 処理すると、平滑な面を持つ立方体が得られる<sup>10)</sup>。これをアルコール処理すると、表面層が部分溶解しナノロッドへと集合体形態変化する。その結果、立方体の表面から触角が生えるがごとく、ナノロッドが伸長する。これは、単純な立方体から、触角が伸びた構造体へ変貌するという、昆虫の変態や細胞・組織の分化に類似した現象を人為的な超分子集合体で再現することができる。

もっと、生物に近い分化・変態現象を人工系で示すためには、外部から刺激を加えることなく、プログラムされたがごとく時間とともに形態が変化していく超分子集合系を開発する必要がある。次に示す例では、二種類のフラーレン誘導体の

**Figure 6.** Egg-to-tadpole supramolecular

超分子集合体において、初めは卵のような分子集合体を生じ、その後時間がたつとそこから自然に尻尾としてのチューブ状構造が発達してくるものである (Figure 6)<sup>11)</sup>。これは、卵からオタマジャクシになるがごとくの形態変化をマイクロメートルレベルの無生物系・非遺伝子系で実現している。同一の成分からなる超分子集合体が、卵になるかオタマジャクシになるかという超分子分化と卵からオタマジャクシへの変態という超分子変態の現象がみられている。界面における球

状集合体中での二成分の相分離によるドメイン形成と、そこからの二次構造伸長によってこの現象が達成されている考えることができる。

#### 4. 終わりに

本稿では、超分子集合体が同一の成分から様々な集合形態をとりうるることができる超分子多形や、それが細胞の分化や生物個体の形態変貌のように形が派生し変化していく超分子分化・超分子変態について、最近の簡単な例を示してきた。特に本稿では、フラレンやその誘導体という非常に単純なユニット分子を用いて、生物のような形態変化が可能であることを示した。ペプチドシーケンスが決まるとその最終的な三次元構造が決まるようなタンパク質のような厳密な構造形成機序にはよらない超分子集合体は、Kinetic Trap によってさまざまな形態をとりうる可能性がある。それらをうまく使えば、遺伝子プログラムによらずとも時間とともに形が変わっていくような生物が分化していくような過程を再現できる。これらの例は、分子集合体の高い形態変化能を示したものであり、RNA や DNA よりももっと単純な脂質分子やその祖先の極簡単な分子が生命の進化に非常に重要な役割を果たした可能性を示唆するものでもある。

#### 5. 謝辞

本論文の内容は、JSPS 科研費 JP16H06518 “配位アシンメトリ”とCREST JST JPMJCR1665の助成を受けたものです。

#### 参考文献

- 1) K. Ariga, T. Kunitake, *Supramolecular Chemistry -Fundamentals and Applications-*, Springer-Verlag (2006).
- 2) T. Kunitake, Y. Okahata, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3860-3861.
- 3) K. Ariga, J. P. Hill, M. V. Lee, A. Vinu, R. Charvet, S. Acharya, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2008**, *9*, 014109.
- 4) K. Ariga, J. Kikuchi, M. Naito, E. Koyama, N. Yamada, *Langmuir* **2000**, *16*, 4929-4939.
- 5) T. Nakanishi, W. Schmitt, T. Michinobu, D. G.

Kurth, K. Ariga, *Chem. Commun.* **2005**, 5982-5984.

- 6) K. Miyazawa, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2015**, *16*, 013502.
- 7) M. Sathish, K. Miyazawa, J. P. Hill, K. Ariga, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6372-6373.
- 8) P. Baire, K. Minami, J. P. Hill, K. Ariga, L. K. Shrestha, *ACS Nano* **2017**, *11*, 7790-7796.
- 9) L. K. Shrestha, M. Sathish, J. P. Hill, K. Miyazawa, T. Tsuruoka, N. M. Sanchez-Ballester, I. Honma, Q. Ji, K. Ariga, *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 1174-1181.
- 10) P. Baire, K. Minami, W. Nakanishi, J. P. Hill, K. Ariga, L. K. Shrestha, *ACS Nano* **2016**, *10*, 6631-6637.
- 11) P. Baire, K. Minami, J. P. Hill, W. Nakanishi, L. K. Shrestha, C. Liu, K. Harano, E. Nakamura, K. Ariga, *ACS Nano* **2016**, *10*, 8796-8802.