

# フロギストン

## 無秩序開裂型モデル random scission

高分子の熱分解による低分子量化は、主鎖が切断されるために起こるが、その切断の仕方でも無秩序開裂(ランダム分解)と解重合に分けられる。ランダム分解では、高分子鎖の熱分解の際、主鎖において統計的に任意の個所で開裂が生じることでラジカルが生成し、分解が進行する。その結果、まず分子量が急激に低下し、さらに切断が進行すると気化できる程度の大きさの分子となって系から失われていく。

Simhaら(1952)によれば、ランダムな切断プロセスにおける結合の切断は一次の速度論に従い、減量率を  $C$ 、切断された結合の割合を  $x$  とすると次式が成立する。

$$1 - C = (1 - x)^{L-1} \left\{ 1 + x \frac{(N - L)(L - 1)}{N} \right\}$$

ここで、 $N$  は初期の重合度、 $L$  は揮発せずに残留する高分子鎖の最小の長さである。 $L$  は通常  $N$  と比較して無視できるため、次のように近似することができる。

$$1 - C = (1 - x)^{L-1} \{ 1 + x(L - 1) \}$$

また、 $C$  は一般的な速度式に用いられる反応率  $\alpha$  に置き換えることが可能であり、無秩序開裂型のモデル関数として次式が得られる。

$$f(\alpha) = L(L - 1)(1 - x)^{L-1}x$$

(防衛大学校 山田 秀人)

## バックバイティング back biting

高分子鎖の熱分解に伴う主鎖のランダム分解に寄与する反応としてラジカル切断以外に連鎖移動反応がある。これは、熱によるラジカル切断により生成した高分子鎖末端ラジカルが分子内または分子間で水素引き抜きを行い、生じた高分子鎖上ラジカルが  $\beta$  切断する反応である。バックバイティングは、分子内連鎖移動反応の一種であり、高分子鎖端のラジカルが分子(同一高分子鎖)内で巻き戻され、生じるラジカルが反応点と環状遷移状態をつくることで生じる反応のことをいう。

(防衛大学校 山田 秀人)

## Friedman 法 Friedman Method

微分型の等変化率法の一つであり、異なる複数の昇温速度での測定から得られた速度論的データ系列の同一の反応率  $\alpha$  におけるデータ点の関係から見かけの活性化エネルギー値  $E_a$

を決定する方法である。Friedman 法の解析式は以下のように表される。

$$\ln \left( \frac{d\alpha}{dt} \right) = \ln [Af(\alpha)] - \frac{E_a}{RT}$$

$\alpha$  が一定の場合、右辺の対数項は定数となる。異なる複数の昇温速度での測定から得られた一連の速度論的データのうち、同一の  $\alpha$  における  $(d\alpha/dt)_\alpha$ 、 $T_\alpha$  を用いて上式の左辺に対して  $T^{-1}$  をプロットすると、傾きが  $-E_a/R$  の直線が得られる(Friedman プロット)。この方法は、微分型の速度式をもとにしているため、定速昇温条件下での熱分析曲線のみならず等温条件あるいは速度制御条件下における熱分析曲線にも適用できる。また、理論的には種々の温度プログラムを用いて得られた速度論的データに対して一括した Friedman プロットの適用も可能である。

(防衛大学校 山田 秀人)

## Rule of Three

低分子スクリーニング用の化合物群の物性に関する指標。スクリーニングに用いる化合物ライブラリーには、多様な化学構造や官能基を網羅していることが望まれるが、アッセイ系(水溶液中)で溶解すること、標的蛋白質に対して特異的な相互作用をすること等が必要であるため、化合物の水溶性や非共有結合を形成しうる官能基の数などについて、既存の低分子医薬品やその類縁体等の物性に関する個々の数値を参考に、統計的なある閾値を設定している。一般的な化合物ライブラリーは“Rule of Five (別名 リピンスキールール、分子量 < 500 Da, clogP < 5, 水素結合ドナー数 < 5, 水素結合アクセプター数 < 5)”が指標となっている。フラグメント化合物の場合は、この一般的な化合物ライブラリーよりも分子量が小さいため 3 となっている。

(東京大学 津本 浩平)

## DSF (示差走査型蛍光法) Differential Scanning Fluorometry

蛍光試薬を用いて、蛋白質の熱安定性(変性中点温度)を分析する手法。用いる蛍光色素は水中において量子収率が低くほとんど蛍光を発しない状態にあるが、蛍光色素の外部環境が疎水的になると、その色素の量子収率が増大し強い蛍光を発するようになる。この親水環境と疎水環境の違いによる蛍光強度の変化を利用して、蛋白質の熱安定性変化を追跡することができる。立体構造を形成する蛋白質の多くは、疎水部位を内側に、親水部位を外側にして水溶液中で安定に存在している。加温により蛋白質が変性すると内部の疎水部位が露出する。この露出した疎水部位と蛍光色素が会合し蛍光強度が増大する。この原理により、加温に伴う蛋白質の変性と共に蛍光強度も変化し、変性中点温度が解析可能となる。DSF はマイクロエルプレートを用いて数十  $\mu\text{L}$  スケールでの測定が可能であるため、数百、数千種類の化合物をスループット性よく測定することができる。

(東京大学 津本 浩平)

## CeTSA 評価 Cellular Thermal Shift Assay

スクリーニングより選抜されたヒット化合物について、細胞内で標的蛋白質と結合していることを評価するための手法の1つ。実施するための条件として、ヒット化合物の結合により標的蛋白質の熱安定性が有意に増加することが必要である。化合物存在下と非存在下での細胞に対して、適切な温度（標的蛋白質の変性温度領域）で細胞ごと加温し、可溶性画分と沈殿画分を生じさせる。化合物が標的蛋白質と結合している場合、化合物存在下において標的蛋白質の熱安定性は上昇しているため、加温に対する変性の度合いは低下する。これにより化合物存在下と非存在下における可溶性画分の標的蛋白質存在量の違いを確認し、細胞内での化合物と標的蛋白質間の結合を評価することができる。

(東京大学 津本 浩平)

## 表面臨界核とステム critical surface nucleus and crystalline stem of polymer crystals

折り畳み鎖高分子結晶におけるステムとは、結晶内で互いにパッキングされている分子鎖を指し、高分子結晶成長のモデルでは分子鎖が結晶化することで形成される棒状の構成単位に相当する。表面核形成律速を前提とする高分子結晶化の標準モデルでは、高分子鎖の結晶化は成長表面上での1本のステムの伸長および本数の増加によるステム集合体の成長としてモデル化される。臨界角サイズで固定された長さを最初のステムから前提とする最も単純なモデルから、1本目のステムの伸長時に折りたたまれる確率を考慮するモデル、一般の結晶成長における表面核生成と同様に、核内ステムの伸長と本数の増加を同時に考慮するモデルもある。同時に起こる伸長と本数の増加は分子鎖同士の滑り拡散によるとされている。

(広島大学 戸田 昭彦)

## 高分子結晶の再組織化（厚化や結晶完全性の向上） crystal reorganization of polymer crystals: thickening and perfecting

伸びた直鎖高分子がつくる最安定な状態にある結晶に対し、糸巻状態にある溶融体あるいは溶液からの結晶化では、高分子鎖が折り畳まれた nm スケールの厚さの薄板状結晶が得られる。また、折り畳み鎖結晶化時の分子鎖同士のパッキングには多くの欠陥が含まれていると考えられる。以上の要因により、高分子の折り畳み鎖結晶は準安定な状態にある。そこで、昇温時あるいは等温結晶化時に、板状晶の厚化や結晶完全性の向上により、安定な構造へと遷移する再組織化が生じる。これらの過程はX線小角散乱や高角回折により直接確認できる。等温結晶化時の再組織化は、結晶が試料内を埋め尽くす過程（1次結晶化）の後に続く2次結晶化時に進む過程である。Gibbs-Thomson 効果により、nm スケールの薄板状結晶は伸びきり鎖結晶の平衡融点よりも低温で融解する。そこで昇温時には一旦融解した後の再結晶化も生じる。昇温時の再組織化と再結晶化の実験による判別は非常に難しい課題である。

(広島大学 戸田 昭彦)

## germline

生殖細胞系列と訳され、遺伝情報が世代を超えて伝えられるものを指す。特に抗体の場合は、遺伝子の再構成や親和性成熟が生じる前の状態を指して germline 型と呼ぶ。Germline 型抗体は、未成熟であるために、一般的に抗原結合力が弱く、結合特異性が低い。これら抗体を起点として、種々の抗原に対して高い結合力と特異性で結合する抗体へと分子進化を遂げる。

((株)堀場製作所 佐藤 優穂)

## モノクローナル抗体 monoclonal antibody

単一のエピトープを認識する抗体のことを指す。これに対し、エピトープの異なる抗体の集まりをポリクローナル抗体という。抗体作製の古典的な方法では、動物（ウサギやヤギ）を抗原で免疫し、その血清を抗体として用いるが、これがポリクローナル抗体に相当する。1970年代に、César Milstein らは抗体を産生するB細胞と骨髄腫（ミエローマ）細胞と融合させ、ハイブリドーマを作製することに成功した。これにより、同じ細胞から1種類の抗体、モノクローナル抗体を大量に産生することが可能となった。

((株)堀場製作所 佐藤 優穂)

## 誘導適合 induced-fit

タンパク質の結合モデルの1つであり、酵素-基質複合体や抗原-抗体複合体の形成モデルとしても用いられる。リガンド結合時にリガンドの形に合わせたコンフォメーション変化を起こして不活性型から活性型に移行し、リガンド特異性を上げる効果をもたらす。コンフォメーション変化が微小な lock-and-key モデルと並べて用いられる。最近では、溶液中のタンパク質が多様な構造の平衡状態にあり、リガンド結合時には、その中のある構造が結合に関与するという、population shift（または conformational selection, preferential selection）モデルなども広く議論されている。

((株)堀場製作所 佐藤 優穂)

## 単分子磁石 single-molecule magnets

単一分子（0次元）でありながら、磁石のような自発磁化を示す分子のことを指す。一般的な磁石における自発磁化は、磁性イオン間の相互作用に伴うスピンの秩序化（強磁性あるいは反強磁性相転移）によるが、単分子磁石の場合は遅い磁化緩和に由来していることから、自発磁化の発現に際して分子間の磁気的な相互作用を必要としない。代表的な単分子磁石である Mn12 核クラスターの場合、磁化緩和に要する時間は 1.5 K において 50 年にも及ぶ。一般に、単分子磁石は強い一軸磁気異方性を有し、スピンの射影成分 ( $z$  成分) が最大となるよ

うな状態が基底状態となっていることから、分子構造に対して明確な上向き ( $|+M_s\rangle$ )・下向き ( $|-M_s\rangle$ ) スピン状態を定めることができる。 $|+M_s\rangle$ から $|-M_s\rangle$  (またはその逆) への主なスピン反転過程は、励起スピン配置 (例えば  $|0\rangle$ ) を経由した Orbach 過程と、 $|+M_s\rangle$ 間での量子トンネリングである。励起スピン準位 ( $\Delta E$ ) が熱エネルギー ( $k_B T$ ) と同程度の温度領域では Orbach 過程が律速となるが、 $\Delta E \gg k_B T$  の温度領域では量子トンネリングが律速となり、有限の時間内において自発磁化を持つ。 $\Delta E$  を大きくすると、SMM の動作温度を向上させることができ、量子トンネリングを抑制することで残留磁化を大きくすることができる。両者を両立させることが優れた SMM の条件である。遷移金属イオンをベースとしたものと希土類イオンをベースとした単分子磁石の 2 種類があり、一軸磁気異方性の獲得機構は両者で異なる。

(東北大学 堀井 洋司)

### 磁化量子トンネリング

#### Quantum tunneling of the magnetization: QTM

粒子の波動性が無視できなくなるような微小な系において、粒子がポテンシャル障壁の外側にも存在確率を有するため、ある確率によってポテンシャルの外側へ粒子が現れる現象のことを量子トンネリングと呼ぶ。プロトンなどの粒子のみならず、単分子磁石におけるスピン状態もポテンシャル ( $\Delta E$ ) に束縛された粒子として見なすことができ、量子トンネリングによるスピン状態間の遷移が起こる。量子トンネリング由来の磁化緩和過程は、磁化量子トンネリング (Quantum tunneling of the magnetization: QTM) と呼ばれている。ゼロ磁場で単分子磁石における磁化緩和時間 ( $\tau$ ) の温度依存性を測定すると、ある温度以下 ( $\Delta E \gg k_B T$ ) で  $\tau$  が温度に依存しない領域が現れる。この時、基底スピン状態間での QTM が律速過程となっている。また、遷移金属多核クラスター型の単分子磁石などでは、磁気ヒステリシス曲線に QTM 由来のステップが見える場合がある。各々のステップは、ゼーマン図における交点に位置しており、2つのスピン状態 ( $|M_s\rangle$  および  $|M_s'\rangle$ ) のエネルギーが一致する磁場において、 $|M_s\rangle$  および  $|M_s'\rangle$  が混合することで、エネルギーが  $\varepsilon$  だけ低い状態と  $\varepsilon$  だけ高い状態が生じる (したがって、ゼーマン図の交点を拡大すると、擬交差が見える)。両者のエネルギー差  $2\varepsilon$  はトンネルギャップと呼ばれており、大きいほどスピン状態間が混合が強く、QTM が起こりやすくなる。量子化軸 (磁化容易軸) に垂直方向の面内磁場や高次の結晶場項、分子間の磁気双極子相互作用など、 $|M_s\rangle$  と  $|M_s'\rangle$  の間に非対角項を与えるような外部摂動は  $2\varepsilon$  を大きくするため、QTM を促進する。

(東北大学 堀井 洋司)

### 包接複合体 inclusion complex

包接複合体は、ホスト分子が形成する籠状や空洞状の空間の中に、ゲスト分子の一部または全体が取り込まれて生成する化合物である。シクロデキストリンやクルビットウリルは、代表的なホスト分子として知られている。ホスト分子とゲスト分子の間には、主に静電的相互作用、双極子間相互作用、電荷移動相互作用、水素結合による相互作用および疎水性相互作用などの分子間相互作用がはたらいっている。包接複合

体を形成することで、水溶液中におけるゲスト分子の物理化学的性質を変化させることが可能である。ゲスト分子の苦味のマスキングや、溶解性の向上を目的として、医薬品添加物として使用される。

(福岡大学 大波多 友規)

### 分子認識機能 molecular recognition function

分子が選択的に、特定の分子を認識し複合体を形成することを示す。抗原 (リガンド) が抗体 (レセプター) に結合する抗原・抗体反応や、触媒として生体酵素を用いた酵素反応は、分子認識機能を用いた反応の代表例である。シクロデキストリンは、非ガレート型カテキンに比べてガレート型カテキンを強く認識する点で、分子認識能を示す。シクロデキストリン誘導体は、光学異性体の分離を目的としたカラム充填剤、化学反応における反応速度の促進・抑制、立体選択性の高い最終生成物の分離のために用いられている。

(福岡大学 大波多 友規)

### 二次元 NMR スペクトル two-dimensional NMR spectrum

二次元 NMR スペクトルは、周波数を縦軸および横軸にとり、シグナル同士の相関あるいは各シグナルのスピン分裂パターンを二次元に展開し、そのピークの強さを等高線図で表す。一次元 NMR スペクトル測定では解析困難な化合物の構造解析や、複雑な構造を有する化合物の立体構造を決定するために用いられる。空間的に接近しているプロトン間では核オーバーハウザー効果 (NOE) が現れる。一般に NOE 相互作用は 600 pm 以内の距離にあるプロトン同士に生じるため、二次元 NMR スペクトル測定法の一つである NOESY は、空間的に近いプロトンの情報を与える。近年、プロトンのみならず、 $^{13}\text{C}$  や  $^{15}\text{N}$  などの多核種多次元 NMR 法によって、タンパク質の立体構造解析が可能となっている。

(福岡大学 大波多 友規)