

(独)科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
チーム型研究(CREST)
追跡評価用資料

研究領域

「医療に向けた自己組織化等の分子配列
制御による機能性材料・システムの創製」
(2002-2007年度)

研究総括 茅幸二

2013年10月

目次

要旨	1
第1章 追跡調査概要.....	2
1.1 研究領域概要.....	2
1.1.1 戦略目標.....	2
1.1.2 研究領域概要.....	2
1.1.3 研究総括.....	2
1.1.4 領域アドバイザー.....	2
1.1.5 研究課題および研究代表者.....	3
1.2 研究領域終了後の進展と波及効果.....	4
1.2.1 研究成果の発展状況や活用状況.....	4
1.2.2 研究成果の科学技術的および社会・経済的な波及効果.....	4
第2章 追跡調査	6
2.1 追跡調査について.....	6
2.1.1 調査の目的.....	6
2.1.2 調査の対象.....	6
2.1.3 調査の方法.....	6
2.2 アウトプット概要.....	8
2.2.1 研究助成金から見た研究の発展状況.....	8
2.2.2 論文	10
2.2.3 特許	12
2.3 アウトカム.....	27
2.3.1 科学技術的アウトカム.....	27
2.3.2 社会・経済的アウトカム.....	29
第3章 各研究課題の主な研究成果および波及効果.....	31
3.1 2002年度採択課題	31
3.1.1 トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製(伊藤耕三).....	31
3.1.2 プログラム自己組織化による人工生体情報材料創製(川合知二).....	36
3.1.3 固-液界面の液体のナノ構造形成評価と制御(栗原和枝).....	40
3.1.4 プログラマブル人工蛋白質からの組織体構築(芝清隆).....	45
3.1.5 高分子の階層的自己組織化による再生医療用ナノ構造材料の創製(下村政嗣).....	49
3.1.6 分子配列による蛋白モジュールの開発と展開(徳永史生).....	52
3.1.7 ナノスケールにおける反応制御の基本原理の構築(富永圭介).....	55
3.1.8 ゲノムレベルの生体分子相互作用探索と医療に向けたナノレゴ開発(林崎良英).....	59

3.1.9	自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳(藤田誠).....	63
3.1.10	バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス(山下一郎).....	68
第4章	科学技術イノベーションに資する研究成果の状況について.....	72
4.1	研究領域からの研究成果事例.....	72
4.1.1	トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製(伊藤耕三).....	72
4.1.2	自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳(藤田誠).....	75
4.1.3	バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス(山下一郎).....	78
4.2	研究領域関係者所見.....	81
4.2.1	領域アドバイザー所見から.....	81
4.3	まとめ.....	82

要旨

本資料は、戦略的創造研究推進事業のチーム型研究 CREST 研究領域「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」(2002-2007 年度)において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況等を明らかにし、独立行政法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善等に資するために追跡調査を実施した結果をまとめたものである。

「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」研究領域は、「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」を戦略目標とし、将来の高度医療を率引する革新的な機能特性をもつ材料・システムの創製を目指し、自己組織化などの分子の秩序配列を利用したナノレベルでの構造制御により、ナノ構造体を構築する技術を開発する研究を推進した。本研究領域期間中の成果として、10 研究課題で計 750 報の論文発表、321 件の特許出願(国内 237 件、海外 84 件)がなされた。

研究領域終了以降の状況については、最先端研究プログラム(FIRST)への採択(川合知二)や、本研究領域の後継・発展プロジェクトと位置づけられる CREST 研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」に 3 名(栗原和枝、下村政嗣、藤田誠)の研究代表者が引き続き採択されるなど、10 名の研究代表者のほとんどが引き続き大型の研究助成金を得て、研究を進展させている。本研究領域終了後の 5 年間で、585 報の論文発表、84 件(国内 56 件、海外 28 件)の特許出願が行われ、引き続き活発な研究開発が行われている。

科学技術の進歩への貢献としては、多成分錯体の設計作製技術の発展、その応用として結晶スポンジ法による X 線結晶構造解析の進化(藤田誠)や、ナノ電極間による核酸分子の電気的測定(川合知二)といった成果が特筆され、これらの成果が科学的に大きな貢献であることは本研究領域終了以降の両名の受賞歴にも裏付けられている。また、表面力・共振ずり測定法の展開(栗原和枝)も大きな発展を遂げた内容であり、液体を介する様々な表面間の相互作用の距離や力の信頼性の高い測定など、表面力測定を用いたコロイド力の理解に対する革新的な貢献が海外の学会からも高く評価された。さらに、チタン結合性ペプチドによる結晶成長システムのデバイス開発への応用(芝清隆、山下一郎)は、本研究領域をきっかけとして新たな研究の広がりにつながった一例である。

社会・経済的波及効果に関する内容としては、架橋点を自在に変えることのできる環動性ゲルの大学ベンチャーを通しての塗料への応用、エラストマー化による用途拡大(伊藤耕三)、共振ずり測定装置の企業による商品化(栗原和枝)が、研究成果が実用化に至った例として顕在化している。自己組織化により合成した微細粒子およびその合成手法(藤田誠)は、医療やエネルギーなど幅広い分野で応用可能性が広がり、ナノポア技術(川合知二)は次々世代のシーケンサ技術の本命とされている。

本研究領域は戦略目標「情報処理・通信における集積・機能限界の克服実現のためのナノデバイス・材料・システムの創製」および「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」にも資することがうたわれており、医療だけでなくデバイス開発や新素材の開発など、広く応用展開の可能性のある分野である。

第1章 追跡調査概要

1.1 研究領域概要

1.1.1 戦略目標

非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製

1.1.2 研究領域概要

本研究領域では、将来の高度医療を率引する革新的な機能特性をもつ材料・システムの創製を目指し、自己組織化などの分子の秩序配列を利用したナノレベルでの構造制御によりナノ構造体を構築する技術を開発する研究、具体的には以下のような研究を対象とした。

- ・生体適合材料等の機能性材料・システムの創製を目指し、自己組織化等を利用した超微細構造の形成・制御技術・プロセス技術や評価技術に係わる研究
- ・分子認識機構および情報伝達機構の解明と構造設計技術に係わる研究
- ・自己組織性を有する無機・有機ナノ組織体の設計と高性能材料等の創製に係わる研究
- ・生体機能発現の場である溶液あるいは界面での構造制御と機能発現機構の研究、等

なお、本研究領域は戦略目標「情報処理・通信における集積・機能限界の克服実現のためのナノデバイス・材料・システムの創製」および「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」にも資するものとなる。

1.1.3 研究総括

茅幸二((独)理化学研究所和光研究所 所長・中央研究所 所長)

1.1.4 領域アドバイザー

表 1-1 領域アドバイザー

領域アドバイザー	所属	役職	任期
石谷 炯	(財)神奈川科学技術アカデミー	専務理事	2002年11月～2008年3月
入江 正浩	立教大学理学部化学科	教授	2002年11月～2008年3月
大峰 巖	名古屋大学大学院理学研究科	教授	2002年11月～2008年3月
岡野 光夫	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	教授、所長	2002年11月～2008年3月
中西 八郎	東北大学多元物質科学研究所	客員教授	2002年11月～2008年3月
永山 國昭	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 兼 生理学研究所	教授	2002年11月～2008年3月
吉原 経太郎	(財)豊田理化学研究所	フェロー	2002年11月～2008年3月

(註)所属と役職は研究領域終了時点

1.1.5 研究課題および研究代表者

研究課題と研究代表者は表 1-2 に記すとおりである。

表 1-2 研究課題と研究代表者

採択年度	研究課題	研究代表者	採択時の所属・役職	終了時の所属・役職	追跡調査時の所属・役職
2002年度	トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製	伊藤 耕三	東京大学大学院新領域創成科学研究科 助教授	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授	東京大学大学院新領域創成科学研究科 物質系専攻教授
2002年度	プログラム自己組織化による人工生体情報材料創製	川合 知二	大阪大学産業科学研究所 教授	大阪大学産業科学研究所 所長教授	大阪大学産業科学研究所 所長特任研究室 特任教授
2002年度	固-液界面の液体のナノ構造形成評価と制御	栗原 和枝	東北大学多元物質科学研究所 教授	東北大学多元物質科学研究所 教授	東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 教授・主任研究者
2002年度	プログラマブル人工蛋白質からの組織体構築	芝 清隆	(財)癌研究会癌研究所蛋白創製研究部 部長	大阪大学産業科学研究所 所長・教授	(財)癌研究会癌研究所蛋白創製研究部 部長
2002年度	高分子の階層的自己組織化による再生医療用ナノ構造材料の創製	下村 政嗣	北海道大学電子科学研究所 センター長・教授	東北大学多元物質科学研究所 教授	東北大学多元物質科学研究所 教授
2002年度	分子配列による蛋白モジュールの開発と展開	徳永 史生	大阪大学大学院理学研究科 教授	大阪大学大学院理学研究科 教授	大阪大学 名誉教授
2002年度	ナノスケールにおける反応制御の基本原理の構築	富永 圭介	神戸大学分子フォトサイエンス研究センター 教授	神戸大学分子フォトサイエンス研究センター 教授	神戸大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授
2002年度	ゲノムレベルの生体分子相互作用探索と医療に向けたナノレゾ開発	林崎 良英	理化学研究所 生体分子機能研究室 主任研究員	(独)理化学研究所 林崎生体分子機能研究室 主任研究員	(独)理化学研究所 オミックス基盤研究領域 領域長
2002年度	自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳	藤田 誠	東京大学大学院工学系研究科 教授	東京大学大学院工学系研究科 教授	東京大学大学院工学系研究科 教授
2002年度	バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス	山下 一郎	松下電器産業(株)先端技術研究所 主席研究員	松下電器産業(株)先端技術研究所 主幹研究員	奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科メソスコピック物質科学講座 客員教授 ／パナソニック株式会社先端技術研究所 主幹研究員

1.2 研究領域終了後の進展と波及効果

1.2.1 研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では、分子の秩序配列を利用したナノレベルでの構造制御というボトムアップ手法を基盤に、ナノからマイクロに至る機能物質・材料創製を目指した。その目的のための研究アプローチも、ゲノム解析から物作りへの展開、あるいはゲノム情報を部分的に利用しながら機能材料を構築するタンパク工学的研究、さらに分子化学的手法から巨大機能分子にいたる方向など様々な方向から研究が行われた。

「自己組織化を利用した超微細構造の設計・形成」の側面からは、多成分錯体の設計作製技術の発展(藤田誠)が特筆される。様々な形状の錯体を自在に作製できる技術の開発とともに、その表面および内面での界面化学を併せて展開し、新機能の創出や界面現象の解明を達成することを目標とした研究が発展している。また、架橋点を自在に換えることのできる環動高分子材料(伊藤耕三)についてもそのユニークな物性に関するナノスケールの環動性とマクロな物性の相関に焦点を当てた研究が進められる一方、企業との共同研究やベンチャー企業の設立を通じて実用化に至った具体的な事例がある。

「分子認識やナノレベルの現象解明」の側面からはナノ電極間による核酸分子の電気的測定(川合知二)、表面力・共振ずり測定法(栗原和枝)、超高速赤外非線形分光法・テラヘルツ電磁波分光スペクトル(富永圭介)といった計測手法の発展が見られる。

「自己組織性を有する高機能材料の創出」の側面からは、チタン結合性ペプチドによる結晶成長システム(芝清隆)およびその技術を応用したデバイス開発(山下一郎)という研究課題間の水平展開が見られた。

1.2.2 研究成果の科学技術的および社会・経済的な波及効果

(1) 科学技術の進歩への貢献

核酸塩基分子の種類を1分子単位で識別できることを実証した成果(川合知二)は、1000ドルゲノムシーケンスを実現する基盤技術としての道を拓いた。

表面力・共振ずり測定法を用いたナノ界面の評価技術(栗原和枝)は、コロイド力の理解に対する革新的な貢献につながったとして海外でも高く評価されている。

金属イオンを活用した自己組織化の化学(藤田誠)は、物質化学における新しい研究領域にまで発展し、また自己組織化で創出したナノスケール中空構造体の内部空間を反応場として活用するといった機能化学も展開されナノサイエンスにおける新研究領域の開拓を先導した。

(2) 社会・経済的波及効果

環動性材料(伊藤耕三)は大学ベンチャー(ASM 社)を通して世界初となるトポロジカル高分子の実用化を達成した。塗料用途から始まりエラストマーにしての誘電アクチュエータなどへと広がっている。柔軟性、耐衝撃性、振動吸収性といった優れた物性を活かしている。研究領域の成果が実用化に至った例としては他にも表面力・ずり測定装置の商品化(栗原和枝)がある。

実用化に向けた展開として、自己組織化現象を利用してナノスケールの構造体を自在に作製できる技術(藤田誠)は、結晶スポンジを使って X 線構造解析を NMR 並の容易な構造分析法にする可能性を示している。ナノポア技術(川合知二)は、次々世代シーケンサ技術の本命と目され、わが国発の基盤技術として、シーケンサ技術が米国の独壇場となっている現状を大きく変える可能性を秘めている。タンパク質(フェリチン)の自己組織化を利用した、バイオテンプレート(山下一郎)は東北大学寒川誠二の量子ドット極表面に応用され、太陽電池を目指している。

第2章 追跡調査

2.1 追跡調査について

2.1.1 調査の目的

追跡調査は、研究領域終了から一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、科学技術振興機構(JST)の事業および事業運営の改善に資するために行うもので、研究領域終了後の研究代表者の研究課題の発展状況等を、「2009年度戦略的創造研究推進事業(ナノテクバーチャルラボ)に係る成果論文展開調査」も含めて調査した。

2.1.2 調査の対象

本追跡調査はCREST研究領域「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製(2002～2007年度)」の研究代表者全員を対象とする。表2-1に調査対象と調査対象期間を示す。

表 2-1 調査対象と調査対象期間

採択年度	研究実施期間	追跡調査対象期間	研究課題数
2002年度	2002年11月～2008年3月	2008年4月～2012年9月	10

2.1.3 調査の方法

(1) 研究助成金

本研究領域終了以降に、研究代表者が代表もしくはそれに相当する立場(総括研究者、プロジェクトリーダー等)で獲得した外部研究資金を調査した。

対象となる外部研究資金と調査方法は以下の通りである。

① 科研費

KAKEN 科研費助成事業データベース¹ から、研究代表者が代表となっている研究課題を検索した。

② JST 事業

JST ホームページ²で研究代表者の情報を検索し、本研究領域終了以降に研究代表者が代表となって採択された事業もしくはプロジェクト(研究総括あるいは領域総括としての関与は含まない)を抽出した。

③ NEDO プロジェクト

NEDO ホームページ³のサイト内検索、および成果報告書データベース⁴(Login 利用には

¹ <http://kaken.nii.ac.jp/>

² <http://www.jst.go.jp/>

³ <http://www.nedo.go.jp/>

ID とパスワードが必要) から、研究代表者の情報を検索し、プロジェクト終了以降に代表者、もしくはプロジェクトリーダー等として実施しているプロジェクトの有無を確認した。

④最先端・次世代研究開発支援プログラム

最先端研究開発支援プログラム(FIRST プログラム)のホームページ⁵および最先端・次世代研究開発支援プログラムのホームページ⁶から、研究代表者の採択実績を確認した。

⑤その他

本研究領域においては、医学分野への応用も想定されることから、厚生労働科学研究成果データベース⁷から、厚生労働科研究費の獲得実績についても確認した。

(2) 論文

本研究領域期間中の発表論文は、終了報告書に記載のある論文について、2009 年度に実施したナノテクバーチャルラボ成果論文展開調査の結果に基づき、論文データベース(使用データベースは Web of science)でデータが確認できるもの(=被引用件数が確認できるもの)をカウントし、その中で研究代表者が著者に含まれるものをカウントした。本研究領域終了以降の発表論文は、研究代表者の発表論文について、Scopus(Elsevier)の名寄せ機能を用いて検索を行った。なお、著者名だけでは研究代表者の論文と特定できない場合には、所属機関の情報や内容から絞り込みを行った。

次に、本研究領域期間中および本研究領域終了後の論文数を求めた。本研究領域終了後の論文については Article と Review に絞り込み、さらに研究代表者が筆頭著者(1st Author)もしくは責任著者(Last Author)となっている論文(以下「責任著者論文」)の数を求めた。

(3) 特許

本研究領域期間中の出願特許の成立および海外出願の状況と、本研究領域終了以降の国内・海外出願特許について調査した。国内特許の出願・成立状況の検索・確認には、国内特許公報 ATMS を、海外(国際)出願・成立状況の検索・確認には、欧州特許庁の esp@cenet を用いた。

本研究領域期間中の出願特許については、まず国内出願特許の成立状況を国内特許公報 ATMS で確認した。次に、その出願を優先権とする国内・海外(国際)出願と成立状況を esp@cenet で確認した。

本研究領域終了以降の出願特許については、研究代表者が発明者に含まれる国内出願特許を検索し、成立状況を確認した。海外(国際)出願と成立状況については、本研究領域期間中出願特許の確認方法に準じ、esp@cenet を用いて行った。

⁴ <https://app5.infoc.nedo.go.jp/disclosure/>

⁵ <http://first-pg.jp/about-us/about-30.html>

⁶ <http://www.jsps.go.jp/j-jisedai/life.html>

⁷ <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>

2.2 アウトプット概要

2.2.1 研究助成金から見た研究の発展状況

表 2-2 に、研究代表者の本研究領域終了以降の助成金獲得リストを示した。

本研究領域終了と同時に定年退官した 1 名を除く 9 名が、何らかの研究助成金あるいは新たなプロジェクトを通じて、研究を継続・発展させている。

主な発展としては、本研究領域の後継・発展型ともいえる CREST 研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」に 3 名が採択され、研究を継続している(栗原和枝、下村政嗣、藤田誠)。

川合知二は世界のトップを目指す 30 の最先端研究課題 (FIRST プログラム)に「1 分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究」が採択された。1 分子解析技術により、既存技術では超えることのできない技術障壁を突破しトータル検査時間 15 分以内で呼気中疾病マーカー、血中ガンマーカー、ウイルス・病原菌等を検出する革新ナノバイオデバイスの開発を目指している。

JST 研究成果展開事業「産学共創基礎基盤研究プログラム」に、富永圭介を研究代表者とする「凝縮相テラヘルツ分子科学の深化」が採択されている。このプログラムは「産学共創の場」を積極的に活用して、将来的に研究成果が産業界で活用できるよう、研究の遂行中に「産」と「学」との密接な意見交換を行いながら研究を推進するもので、富永圭介は食品、安全・安心、医療、薬剤などへのテラヘルツ波の産業応用の基盤技術構築を目指している。

栗原和枝が 2008 年に実施した JST 産学連携・技術移転事業(独創モデル化)では、栗原和枝が本研究領域期間中に開発した共振ずり測定装置の技術移転が行われ、2010 年にアルバック理工株式会社から商品化されるに至った。

表 2-2 研究代表者の研究助成金獲得状況

A. 助成金リスト		年度												金額 (百万円)				
採択 年度	研究代表者	研究費名称	研究テーマ名	開始 年度	終了(予定) 年度	00	01	02	03	04	05	06	07		08	09	10	11
2002	伊藤 耕三	科研費 基盤研究(A)	スライディングラフトコポリマーのミクロ相分離構造	2008	2008	研究領域期間中						研究領域終了以降						15.6
		NEDO、ナノテク・先端部材実用化研究開発ステージ1	スライディング・マテリアルを用いた先端高分子部材の開発研究	2008	2010													209.4
		科研費 基盤研究(S)	環状高分子材料の動的制御	2008	2012													202.7
2002	川合 知二	科研費 基盤研究(A)	DNAナノ構造体の創成と物性の研究	2006	2008	研究領域期間中						研究領域終了以降						52.1
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	遷移金属酸化物ナノ構造体における階層を越えたプログラム自己創発化学	2008	2012													100.9
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	分子ナノシステムの創発化学	2008	2012													68.6
		科研費 基盤研究(A)	単一バイオ分子解析に向けたナノチャネル構造体の創成	2009	2011													47.5
		最先端研究開発支援プログラム	1分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究—超高速単分子DNA シークエンシング、超低濃度ウイルス検知、極限生体分子モニタリングの実現—	2009	2013													2877.0
2002	栗原 和枝	科研費 特定領域研究	微細空間における2成分液体の構造安定性	2007	2008	研究領域期間中						研究領域終了以降						10.4
		JST 産学連携 技術移転事業 独創モデル化	製品化のためのツインバス型共振ずり装置の開発	2008	2008													
		科研費 基盤研究(A)	固体表面間の束縛液体のナノレオロジー・ナノトライボロジーの研究	2008	2010													49.1
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	生体機能分子を固定したソフト界面の表面力測定	2008	2012													75.9
		JST CREST「ナノ界面技術の基盤構築」領域	表面力測定によるナノ界面技術の基盤構築	2008	2013													
		文部科学省 大学発グリーンイノベーション創出事業(GRENE) 事業先進環境材料分野・グリーントライボ・イノベーション・ネットワーク		2011	2015													
2002	芝 清隆	科研費 基盤研究(A)	生体高分子間の弱い相互作用を利用したナノスケール経路のモジュレーター創製	2011	2013	研究領域期間中						研究領域終了以降						33.3
2002	下村 政嗣	科研費 基盤研究(A)	自己組織化ハニカム構造によるフォトニック結晶導波路のラビッドプロトタイプ化	2006	2008	研究領域期間中						研究領域終了以降						53.0
		NEDO ナノテク・先端部材実用化研究開発	非対称ナノハニカム構造を持つ高機能遮光防止膜とその自己組織化製造プロセスの開発(ステージ1)	2007	2007													
		JST CREST「ナノ界面技術の基盤構築」領域	階層的に構築されたバイオミメティック・ナノ表面創製技術の開発	2008	2013													
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	生物多様性を規範とする革新的材料技術	2012	2016													18.3
2002	徳永 史生	研究領域終了以降データなし		研究領域期間中						研究領域終了以降								
2002	富永 圭介	科研費 学術創成研究費	THz波高分解吸収スペクトラム測定による分子・格子の固有振動と分子構造の同定	2005	2009	研究領域期間中						研究領域終了以降						596.1
		JST 研究成果展開事業 産学共創基盤研究プログラム	凝縮相テラヘルツ分子科学の深化プログラム	2008	2010													28.6
2002	林崎 良英	文部科学省 ゲノムネットワーク研究領域	ゲノム機能情報の集中的解析	2004	2008	研究領域期間中						研究領域終了以降						
2002	藤田 誠	科研費 基盤研究(A)	自己組織化精密空間における反応創出	2007	2009	研究領域期間中						研究領域終了以降						47.7
		JST CREST「ナノ界面技術の基盤構築」領域	自己組織化有限ナノ界面の化学	2007	2012													
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	数十-数百成分一義構造体の創発的自己集合	2008	2012													85.0
		JST 戦略的国際科学技術協力推進事業「日本-フィンランド研究交流」	自己組織化金属錯体による機能性材料の開発	2009	2011													
2002	山下 一部	JST 国際科学技術基盤整備事業	バイオメディカル応用を目指したシリコンナノワイヤ電界効果トランジスタのバイオ分子表面修飾	2011	2014	研究領域期間中						研究領域終了以降						
		JST 戦略的国際科学技術協力推進事業 「日本-シンガポール研究交流」	フェリチンとナノインプリントにより実現するDNAセンサー	2012	2015													

2.2.2 論文

論文発表件数の推移は研究者の研究活動をしめす重要な指標であると考えられるため、本研究領域期間中の論文数と期間終了後の論文数とを比較した（表 2-3）。

期間中の論文は、2009 年度に実施したナノテクバーチャルラボ成果論文展開調査の結果に基づき、論文データベース（使用データベースは Web of science）でデータが確認できるもの（＝被引用件数が確認できるもの）をカウントした。CREST はチーム型研究であり、期間中の論文には研究代表者が含まれない論文もあるため、チーム全体の論文数(①)と研究代表者が著者に含まれる論文数(②)に分けてカウントした。

期間後の論文については、研究代表者のものについてのみ検索を行った。検索データベースには Scopus(Elsevier)を用い、対象とするドキュメントタイプは Article と Review に絞りカウントし(③)、Conference Paper 等は含んでいない。

2008 年 3 月までが本研究領域期間であるため、2008 年発表の論文が期間中・期間後のどちらにあたるかについては、終了報告書に記載のある論文で終了年(2008 年)に発表となった場合は期間中として、翌年以降に発表の場合は期間後としてカウントした。そのため終了報告書に記載のある論文数とは必ずしも一致しない。

また、期間後論文については、研究代表者の責任論文(1st Author か Last Author に名前があるもの)をカウントした(④)。

本研究領域期間中の研究領域全体の発表論文数は 750 報であったが、そのうち研究代表者を著者に含むものは 363 報であり、全体の半数程度であった。一方、本研究領域終了後の研究代表者の発表論文数は 585 報であり、期間中を上回った。川合知二(67 報→134 報)、林崎良英(17 報→143 報)、山下一郎(32 報→70 報)の増加が目立つが、期間中の論文は終了報告書に記載のあるものに限っているため、期間後の論文発表数とは単純に比較できない。その他の研究代表者については、期間後の発表論文数は本研究領域期間中と比べて極端な増減はなく、全体として期間後も本研究領域期間中とほぼ変わらぬペースで論文発表が行われているといえる。本研究領域終了後の研究代表者の責任論文は 364 報で、本研究領域期間中の発表論文数とほぼ同じである。

表 2-3 研究者の論文(原著論文)数

採択 年度	研究課題	研究代表 者	① 研究領域 期間中の 論文数	② ①のうち 研究代表者の 論文数	③ 研究領域 終了後の 論文数	④ 研究領域 終了後の 責任著者論 文数
2002 年度	トポロジカルゲルを 利用した医療用生体 機能材料の創製	伊藤 耕三	122	32	35	27
2002 年度	プログラム自己組織 化による人工生体情 報材料創製	川合 知二	67	67	134	98
2002 年度	固-液界面の液体の ナノ構造形成評価と 制御	栗原 和枝	23	13	15	15
2002 年度	プログラマブル人工 蛋白質からの組織体 構築	芝 清隆	38	36	28	17
2002 年度	高分子の階層的自己 組織化による再生医 療用ナノ構造材料の 創製	下村 政嗣	84	45	53	47
2002 年度	分子配列による蛋白 モジュールの開発と 展開	徳永 史生	60	13	7	2
2002 年度	ナノスケールにおけ る反応制御の基本原 理の構築	富永 圭介	84	20	23	17
2002 年度	ゲノムレベルの生体 分子相互作用探索と 医療に向けたナノレ ゴ開発	林崎 良英	18	17	143	38
2002 年度	自己組織化分子シス テムの創出と生体機 能の化学翻訳	藤田 誠	221	88	77	68
2002 年度	バイオのナノテクノ ロジーを用いたナノ 集積プロセス	山下 一郎	33	32	70	35
	合 計		750	363	585	364

2.2.3 特許

特許出願件数は基礎研究から産業への貢献を分析する一つの指標であると考えられるため、本研究領域期間中と終了後の特許出願数および登録数を各研究代表者について調査し、表 2-4 に示した。表 2-5 には、本研究領域期間中および期間後を通じて、特許として成立したものの一覧を示した。

研究代表者 10 名の本研究領域期間中出願特許の合計は、国内 160 件、海外 62 件となっているが、下村政嗣(国内 62 件、海外 18 件)と伊藤耕三(国内 49 件、海外 19 件)の 2 名の特許出願数が突出して多い。川合知二(国内 16 件、海外 10 件)、藤田誠(国内 17 件、海外 4 件)も活発な特許出願を行った。成立特許は国内 82 件、海外 51 件であり、出願特許の過半数が特許として成立した。

本研究領域終了以降も特許出願が確認された研究代表者は 7 名である。出願・成立件数については、出願から公開までにタイムラグがあり、審査請求に時間を要することから、期間中の出願・成立件数とは単純に比較すべきものではないが、先述の伊藤耕三、下村政嗣、川合知二、藤田誠の 4 名は、終了以降も引き続き活発な特許出願を行っている。

表 2-4 研究領域期間中・終了後の特許の出願と成立状況

採択年度	研究代表者	研究領域期間中				研究領域終了以降			
		出願件数		登録件数		出願件数		登録件数	
		国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)
2002 年度	伊藤 耕三	49	19	25	24	10	3	0	0
	川合 知二	16	10	8	7	11	16	4	5
	栗原 和枝	5	1	4	1	0	0	0	0
	芝 清隆	8	8	7	8	3	3	1	0
	下村 政嗣	62	18	31	8	14	2	2	4
	徳永 史生	0	0	0	0	0	0	0	0
	富永 圭介	0	0	0	0	0	0	0	0
	林崎 良英	2	1	1	0	6	1	2	0
	藤田 誠	17	4	5	3	7	1	1	1
	山下 一郎	1	1	1	0	5	2	2	3
領域全体	160	62	82	51	56	28	12	13	

表 2-5 プロジェクト期間中・期間後の登録特許リスト

伊藤 耕三

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2003-39 8774	2005-15 4675	4461252	ポリロタキサン及 びその製造方法	国立大学法人 東京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、趙 長明	W02005052026	EP1693399 (B1) US7847049 (B2) CN100503688 (C) CA2547691 (C)
	2006-51 0169		4821005	架橋ポリロタキサ ンを有する化合物 及びその製造方法	国立大学法人 東京大学	伊藤 耕三、木戸 脇 匡俊、櫻井 雄三、趙 長明	W02005080469 US2009312490	EP1707587 (B1) CN1910218 (B) CA2552835 (C)
	2004-00 3479		4821006	架橋ポリロタキサ ン及びその製造方 法	国立大学法人 東京大学	伊藤 耕三、木戸 脇 匡俊	W02005080470	EP1710269 (B1) US8017688 (B2) CN191021 (B) CA2552837 (C)
	2006-51 1723		4482633	ポリロタキサンを 有するポリマー材 料、並びにその製 造方法	国立大学法人 東京大学	伊藤 耕三、木戸 脇 匡俊	W02005095493	US7622527 (B2) CN100489015 (C)
	2005-25 0984	2007-06 3398		疎水性直鎖状分子 ポリロタキサン及 び架橋ポリロタキ サン	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎	W02007026577	US7893168 (B2) KR100962771 (B1)
	2005-25 1435	2007-06 3411	5051491	環状分子減量ポリ ロタキサンの製造 方法	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-25 1441	2007-06 3412		親水性修飾ポリロ タキサン及び架橋 ポリロタキサン	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎	W02007026594	KR100977932 (B1)
	2005-25 5129	2007-06 3517		ポリロタキサン含 有溶液及びその使 用	国立大学法人 東京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、佐光 貞樹、 中島 隆夫	W02007026879	EP1932886 (B1) CN101300302 (B)

期 間 中	2005-29 3535	2007-09 9972	4420883	積層塗膜	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3536	2007-09 9973	4376846	焼付け硬化型水系 クリアー塗料	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3537	2007-09 9974	4420884	積層塗膜	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3538	2007-09 9975	4379734	焼付け硬化型水系 ソフトフィール塗 料	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3539	2007-09 9976	4420885	積層塗膜	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3540	2007-09 9977	4385165	常温乾燥型水系ク リヤー塗料	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3541	2007-09 9978	4376847	常温乾燥型水系ソ フトフィール塗料	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3548	2007-09 9981	4420886	積層塗膜	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 3831	2007-09 9989	4376848	硬化型溶剤系クリ ア塗料	日産自動車株式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		

期 間 中	2005-29 3835	2007-09 9993	4376849	常温乾燥型溶剤系 クリア塗料及び塗 膜並びにポリロタ キサン	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8568	2007-10 6862	4424505	車体に形成された 硬化型水系ストー ンガードコート	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8569	2007-10 6863	4420887	車体に形成された 硬化型溶剤系スト ンガードコート	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8570	2007-10 6864	4420888	車体に形成された 焼付け乾燥型水系 ストーンガードコ ート	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8571	2007-10 6865	4420889	車体に形成された 焼付け乾燥型溶剤 系ストーンガード コート	日産自動車株 式会社、国立 大学法人 東 京大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8572	2007-10 6866	4379735	ポリロタキサン含 有塗膜補修用ワッ クス	日産自動車株 式会社、国立 大学法人東京 大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8573	2007-10 5620	4671118	補修積層塗膜及び 補修積層塗膜の作 製方法	日産自動車株 式会社、国立 大学法 東京 大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8574	2007-10 6867	4379736	常温乾燥又は加熱 乾燥型水系塗膜保 護剤及び水系塗膜 保護膜	日産自動車株 式会社、国立 大学法人東京 大学	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎		
	2005-29 8576	2007-10 6869	4424506	ウェットオンウェ ット型積層塗膜の 形成方法	日産自動車株 式会社、国立 大学法人東京 大学	伊藤 耕三、荒木 潤、横山 博志、 山中 雅彦、鈴木 達也		

期 間 中	2005-29 8577	2007-10 6870	4379737	メタリック塗膜の 下地形成塗料及び 塗膜	日産自動車株 式会社、国立 大学法人東京 大学	伊藤 耕三、荒木 潤、加納 詳子、 山中 雅彦、鈴木 達也		
	2004-00 3478		3970901	架橋ポリロタキサ ンを有する化合物 及びその製造方法	東京大学	木戸脇 匡俊、伊 藤 耕三	W02004084222	US7886333 (B2) CN100498968 (C)
	2004-13 8039			架橋ポリロタキサ ンを有する材料、 並びにそれらの製 造方法	東京大学	荒木 潤、伊藤 耕三	W02005108464	US7612142 (B2)
	2005-04 3695			ポリロタキサン及 びポリマーを有す る材料、及びその 製造方法	東京大学	木戸脇 匡俊、伊 藤 耕三	W02006088200	US7981943 (B2)
	2005-25 1508			疎水性修飾ポリロ タキサン及び架橋 ポリロタキサン	東京大学、日 産自動車	伊藤 耕三、荒木 潤、鈴木 達也、 山中 雅彦、渡邊 健太郎	W02007026578	US7943718 (B2) KR100977933 (B1)

川合 知二

期 間 中	2003-40 3398	2005-16 4387	4324707	DNAチップおよ びそれを用いたバ イオセンサー	財団法人大阪 産業振興機構	川合 知二、リ ー・ヘヨン、パ ク・ジョンワン、 キム・ジョンミ ン、ジョン・ホ スプ		
	2003-41 2356	2005-17 5164	3864232	ナノギャップ電極 の製造方法及び該 方法により製造さ れたナノギャップ 電極を用いた素子	独立行政法人 産業技術総合 研究所	内藤 泰久、水谷 亘、川西 祐司、 大塚 洋一、松本 卓也、田畑 仁、 川合 知二		
	2004-08 8133		4734234	生体分子に関する 形態及び情報を I S - F E T を利用 して検出する測定 法およびシステム	独立行政法人 科学技術振興 機構	大竹 才人、宇野 毅、浜井 知歩、 田畑 仁、川合 知仁	W02005090961	

期 間 中	2004-18 8360		4452278	探針装置	独立行政法人 科学技術振興 機構	松本卓也、川合 知二	W02006001108	US7487667 (B2) US7874202 (B2)
	2004-28 7549		4112597	自己組織化材料の パターンニング方 法、及び自己組織 化材料パターンニ ング基板とその生産 方法、並びに自己 組織化材料パター ニング基板を用い たフォトマスク	独立行政法人 科学技術振興 機構	大竹 才人、中松 健一郎、田畑 仁、川合 知仁	W02006035859	
	2004-38 1549		4585523	自己組織化材料ま たは微粒子を基板 上に固定化する方 法、および当該方 法を用いて作製し た基板	独立行政法人 科学技術振興 機構	川合 知二、田畑 仁、大塚 洋一、 山田 郁彦、松本 卓也	W02006070841	US7829546 (B2)
	2006-22 9903	2008-05 3566	4992009	磁気抵抗素子およ びその製造方法、 並びにその利用	国立大学法人 大阪大学、学 校法人近畿大 学	松本 卓也、山田 郁彦、黒田 孝 義、川合 知二		
	2007-11 2431		4919363	ナノ材料用導電材 料およびナノ材料 の導電接続方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	高見 知秀、安立 京一、川合 知二	W02008129938	
期 間 後	2008-05 7321	2008-27 0752		有機電界効果トラ ンジスター及びそ の製造方法	国立大学法人 大阪大学、信 越化学工業株 式会社	谷口 正輝、川合 知二、川口 英 幸、福井 育生	EP1976040 US2008308791 TW200905937 KR2008008770 3 CN101383399	CN101383399 (B)
	2009-51 0819		4919363	ナノ材料用導電材 料およびナノ材料 の導電接続方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	高見 知秀、安立 京一、川合 知二	W02008/12993 8	なし

期 間 後	2009-52 9056		4875161	ゆらぎ発振器、ゆらぎ発振システム、観測装置、及び制御システム	国立大学法人 大阪大学	堀田 育志、神吉 輝夫、浅川 直 紀、河原 敏男、 川合 知二、田畑 仁	W02009/02532 7	
	2008-23 0174	2009-03 8384	4326968	半導体発光素子	独立行政法人 科学技術振興 機構	田中 秀和、川合 知二	W003081680	US7468282 (B2) US7309903 (B2)
	2008-23 9827	2010-06 9730		ナノインプリント リソグラフィー用 の高耐久性レプリ カモールドおよび その作製方法	国立大学法人 大阪大学、チ ュンナム・ナ ショナル・ユ ニバーシティ	川合 知二、リ ー・ヘヨン、リ ー・ボンクック、 キム・ドンビョ、 ホン・ランヨン		KR100928184 (B1)
	2010-08 6460	2010-15 1848	4585523	自己組織化材料ま たは微粒子を基板 上に固定化する方 法、および当該方 法を用いて作製し た基板	独立行政法人 科学技術振興 機構	川合 知二、田畑 仁、大塚 洋一、 山田 郁彦、松本 卓也	W02006070841	US7829546 (B2)

栗原 和枝

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2005-13 6532	2006-31 2698	4654066	高分子薄膜の製造 方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	栗原 和枝、水上 雅史、鐘 国倫		
	2005-13 6533	2006-31 2148	4863645	分子マクロクラス ターの形成方法と 高分子薄膜の製造 方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	栗原 和枝、遠 藤 聡		
	2007-05 4876	2008-21 3096	4974712	ナノ粒子集積体の 製造方法およびナ ノ粒子集積体	独立行政法人 科学技術振興 機構	栗原 和枝、遠藤 聡、新澤 達朗		
	2005-28 2768		4615568	ざり測定方法及び その装置	独立行政法人 科学技術振興 機構	栗原 和枝、佐久 間 博、水上 雅 史	W02007037241	US7845231 (B2) CN101278184 (B)
	2005-28 2769							

芝 清隆

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2002-38 0360	2003-25 0548	4911857	多機能塩基配列の 設計方法	富士通株式会 社、芝 清隆	佐藤 洋子、北島 正人、芝 清隆	US2004214206	US7243031 (B2)
	2005-51 2129		4885542	チタン、銀、シリ コンに結合能を有 するペプチド	独立行政法人 科学技術振興 機構	芝 清隆、佐野 健一	W02005010031	US7498403 (B2) CN100586959 (C)
	2005-05 1816 (2004-1 39247 が 優先権)	2005-34 3885	4873870	薬物カーボンナノ ホーン複合体から なるALP発現誘 導剤および抗ガン 剤とその製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構、日本電 気株式会社	飯島 澄男、湯田 坂 雅子、安嶋 久美子、村上 達也、芝 清隆	US2006193919	US7537786 (B2)
	2006-52 7869 (2004-2 24554 が 優先権)		4568723	多数種モチーフ配 列のランダム重合 による人工遺伝子 及び人工タンパク 質集団の作製法	独立行政法人 科学技術振興 機構	芝 清隆、齊藤 博英	W02006011589	
	2006-51 9658 (2005-0 06720 が 優先権)		3916653	チタン結合性フェ リチン及び無機粒 子の配置方法	松下電器産業 株式会社	山下 一郎、芝 清隆	W02006064639	US7439334 (B2)
	2006-54 9069 (2004-3 74093 が 優先権)		4843505	ナノ黒鉛構造体ー 金属ナノ粒子複合 体	独立行政法人 科学技術振興 機構	芝 清隆、佐野 健一、岩堀 健治	W02006068250	EP1840082 (B1) US8017729 (B2) KR100905526 (B1) CA2592180 (C)
	2007-51 7866 (2005-1 55438 が 優先権)		4592752	機能性材料の三次 元構造体	独立行政法人 科学技術振興 機構	芝 清隆、佐野 健一	W02006126595	EP1905869 (B1)
期間 後	2008-24 6800	2009-07 0390	4989600	多機能塩基配列の 設計方法	富士通株式会 社、芝 清隆	佐藤 洋子、北島 正人、芝 清隆	US2003224480	

下村政嗣

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2003- 07984 9	2004- 28309 8	43810 16	DNA一分子の特異的 塩基配列検出法	独立行政法人 科学技術振興 機構	居城 邦治、松尾 保孝、下村 政嗣		
	2003- 12715 0	2004- 33033 0	45560 55	ハニカム構造体を鋳型 としたメゾ構造体の作 製	独立行政法人 理化学研究所	下村 政嗣、藪 浩、小幡 法章、 大園 拓哉		
	2003- 18715 9	2005- 02312 2	40822 93	撥水撥油性薄膜および その製造方法	旭硝子株式会 社	下村 政嗣、藪 浩、海田 由里 子、山本 博嗣		
	2003- 33072 2	2005- 09573 3	44505 96	微粒子の製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	藪 浩、田中 賢、 下村 政嗣		
	2003- 35895 9	2005- 12045 0	41214 42	DNAの無電解メッキ による金属細線構造の 構築	独立行政法人 科学技術振興 機構	居城 邦治、橋本 裕一、下村 政嗣		
	2003- 39919 5	2005- 15252 6	46108 85	細胞増殖抑制フィルム および医療用具	ゼオンメディ カル株式会社	田中 賢、下村 政嗣、豊川 秀英		
	2003- 39919 7	2005- 15252 7	45123 51	消化器系ステント	ゼオンメディ カル株式会社	田中 賢、下村 政嗣、豊川 秀英		
	2004- 04055 0	2005- 23223 8	43423 38	3次元多孔質構造体と その製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	田中 賢、竹林 允史、下村 政嗣		
	2004- 08157 0	2005- 26277 7	45497 07	高品質ハニカム構造フ ィルムの製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	小幡 法章、藪 浩、田中 賢、下 村 政嗣		
2004- 08372 8	2005- 27068 8	45129 18	マイクロリングあるい はマイクロドットを呈 した微細パターン製の 製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	藪 浩、田中 賢、 下村 政嗣			

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2005- 50420 5		47469 84	生体適合性と温度応答性を併せ持つ高分子	独立行政法人 科学技術振興 機構	田中 賢、伊土 直子、下村 政嗣	W02004087228	
	2006- 02236 5	2006- 15230 9	45798 40	ハニカム構造を有する生分解性フィルムの製造方法	帝人株式会社	福平 由佳子、北 菌 英一、兼子 博章、鷺見 芳 彦、下村 政嗣、 田中 賢		
	2005- 04138 1	2006- 22319 7	49504 26	神経細胞の培養方法、神経細胞培養基材および神経細胞システムの製造方法	株式会社日立 製作所、国立 大学法人北海 道大学	桑原 孝介、宮内 昭浩、下村 政 嗣、田中 賢、藪 浩、鶴間 章典	US2006183222 GB2423774	GB2423774 (B)
	2005- 14316 2	2006- 31429 9	49294 47	間葉系幹細胞から軟骨細胞を調製する方法	国立大学法人 北海道大学	田中 賢、森田 有香、山本 貞 明、下村 政嗣		
	2005- 22210 7	2006- 07025 4	49040 25	フィルムの製造方法	富士フイルム 株式会社	山崎 英教、伊藤 晃寿、下村 政 嗣、田中 賢、藪 浩		
	2005- 28126 8	2007- 08973 7	44372 27	人工血管	国立大学法人 北海道大学	田中 賢、高山 あい子、下村 政 嗣		
	2005- 30389 8	2007- 11285 6	48301 04	パターン化ハニカム状多孔質体の製造方法	国立大学法人 北海道大学	下村 政嗣、藪 浩、田中 賢		
	2005- 32171 7	2007- 12566 5	49862 04	微細構造体および微細構造体の製造方法	株式会社日立 製作所	桑原 孝介、宮内 昭浩、下村 政 嗣、藪 浩、樋口 剛志		
	2006- 01637 7	2007- 19775 3	48320 90	金属製薄膜とその製造方法	国立大学法人 北海道大学、 富士フイルム 株式会社	下村 政嗣、藪 浩、山崎 英教		

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2007- 50055 3		50463 87	ハニカム構造体の製造 方法	国立大学法人 北海道大学、 協立化学産業 株式会社	下村 政嗣、藪 浩、児島 美季、 壺内 幹彦、尾上 慎弥	W02006080362	
	2006- 05733 5	2007- 22934 8	50327 78	生体組織再生用材料	株式会社日立 製作所	桑原 孝介、宮内 昭浩、下村 政 嗣、田中 賢、藪 浩		
	2007- 52683 8		50415 34	ハニカム状多孔質体の 製造方法。	国立大学法人 北海道大学、 富士フイルム 株式会社、帝 人株式会社	下村 政嗣、田中 賢、藪 浩、山崎 英教、外園 裕 久、福平 由佳 子、兼子 博章	W02006112358	
	2006- 14928 4	2007- 31900 6	48539 05	セルチップ	国立大学法人 北海道大学、 富士フイルム 株式会社	田中 賢、築山 周作、山本 貞 明、下村 政嗣、 山崎 英教、成瀬 英明		
	2007- 08183 2	2007- 29136 7	49452 81	多孔フィルムの製造方 法	国立大学法人 北海道大学、 富士フイルム 株式会社	下村 政嗣、藪 浩、三木 康史、 山崎 英教、伊藤 晃寿		
	2007- 08985 0	2008- 24943 4	49671 04	バイオセンサーチップ	株式会社メン テック、地方 独立行政法人 北海道立総合 研究機構、国 立大学法人室 蘭工業大学、 国立大学法人 北海道大学	森永 忠輔、日置 岳彦、吉田 光 則、田中 大之、 金木 則明、島田 浩次、下村 政 嗣、藪 浩、児島 美季		

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2007- 14684 9	2008- 29650 2	49101 93	周期的な構造が形成された樹脂フィルムの製造方法	三井化学株式会社、国立大学法人北海道大学	西塾 文晃、高木 斗志彦、桑原 昌宏、下村 政嗣、居城 邦治、山本 貞明、松尾 保孝、藪 浩		
	2005- 05823 6		49567 53	細胞の分化／増殖を制御するための基材	国立大学法人北海道大学	田中 賢、鶴間 章典、山本 貞明、下村 政嗣	W02006093207	
	2005- 30960 1		48762 61	ブロック共重合体からなるナノディスク	国立大学法人北海道大学	藪浩，樋口剛志，下村政嗣	W02007049494	
	2006- 02694 4			ブロック共重合体からなるナノディスク	国立大学法人北海道大学	藪浩，樋口剛志，下村政嗣	W02007088957	US7794838 (B2)
			43907 8	微細突起構造体及びその製造方法	独立行政法人科学技術振興機構	田中賢、下村政嗣、竹林允史、藪浩	W02004048064	US7799378 (B2)
			45798 24	ハニカム構造を有する生分解性フィルム	帝人株式会社	福平 由佳子、北 菌 英一、兼子 博章、鷺見 芳彦、下村 政嗣、田中 賢	W02004089434	EP1616584 (B1) US8097273 (B2) TWI255838 (B) AU2004228849 (B2)
			46823 32	サブミクロンハニカム構造の製造法	国立大学法人北海道大学	下村政嗣、藪浩	W02006022341	US7531211 (B2)
期 間 後	2009- 09797 6	2009- 18374 0	45265 89	カバードステント	テルモ株式会社	下村 政嗣、田中 賢、石井 直樹		
	2010- 04428 4	2010- 13143 5	45798 24	ハニカム構造を有する生分解性フィルム	帝人株式会社	福平 由佳子、北 菌 英一、兼子 博章、鷺見 芳彦、下村 政嗣、田中 賢	W02004089434	EP1616584 (B1) US8097273 (B2) TWI255838 (B) AU2004228849 (B2)

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2003- 40797 3	2005- 17095 9	42135 77	グラフト重合鎖固定基 材、グラフト重合鎖固定 基材の製造方法及び測 定方法	独立行政法人 科学技術振興 機構、独立行 政法人理化学 研究所	松田 武久、木戸 秋 悟、アリムジ ヤン・イディリ ス、林崎 良英		
期 間 後	2008- 03532 5	2009- 17193 5	43703 85	プライマー、プライマー セット、それをを用いた核 酸増幅方法および変異 検出方法	独立行政法人 理化学研究所 株式会社ダナ フォーム	林崎 良英、岡本 晃充、レジャバ アレキサンダ ー、向後 泰司		
	2008- 11892 2	2009- 26836 2		RNAの修飾とRNA からDNAを調製する 方法	株式会社ダナ フォーム	林崎 良英、ピエ ロ カルニンチ、 マチィアス ハ ーベス		
	2009- 50335 3		44508 67	等温増幅方法およびそ れに用いる等温増幅用 キット	独立行政法人 理化学研究所 株式会社ダナ フォーム	林崎 良英、伊藤 昌可、レジャバ アレキサンダ ー、辨野 義己、 三谷 康正、金森 基	W02009/05451 0	

藤田 誠

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2002- 32006 2	2004- 15566 0	38927 96	球状遷移金属錯体およびその製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	藤田 誠、富永 昌英、山口 健太 郎、鈴木 桂祐、 坂本 茂		
	2004- 38215 2	2006- 18856 0	47922 19	高分子錯体	国立大学法人 東京大学、ト ヨタ自動車株 式会社	藤田 誠、河野 正規、大森 修、 井上 とく太		
	2005- 19643 8	2007- 01594 7	49404 22	球状遷移金属錯体およびその製造方法	国立大学法人 東京大学	藤田 誠、富永 昌英、鈴木 康介		
	2006- 06432 6	2007- 23851 9	50259 70	中空の殻内部に含フッ素アルキル基を有する中空遷移金属錯体、及びその製造方法	独立行政法人 科学技術振興 機構	藤田 誠、佐藤 宗太、飯田 淳 也、鈴木 康介		
	2007- 05760 1		48259 12	細孔を有する高分子錯体及び高分子錯体の細孔内面の化学修飾法	国立大学法人 東京大学、 トヨタ自動車 株式会社	藤田 誠、河野 正規、川道 赳 英、中西 清、 小嶋 貴博、兒 玉 智己	W02008111665	US8236867 (B2)
	2007- 05761 1	2008- 21458 4		高分子錯体結晶の合成方法	国立大学法人 東京大学、ト ヨタ自動車株 式会社	藤田 誠、河野 正規、羽根田 剛、中西 清、小 嶋 貴博	W02008111664	US8288535 (B2)
	2007- 24992 6	2009- 07900 6		分子集合体	株式会社豊田 中央研究所、 国立大学法人 東京大学	梅本 和彦、竹内 久人、中村 浩、 臼杵 有光、藤田 誠	US2009082563	US8063207 (B2)
期 間 後	2009- 50409 0		48259 12	細孔を有する高分子錯体及び高分子錯体の細孔内面の化学修飾法	国立大学法人 東京大学 トヨタ自動車 株式会社	藤田 誠、河野 正規、川道 赳 英、中西 清、小 嶋 貴博、兒玉 智己	W02008/11166 5	US8236867 (B2)

山下 一郎

区分	出願 番号	公開 番号	特許 番号	発明の名称	出願人統合	発明者	国際公開番号	海外での成立
期 間 中	2005- 00672 0		39166 53	チタン結合性フェリチ ン及び無機粒子の配置 方法	松下電器産業 株式会社	山下 一郎、芝 清隆	W02006064639	
期 間 後	2008- 54252 2		42914 07	フェリチン配置方法お よび無機粒子配置方法	パナソニック 株式会社	吉井 重雄、西尾 和晃、熊谷 慎 也、山下 一郎	W02008/15587 2	US7919596 (B2)
	2009- 51676 5		43664 49	抵抗変化型不揮発性メ モリ素子とその作製方 法	パナソニック 株式会社	吉井 重雄、山下 一郎	W02009/10422 9	US7738280 (B2) CN101681912 (B)

2.3 アウトカム

2.3.1 科学技術的アウトカム

(1) 受賞

各種機関からの受賞は、研究者の科学技術の進歩への貢献に対する評価、あるいは研究領域の研究成果の科学技術的アウトカムを示す指標として、その評価にも繋がるものである。ここでは、研究代表者の本研究領域終了後の受賞について調べ表 2-6 に示した。本研究領域終了以降、何らかの表彰を受けたことが確認された者は7名である。

特筆されるのは藤田誠で、文部科学大臣表彰科学技術賞(2009年)、江崎玲於奈賞(2010年)、錯体化学会賞(2010年)と、権威ある学術賞・学会賞を相次いで受賞している。

表 2-6 研究代表者受賞リスト

受賞者	賞の名称	受賞年
伊藤 耕三	日本液晶学会論文賞 B 部門	2011
川合 知二	Elsevier Top Cited Article 2005-2010 Award	2010
	Poster Award : The 10th International Symposium on Sputtering & Plasma Processes (ISSP 2009)	2009
	応用物理学会フェロー	2008
栗原 和枝	A. E. alexander Lectureship Award	2011
富永 圭介	第三回神戸大学学長表彰	2011
林崎 良英	持田記念学術賞	2010
	日本遺伝学会木原賞	2010
	カロリンスカ研究所 Honorary Doctor of Medicine	2012
藤田 誠	文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)	2009
	江崎玲於奈賞	2010
	錯体化学会賞	2010
	H. C. Brown Lecturer (Purdue 大学)	2011
	3M Lectureship Award (British Columbia 大学)	2011
	トムソン・ロイター 第3回リサーチフロントアワード	2012
	Kharasch Lecturers (シカゴ大学)	2012
Abbott Lecturer (イリノイ大学)	2012	
山下 一郎	SSDM Paper Award	2008
	第30回応用物理学会論文賞	2008
	応用物理学会フェロー	2009
	第32回 応用物理学会優秀論文賞	2010
	第9回 有機分子・バイオエレクトロニクス分科会論文賞	2011

(2) 学会への貢献

栗原和枝が2011年に受賞したA. E. alexander Lectureship Awardは、オーストラリア化学会・コロイド及び界面科学部会の最高の荣誉とされ、液体を介する様々な表面間の相互作用の距離や力の信頼性の高い測定など、表面力測定を用いたコロイド力の理解に対する革新的な貢献が評価された。栗原和枝は、2012年5月に開催された第14回IACIS(国際コロイド界面会議)の実行委員長を務めたほか、2012年現在は日本学術会議化学委員会の委員長を務めている。

川合知二と山下一郎の応用物理学会フェロー表彰は、応用物理学の発展に顕著な貢献をしたことが受賞理由となっている。山下一郎は、2010年12月まで日本生物物理学会委員を務め、2009年1月からは日本学術振興会分子ナノテクノロジー第174委員会委員を務めている。

下村政嗣は、高分子学会内の研究会として、2012年4月にバイオミメティクス研究会を新設し、運営委員長となっている。

富永圭介は、産学でテラヘルツ波の産業応用を検討する「テラヘルツテクノロジーフォーラム」のセンシング(化学)部門長を務めている。

林崎良英は、タンパク質の合成には関与しないが、遺伝子の働きを調節する機能を持つ「ノンコーディング RNA」を発見した業績により、スウェーデンのカロリンスカ研究所から名誉医学博士を授与された。

(3) 研究人材の広がり

藤田誠は、2011年に、論文の被引用数などに基づく分析から、リサーチフロント(先端研究領域)の一つである「自己組織化によるナノメートルスケールの構造・空間・機能の創出」において、卓越した研究活動により、国内外のリーダー的役割を果たしていると認められ、トムソン・ロイターの第3回リサーチフロントアワード(2012年)にも選ばれた。金属イオンを活用した自己組織化の化学が物質化学における新しい研究領域にまで発展しており、ナノメートルスケールの中空構造体を自己組織化で創出し、得られた構造体の機能化学を展開したことでナノサイエンスにおける新研究領域の開拓を先導したと評価された。このリサーチフロントアワードは、本研究領域当時東京大学助教で、共同研究者だった吉沢道人との共同受賞である。吉沢は本研究領域終了直後(2008年4月)に東京工業大学資源化学研究所准教授となり、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択(研究課題名:自己組織化を活用した光機能性素子の創製、2011年)されている。

(4) 共同研究・技術指導等

伊藤耕三は、環動性高分子を塗料に応用する研究を日産自動車と共同で進め、開発された塗料が携帯電話の外装や高音質スピーカーの振動版に採用された。

栗原和枝が本研究領域で開発した「共振ずり測定装置」は、2008年のJST産学連携・技術移転事業(独創モデル化)において、アルバック理工株式会社に技術移転され、2010年2月に同社より販売が開始され商品化に至った。また、2012年からは、東北の大学や製造業が強みを有するナノテクノロジー・材料分野において、世界最先端の技術を活用した先端材料を開発することにより東北素材産業の発展を牽引し、東日本大震災からの復興に資す

ることを目的とした文部科学省「東北発 素材技術先導プロジェクト」(素材技術研究開発拠点形成事業)の3研究領域の1つ(超低摩擦研究領域)として、栗原和枝を研究代表者とするプロジェクトが始まった。自動車関連企業等との連携の下、ピストンや軸受などエンジンにおける機械部品の摩擦損失を低減する超潤滑ナノ界面最適化技術を開発し、燃費効率の大幅な向上等につなげることを目指している。

下村政嗣の自己組織化によるハニカム状多孔質膜は、株式会社日本触媒などとのITO代替フレキシブル透明電極のみならず、各種フィルター、生分解性フィルム、凸凹構造体など、化学企業などと応用開発が進められている。摺動部材についても自動車メーカーと共同開発が進められている。

芝清隆と山下一郎は、本研究領域を契機に共同研究を開始した。芝清隆の研究は当初、医療への応用を想定したものであったが、その成果がデバイス開発にも有効であることが見出され、その後はデバイス開発の研究で成果が活用されている。本研究領域の後継・発展型であるCREST研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」の研究課題「生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム」(研究代表者：浦岡行治、2008-2013年度)では、芝清隆、山下一郎とも共同研究者として参加しており、本研究で確立されたBioLBL法を用いて三次元フローティングゲートメモリを作製し、優れたメモリ特性が実証できたことが報告された。本研究領域は戦略目標「情報処理・通信における集積・機能限界の克服実現のためのナノデバイス・材料・システムの創製」および「環境負荷を最大限に低減する環境保全・エネルギー高度利用の実現のためのナノ材料・システムの創製」にも資することが期待されたが、それが具体化された例である。

2.3.2 社会・経済的アウトカム

(1) 新聞報道等

伊藤耕三の研究成果の応用である環動性高分子を応用した塗料で外装を施した携帯電話がNTT docomoから発売された際には、トポロジカル超分子の研究成果が実用化された世界初の事例として、東京大学で記者発表が行われた(2009年11月10日東京大学大学院新領域創成科学研究科記者会見)。また、スライドリング・マテリアル樹脂と豊田合成の誘電アクチュエーター技術を組み合わせることにより軽量で静粛性が高く、高エネルギー効率の誘電アクチュエーターを開発し、この誘電アクチュエーターを用いて義手のプロトタイプを作製し、駆動させることに成功した。現在実用化されている電磁モーター駆動のリハビリ用義手は装着時の重量負担が課題となっており、この技術によれば大幅な軽量化が可能になり「人にやさしい」装具の実現が期待されると報じられた(2011年10月18日、NEDOプレスリリース「低電圧で駆動する高分子アクチュエーターの開発に成功」)。

川合知二は、2009年に世界で初めてナノポア(ナノサイズの穴の周囲に電極を埋め込み、DNAが穴を通過すると電流が流れる仕組み。4種類の塩基ごとに電流の強さが違うことを利用して塩基配列を読み取る。理論上はDNAが1分子あれば読み取りが可能になる)の実証実験に成功した。ヒトゲノムを1人1千ドルで解読できる次々世代シーケンサ技術の開発が米国を中心に進められる中、米国NIHはそれを可能にする技術の最有力候補としてナノポア

アを挙げており、米国の独壇場となっているゲノムシーケンス分野において、日本発のナノポア技術の実用化を目指している(2012年7月9日、大阪大学プレスリリース)。

藤田誠の研究成果である、自己組織化で合成した微細粒子およびその合成手法は、医療分野(DDS)、燃料電池・太陽電池など、幅広い分野で産業応用の期待が報じられている。例えば、自己組織化を利用したナノシリカ粒子の合成方法は、従来は作製困難だった均一サイズのシリカ粒子やサイズを自在に変えて作製することも可能になった。様々な大きさの微粒子が揃えば、汚染物質を分解する触媒や、レーザー、太陽電池などへの応用可能性がある」と報じられた(2010年4月5日、日経産業新聞)。また、「タンパク質を閉じ込めた人工カプセル」の創出にも成功し、巨大な生体分子を丸ごと精密な人工カプセルに包み込めることから、創薬などの産業の基盤技術となる可能性がある」と発表された(2012年10月3日 JST・東京大学・分子科学研究所・理化学研究所・高輝度光科学研究センター共同発表⁸⁾。

山下一郎は、共同研究者として参加しているCREST研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」の研究課題「生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム」(研究代表者：浦岡行治)の中で、フェリチンを使って素子を並べ、従来報告されている100倍以上の密度を持つ抵抗変化式メモリを作る技術を開発した。小型素子の試作段階であるが、普及しているフラッシュメモリに比べて高速なデータの読み書きが可能で、低消費電力の次世代メモリとして期待されると報じられた(2011年8月8日、奈良先端科学技術大学院大学プレスリリース⁹⁾。

(2)アウトリーチ活動

伊藤耕三は、「超分子ネットワークの基礎と応用」と題し、企業や大学、学会からの招待講演を数多く行い、研究成果の紹介と普及に努めている。

川合知二を領域代表とし、藤田誠も参加している科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「分子ナノシステムの創発化学」(2008-2012年度)の一環として、研究成果を一般に紹介する公開シンポジウムを2010年、2011年、2012年の計3回開催した。第3回公開シンポジウム(2012年2月開催)では、下村政嗣と伊藤耕三を招いて招待講演を行った。

栗原和枝は、科研費新学術領域研究「生体機能分子を固定したソフト界面の表面力測定」(2008-2012年度)の活動の一環として、2010年に仙台電波高専で「表面力測定」の講義、山形西高等学校で「分子の間の力を知る」と題した出前講座を行った。

下村政嗣は、日本表面科学会が主催する市民講座でバイオミメティクスに関する講演を行った(2011年)。

⁸ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20121003/>

⁹ http://www.naist.jp/pressrelease/detail_j/topics/1163/

第3章 各研究課題の主な研究成果および波及効果

3.1 2002年度採択課題

3.1.1 トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製(伊藤耕三)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

① 研究のねらい

本研究では、架橋点が自由に動く環動ゲルの優れた特性をさらに発展させ、外部刺激を用いて架橋点の運動を制御することにより刺激によって力学特性が劇的に変化する革新的ゲル材料を創製し、医療分野の発展に資することをめざした。

② 期間中の研究成果

(i) 8 の字状の架橋点にメチル基などの疎水性の修飾基を導入したところ、温度変化による急峻なゾルゲル転移を見出した。X線回折や熱測定などで調べた結果、温度上昇に伴い環状分子が1次元的に集合していることが明らかになった。これは、ポリロタキサンが、低温で親水部(ポリエチレングリコール)と疎水部(シクロデキストリン)がランダムに配列したランダムコポリマーを形成しているのに対して、高温ではシクロデキストリンの凝集により疎水部がブロックコポリマーを形成していることを示している¹⁾。

(ii) 環動ゲルのシクロデキストリン環の水酸基に光応答性アゾベンゼンを導入し、さらに環動ゲルの架橋部位にアゾベンゼンを導入することによって、膨潤性を光で制御可能でかつ大きな伸張が可能な光応答性環動ゲルの作成に成功した。紫外光および可視光照射によって可逆的に膨潤収縮が誘起され、大きいものでは100%程度の体積変化が観測された。これはアゾベンゼン系光応答ゲルの体積変化としては従来に無い大きな応答であり、大きな伸張が可能な環動ゲルの特徴が反映されたものと考えられた²⁾。

(iii) 通常の化学ゲルを一軸方向に延伸しながら小角中性子散乱パターンを測定すると、延伸方向に伸びたアブノーマルバタフライパターンが観測される。これに対して環動ゲルでは、架橋されたゲルとしては初めて、垂直方向のノーマルバタフライパターンが観測された。これは、滑車効果によって、ゲル内部の不均一な構造・ひずみが緩和された結果である。また、延伸に伴い散乱強度の減少が見られた。以上の結果は、可動な架橋点を持つ環動ゲルが、架橋点が固定された通常の化学ゲルと大きく異なる特性を持つということを顕著に示している³⁾。

③ 研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

1) Kataoka T, Kidowak M, Zhao C, Minamikawa H, Shimizu T, Ito K, " Local and network structure of thermoreversible polyrotaxane hydrogels based on poly(ethylene

- glycol) and methylated α -cyclodextrins.”, *Journal of Physical Chemistry, B*, 110: 24377-243823 (2006)
- 2) Sakai T, Murayama H, Nagano S, Takeoka Y, Kidowaki M, Ito K, Seki T, “Photoresponsive ring-slide gels.”, *Advanced Materials*, 19, 2023-2025 (2007)
- 3) Karino T, Okumura Y, Zhao C, Kataoka T, Ito K, Shibayama M, “SANS studies on deformation mechanism of slide-ring gel..”, *Macromolecules*, 38, 6161-6167 (2005)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了後、科研費・基盤研究 S「環動高分子材料の動的制御」(2008-2012 年度)が採択された。この中で、主鎖(軸高分子)の異なる様々な環動高分子材料を作製して環状分子の運動性を系統的に変化させながらナノスケールの環動性とマクロな物性の相関に焦点を当てた研究を行い、架橋点固定の場合と大きく異なる物性を示すことが明らかとなった。

一方、環動高分子材料の産業応用に向けた研究開発では、本研究領域期間中に設立したベンチャー企業を通じて実用化に至った例が顕在化している。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 環動高分子材料の系統化

本研究領域では主に軸分子にポリエチレングリコール(PEG)、環状分子にシクロデキストリン(CD)を使用したものであったが、このポリロタキサン(PR)には CD 間の強い分子内、分子間水素結合故の溶解性の問題があった。この問題は CD の修飾により劇的に改善された。PEG 以外の軸高分子としてポリシロキサン、ポリブタジエンや PEG と PPG のブロックコポリマーについて CD の型の最適化により新しい PR の合成にも成功した¹⁾。

低包接率の PR では、CD は軸分子にそって移動したり軸分子の周りを回転したりできると考えられている。このような性質を特に環動性と呼んでいる。環動高分子材料は CD の環動性により架橋点が自由に動くために、従来の架橋点が固定されたエラストマーやゲルとは大きく異なる特性を示す。たとえば、環動ゲルは乾燥重量に対し最大 24000 倍の膨潤率(純水膨潤時)、元長に対して 24 倍の伸長率を示す。またゲルとして 80~90%の溶媒(水)を含みながらゴムのように伸び縮みする、いわゆるエラストマー様の引張り特性を示す。さらに、血管や皮膚などの生体組織と同様の J 字型の応力伸長特性を示すことから、生体代替材料としての応用を前提にした検討も始まっている。

(ii) 環動性の直接評価

溶液中における PR のダイナミクスを、NSE(中性子スピンエコー法)を用いて測定・解析した結果、自由な環状分子のスライディング運動は高分子セグメントのミクロブラウン運動に比べて遅く、この手法では環状分子と軸高分子は一体となって運動しているように観測されることが明らかとなった。軸高分子上の環状分子のスライディング運動を直接観測するため、これらの運動を独立に評価可能なコントラスト変調 NSE の適用を進めている。環動高分子材料の 2 軸伸長特性や伸長誘起膨潤特性の評価を行ったところ、従来の化学架

橋されたゲルやエラストマーでは見られない、特異な物性が次々と明らかとなった。これらは、滑車効果により応力不均一性や形態異方性が緩和されること、すなわち架橋点が実際に動いていることをマクロな観点から結論付ける重要な実験結果となっている^{2),3)}。

環動ゲルの圧力下における溶媒透過特性を測定した結果、著しい非線形特性が見られた。通常の化学ゲルでは溶媒の透過速度は圧力に比例するのに対して、環動ゲルではオンオフ特性が見られ、しかもその閾値が架橋密度によって大きく変化している。このようなオンオフ特性がゲルの溶媒透過特性で発見されたのは世界で初めてである。

環動性を様々に変化させた環動ゲルを作製し、動的粘弾性測定を行うことにより環状分子の運動性を評価した。一般に、通常の化学ゲルでは力学緩和は観測されないが、架橋密度を比較的高くした環動ゲルでは明確な力学緩和が観測された。このような緩和モードは、これまでのゲル・エラストマーでは全く観測されたことのないものである。これを説明するため、「スライディング弾性」という概念を新たに導入した。これは、高分子の形態エントロピーの減少に基づくエントロピー弾性、すなわちゴム弾性に対して、環状分子の配置エントロピーに起因するエントロピー弾性である。観測された緩和過程は、ゴム弾性の状態(環状分子のスライディングはまだ凍結したまま)からスライディング状態(高分子が架橋点をすり抜け、ゴム弾性が消失してスライディング弾性が現れる)へと転移する過程が見えていると解釈されている。すなわち、高分子材料における全く新しいエントロピー弾性の存在が本研究で明らかになった。

(iii) 応用範囲の拡大

PRにカプロラクトンなどをグラフトし、他の高分子をブレンドして架橋するとゴムのような無溶媒の材料すなわちエラストマーが得られる。環動高分子エラストマーは弾性率と圧縮永久歪がともに小さいという特徴がある。 $\tan \delta$ の周波数依存性から振動の吸収を非常に広い周波数帯域にわたって大きくすることが可能で、振動と音響を一つの材料で同時に吸収できることを示す。またその均一性故にきわめて高い透明性を示す。さらに、無機フィラーを大量に分散しても弾性率やヒステリシスが著しく大きくならないことから無機フィラーの分散剤として有効であり、高熱伝導性、高導電性、高誘電性エラストマーに応用できる。また、塗膜として用いると顕著な耐傷特性を示す⁴⁾。

これらの特徴を有する環動高分子エラストマーの自動車、携帯電話、コンピュータなどのコーティングへの応用がこの技術の事業化を目指して設立されたベンチャー企業で実施されている。

② 社会・経済的波及効果

研究代表者の伊藤耕三と東京大学エッジキャピタルファンドは、環動高分子材料(スライドラッシング・マテリアル)の技術移転、実用化を進めることを目的とし、本研究領域期間中の2005年3月にベンチャー企業(アドバンスト・ソフトマテリアル株式会社)を設立した。同社ホームページのニュースリリースページには、スライドラッシング・マテリアルの他の企業と共同での実用化例がいくつか公表されており、すでに一部で産業応用が始まっている。

中でも特筆すべき内容として、東京大学・ASM・日産自動車の3者で共同開発した、スライドラッシング・マテリアルを応用した塗料の実用化が挙げられる。この塗料は、伸縮性や耐

傷特性などについて著しい効果が得られ、塗装がはがれにくく表面の美しさがより長持ちするという特長がある。NEC 製の携帯電話に採用され、2009年11月10日に東京大学からトポロジカル超分子の研究成果が実用化された世界初の事例として記者発表された。翌2010年1月には、この塗料で塗装されたNTTドコモの機種(docomo N-03B)が発売され、自動車を代表とするその他の商品への搭載計画も順調に進んでいる。また、スライドリング・マテリアルを応用した塗料は、ビフレストック社のタマゴ型スピーカー(TGA-1B1/b 2011年7月より発売)の振動板にも採用された。弾性率を維持しつつ、高周波数領域で内部損失($\tan \delta$)が増加するという二つの特性を両立し、高周波数領域での良音質化を実現したことによる。振動吸収材料としての応用展開もいろいろと検討されている。

さらに、スライドリング・マテリアル樹脂を研磨剤に応用した新しい自動研磨装置シリュスZが株式会社不二製作所とASMの共同研究で開発された。スライドリング・マテリアル樹脂の微粒子表面にダイヤモンドなどの無機ナノ粒子を分散させ、これを金属表面に高速で噴射すると、スライドリング・マテリアル樹脂は金属表面で大きく変形して表面を研磨しながらスライドし、最終的にはもとの形状に回復して金属表面から完全に離れる。これによって、従来は手作業でしか行えなかった複雑な形状の金属表面の研磨が実現できるようになった。これは、スライドリング・マテリアル樹脂の柔らかく大きく変形し、しかも元の形に完全に復元するという性質を巧みに利用した応用例である。すでに研磨装置と研磨剤は市販されている(2012年10月30日、日刊工業新聞)。

今後に向けた応用研究の展開としては、2007年度より開始したNEDOの「ナノテク・先端部材実用化研究プロジェクト」において、スライドリング・マテリアル樹脂と豊田合成株式会社の誘電アクチュエーター技術を組み合わせることにより、軽量で静粛性が高く、高エネルギー効率の誘電アクチュエーターを開発した。これらの特長は、スライドリング・マテリアルがヒステリシスロスのきわめて小さいJ字型の応力伸長特性を示し、高い誘電率をもつことから、低電圧でも大きく変形する特性により実現された。

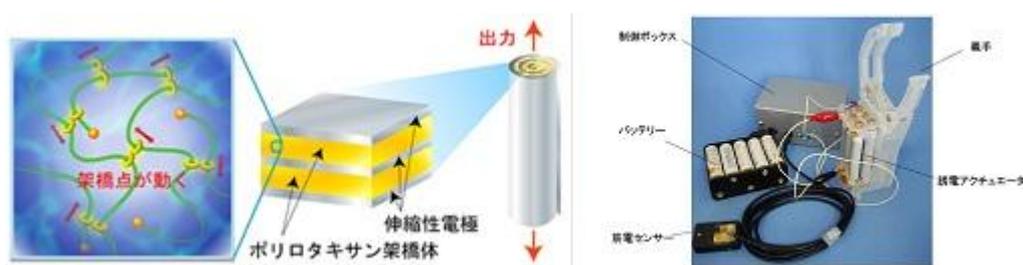


図 3-1 スライドリングマテリアル樹脂を用いた誘電アクチュエーター

(出典:2011年10月18日、NEDO プレスリリース「低電圧で駆動する高分子アクチュエーターの開発に成功」¹⁰⁾

本研究領域で目指した医療への応用という点では、横浜市総合リハビリテーションセンターの協力を得て、この誘電アクチュエーターを用いた義手のプロトタイプを作製し、駆動させることに成功した。現在実用化されている電磁モーター駆動のリハビリ用義手は、

¹⁰ http://www.nedo.go.jp/news/press/AA5_100055.html

装着時の重量負担が課題となっているが、この技術によれば大幅な軽量化が可能になり、「人にやさしい」装具の実現へ道を拓く。2012年度末までに、材料、構造、製造プロセスの最適化を行い、誘電アクチュエーターの特性が生かせる福祉・健康機器、製造用ロボットなどの幅広い分野で使われる部材となるよう、出力 10N/変位 5mm の実現を目指し研究が継続されている(2011年10月18日、NEDO プレスリリース)。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Kato K., Komatsu H., Ito K., “A versatile synthesis of diverse polyrotaxanes with a dual role of cyclodextrin as both the cyclic and capping components.”, *Macromolecules*, 43 (21), 8799-8804 (2010)
- 2) Bitoh Ya, Akuzawa N, Urayama K, Takigawa T., Kidowaki M, Ito K., “Peculiar nonlinear elasticity of polyrotaxane gels with movable cross-links revealed by multiaxial stretching.”, *Macromolecules*, 44 (21), 8661-8667 (2011).
- 3) Murata N, Konda A., Urayama K, Takigawa T, Kidowaki M, Ito K. “Anomaly in stretching-induced swelling of slide-ring gels with movable cross-links.”, *Macromolecules*, 42 (21), 8485-8491 (2009).
- 4) Araki J, Kataoka T, Ito K, “Preparation of a “sliding graft copolymer”, an organic solvent-soluble polyrotaxane containing mobile side chains, and its application for a crosslinked elastomeric supramolecular film.”, *Soft Matter*, 4 (2), 245 (2008)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

本研究領域当時伊藤研究室の助教だった木戸脇匡俊は、現在芝浦工業大学の准教授となり、伊藤耕三との共著論文で2011年の日本液晶学会論文賞を受賞した。

CREST 研究員のうち、奥村泰志はその後大阪大学大学院理学系研究科特任助教を経て、現在は九州大学先端物質化学研究所准教授となった。荒木潤はその後信州大学の特任助教を経て、現在は同大学繊維学部の准教授となった。趙長明はその後東大新領域創成科学研究科特任研究員を経て現在アドバンスト・ソフトマテリアルズ株式会社取締役となった。狩野武志は、その後三井化学の研究員となった。加藤和明は、現在伊藤研究室の特任助教となった。

3.1.2 プログラム自己組織化による人工生体情報材料創製(川合知二)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

半導体の微細加工技術は驚くべき速さで発達を遂げ、現在ではナノスケールの線幅を持つデバイスが日常的な製品となっているが、自然界に目を向けると生命には半導体微細加工技術を超える精密なナノスケール構造が溢れており、それらは極めて小さなエネルギーで大量且つ迅速に生成されている。

本研究では、プログラム自己組織化の原理の解明・確立とその原理にのっとり人工的な生体情報材料の創製を目指し、バイオ分子デバイス、生体情報ナノデバイス、多次元自己組織化ナノデバイス、プローブ顕微鏡による分子認識、計測技術に関する研究が進められた。

②期間中の研究成果

(i) 3つの構成分子に各機能をプログラムして、逐次的な自己組織により分子デバイスをナノ電極間に配線する方法を開発した。この配線法を用いて、伝導ワイヤと光スイッチングデバイスを30 nmのナノ電極間に配線し2つのデバイス動作のデモンストレーションを行った¹⁾。

(ii) 原子間力顕微鏡を用いた機能性酸化物ナノ加工法を開発することにより、超巨大磁気抵抗効果、赤外線センサ応用が期待されるMn酸化物ナノ細線構造を創製したところ、線幅500nmの細線においてバルクとは全く異なる磁場に対して階段状に非常に急峻に変化する新しいタイプの磁気抵抗効果を見出した²⁾。

(iii) 直径500 μmの電極上に4万個の100nm直径のナノウェルアレイ電極を使うことにより電気化学的なシグナルを飛躍的に向上させることに成功し、プロトタイプ超高感度ナノデジタルバイオチップの開発のためのナノウェルアレイ電極とプログラム自己組織化の融合を実現した³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

- 1) Taniguchi M, Nojima Y, Yokota K, Terao J, Sato K, Kambe N, Kawai T, “Self-organized interconnect method for molecular devices.”, *Journal of the American Chemical Society*, 1281: 5062-15063 (2006) (Communication)
- 2) Yanagisawa Y, Tanaka H, Kawai T, Pellegrino L, “Digitalized Magnetoresistance Observed in (La, Pr, Ca)MnO₃ Nanochannel Structures.”, *Applied Physics Letters*, 89: 253121(1-3) (2006)
- 3) Lee H. Y, Park J. W, Kim J. M., Jung H. S., Kawai T, “Well-Oriented NanoWell Arrays Metrics for an Integrated Digital Nanobiosenso.”, *Applied Physics Letters*, 89: 113901-113903 (2006)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

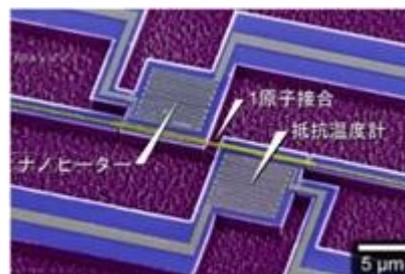
本研究領域終了後、これらの研究は科研費新学術領域研究「遷移金属酸化物ナノ構造体における階層を超えたプログラム自己創発化学」(2008-2012 年度)および「分子ナノシステムの創発化学」(2008-2012 年度)と、日本学術振興会の最先端研究開発支援プログラム(FIRST)に於ける「1 分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究-超高速単分子 DNA シークエンシング、超低濃度ウイルス検知、極限生体分子モニタリングの実現-」(2009-2013 年度)などの大型プロジェクトの主要部分として継続されている。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 分子ナノシステムの創発化学

金属酸化物ナノワイヤ成長について非平衡開放系の理論的取り扱い、電流-電圧特性における創発的なヒステリシス特性の理論と応用を検討した。¹⁾

電極に接続された 1 原子(1 原子接合)や 1 分子(1 分子接合)は、先進バイオナノデバイスや超集積デバイスへの応用が可能であるが、これらのナノデバイスを流れる電流密度は非常に大きいため大きな発熱(局所加熱)が予測される。局所加熱はデバイスの破損や誤作動の原因となるため、ナノデバイス



における熱の流れの解明は、ナノデバイスを応用する上で鍵となる。しかし、これまで 1 原子接合における電熱発生機構は実験的に未知のままであった。そこで、ナノヒーター、ナノ温度計、および金の 1 原子接合が集積したナノ構造を、ナノテクノロジーを駆使して作製した(図 3-2)¹⁾。この集積ナノ構造は、外部の熱と遮断された特殊なナノ構造を持っている。この 1 原子接合に一定方向の電圧を加えてナノ温度計で接合付近の温度上昇を計測すると、正の電圧を加えたときの温度上昇と、負の電圧を加えたときの温度上昇が異なる非対称な発熱現象が観察され、この非対称は、1 原子接合を準弾導的に伝導するホットエレクトロンが原因であると推定した²⁾。

図 3-2 ナノヒーター、ナノ温度計、および金の 1 原子接合が集積したナノ構造の電子顕微鏡像 (出典：大阪大学産業科学研究所ホームページ)²⁾

(ii) 1 分子解析技術を基盤とした革新ナノバイオデバイスの開発研究

約 1 ナノメートル(nm)の電極間距離を持つナノ電極を用いて、DNA を構成する核酸塩基分子 1 個を電極間にはさみ流れる電流を測定したところ、3 つの核酸塩基分子において異なる電流値を示すことを発見し、電流計測により核酸塩基分子の種類を 1 分子単位で識別できることを実証した³⁾。

本手法は、アメリカ合衆国の国立衛生研究所が進める 1000 ドルゲノムシーケンスを実現する次々世代 DNA シーケンサの基本原則として期待されており、世界に先駆けてこの基本原則の実証に成功した。開発した手法は、これまでの DNA シーケンサとは全く異なる検出原理を持っており、オーダーメイド医薬、精確な犯罪捜査、ウイルスの超高速検査などを実現する超高速・非標識・低コスト DNA シーケンサへの応用が可能である⁴⁾。

¹⁾ http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/jp/operation/research_activities.html

②社会・経済的波及効果

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては、半導体技術を駆使して、1個の塩基分子の大きさに対応する約1nmの電極間距離を持つナノギャップ電極を作成し、それを用いて1個の塩基分子を流れる電流により、短いDNAとRNAの塩基配列の決定に成功した(図3-3)ことが挙げられる。

この1分子シーケンス技術は、光計測から電流計測へ、多分子計測から1分子計測へと、従来のDNAシーケンサー技術に2つのパラダイムシフトをもたらす。電気計測による1分子解析技術は、ウイルスやDNAなどの生体分子を超高速・超低コスト・超ハイスループットでの検出・識別を実現する高いポテンシャルを持っている。この技術は次々世代DNAシーケンス技術の基礎研究を応用化・実用化研究へと展開する最も重要な概念実証であり、今後の研究開発を飛躍的に推し進める基盤となる。(2012年7月9日、大阪大学プレスリリース)

個別化医療の実現に向けて1日と1000ドルで、ヒトゲノムを解読する次々世代DNAシーケンサーの開発競争が世界中で激化しているが、高速で安価なゲノムシーケンサーの応用分野は医療・創薬に限らず、ウイルス・アレルギー検査などの診断分野、農業・畜産分野など幅広く考えられる。

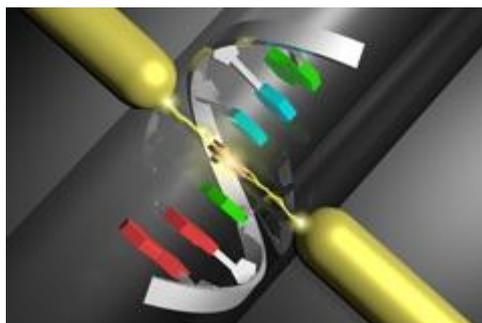


図3-3 DNAとRNAの1分子塩基配列決定の原理図
(出典：大阪大学研究成果リリース¹²⁾)

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Nagashima K, Yanagida T, Klamchuen A, Kanai M, Oka K, Seki S, Kawai T "Interfacial effect on metal/oxide nanowire junctions", *Applied Physics Letters*, 96 (7), art. no. 073110 (2010)
- 2) Oka K, Yanagida T, Nagashima K, Tanaka H, Kawai T, "Nonvolatile bipolar resistive memory switching in single crystalline nio heterostructured nanowires.", *Journal of the American Chemical Society*, 131 (10), 3434-3435 (2009)
- 3) Tsutsui M, Taniguchi M, Yokota K, Kawai T, "Identifying single nucleotides by tunnelling current.", *Nature Nanotechnology*, 5 (4), 286-290 (2010)
- 4) He Y, Tsutsui M, Fan C, Taniguchi M, Kawai T, "Controlling DNA translocation through gate modulation of nanopore wall surface charges.", *ACS Nano*, 5 (7), (2011)

¹² http://www.osaka-u.ac.jp/ja/news/ResearchRelease/2012/07/20120711_1

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

本研究領域のCREST 研究員のうち、大竹才人と松浦寛はいずれも現在愛知工科大学の准教授となった。高見知秀はワシントン州立大学特任助教授を経て、建国大学校(韓国)物理学科の研究教授となった。

3.1.3 固-液界面の液体のナノ構造形成評価と制御(栗原和枝)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

細孔や微細空間の液体は“閉じ込め効果”によりしばしば構造化し、バルクとは異なる性質を示すことは広く知られている。マイクロリアクターやマイクロマシン、そして潤滑などにおいて、固-液(固体表面-液体)界面の液体の特性制御の重要性が高まっており、21世紀のナノ材料科学に代表される先端技術には分子レベルでの固-液界面の液体の評価法の早急な確立と知識の集積が必須である。

本研究では、固-液界面の液体の分子論的研究を展開し、“分子間、分子-表面間相互作用”ならびに、“微細空間への閉じ込め効果”により形成される液体のナノ構造(分子組織化)を分子レベルで研究する新しい評価法を確立し、液体構造化の制御そして医療材料・プロセスへの応用の基礎を形づくることをめざした。

②期間中の研究成果

- (i) メタノール-シクロヘキサン 2 成分液体中(メタノール濃度約 8~90 mol%で相分離)のシリカ表面におけるメタノールマクロクラスター形成とその構造・特性評価を行い、相分離条件近傍でおこる 1 成分による表面の完全な濡れ転移現象(pre-wetting transition)との違いを調べた結果、界面分子マクロクラスター形成は相分離とは関係なく表面の効果によることを明らかにし、相分離より遥かに低濃度、あるいは完全混合系においても表面との化学的相互作用により 1 成分による完全な濡れを実現できることを示した。さらに、固-液界面への水素結合性官能基の導入、化学構造の異なる水素結合性分子においても同様なマクロクラスターが形成されることを確認した¹⁾。
- (ii) 固体表面間に存在する水・水溶液の挙動は生体内の摩擦・潤滑や多くの自然現象における水の役割を解明する上で重要である。雲母表面間に挟まれた NaCl 水溶液について、ナノ共振ずり測定を用いて物性を評価し、表面間距離 1nm 以下で水溶液の粘度増大(バルク水の 100~10000 倍)および高い潤滑効果を初めて発見した²⁾。
- (iii) 炭酸カルシウムは日本にある数少ない天然資源のひとつである。最近では、ナノ化されシーラント用粘度調整剤として販売されている。脂肪酸修飾合成炭酸カルシウム(PCC)をジオクチルフタレート(DOP)に分散させた DOP ゼルは粘度が大きく増大する。この増粘機構をナノ共振ずり測定から研究し、DOP ゼルの増粘は溶媒である DOP の増粘が原因であることを初めて見出した³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3 報以内)

- 1) Mizukami M, Nakagawa Y, Kurihara K, “Surface Induced Hydrogen-Bonded Macrocluster Formation of Methanol on Silica. Surfaces.”, *Langmuir*, 21: 9402- 9405 (2005)
- 2) Sakuma H, Otsuki K, Kurihara K, “Viscosity and Lubricity of Aqueous NaCl Solution

Confined between Mica Surfaces Studied by Shear Resonance Measurement.” , *Physical Review Letters*, 96: 046104 (2006)

3) Kayano Y, Sakuma H, Kurihara K, “Nanorheology of Dioctyl Phthalate Confined between Surfaces Coated with Long Alkyl Chains.” , *Langmuir*, 23: 8365-8370 (2007)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域で開発されたナノ共振ずり測定法とツインパス型ずり測定装置の測定法の高度化・汎用化を図ると共に、これらを用いて表面や界面の分子レベルでの構造や表面および分子間の相互作用を解明する研究が科研費基盤研究(A)「固体表面間の束縛液体のナノレオロジー・ナノトライボロジーの研究」(2008～2010 年度)、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)「生体機能分子を固定したソフト界面の表面力測定」(2008-2012 年度)で継続されている。また、CREST 研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」で、新たな研究課題「表面力測定によるナノ界面技術の基盤構築」(2008～2013 年度)を開始した。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 表面力・共振ずり測定法の展開

様々な実用材料表面を用いた表面力・ナノ共振ずり測定を行うため、様々な表面の調製法を検討した。具体的には、雲母壁開面に真空蒸着あるいはスパッタリングにより種々の金属薄膜(ニッケル、ニッケルクロム合金、金、銀、鉄)を調製し、金属面を測定用の石英ディスクに貼り付けた後、雲母シートを剥離することにより測定に用いるのに十分な平滑性・均一性を有する金属表面が得られることを確認した。さらに、金表面を電極として用い、電場を印加する機構を共振ずり測定装置に組み込みを行い、電場印加により配向を制御した液晶の配向・構造化挙動の評価を行った。雲母表面間の液晶(6CB)は電場の印加により長軸を電場に対して平行(雲母基板表面に垂直)に配向したが、表面間距離が約 10 nm 以下まで減少すると空間的閉じ込め効果が支配的になり液晶は表面に平行に配向することを明らかにした(図 3-4)¹⁾¹³⁾。

広範な金属表面を用いた測定へと展開するため、スパッタ成膜装置を導入し鉄膜の成膜条件・手順の検討を行い、表面力・共振ずり測定に用いることができる表面が調製できることを確認した。工業的に増粘剤として広く用いられている炭酸カルシウムナノ粒子によ

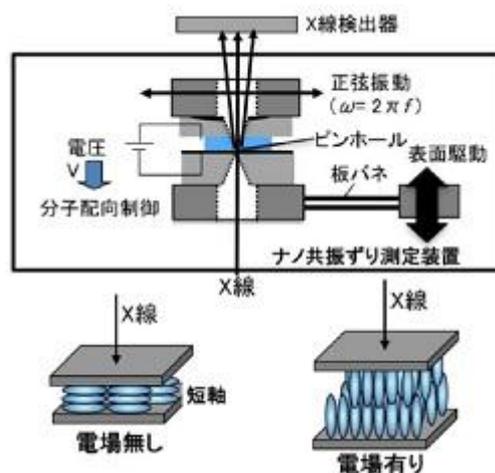


図 3-4 金表面間の液晶薄膜の X 線回折測定模式図と、X 線回折パターンから予測される液晶の配向 (出典: JST CREST 「ナノ界面技術の基盤構築」2008 年度実績報告書⁴⁾)

¹³⁾ <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei20/pdf/pdf13/13-013.pdf>

る増粘機構の研究を行い、表面処理と DOP ゼル中の水分量との相関を明らかにした。X 線回折測定のために設計・製作した表面力装置を用いて、Spring 8 のビームライン BL40B2 において金表面間に閉じ込められた液晶(4-シアノ-4'-ヘキシルビフェニル, 6CB)の X 線回折測定を行い、厚さ 500nm の液晶薄膜のからの回折パターン測定、および電場印加による液晶の配向変化に対応した回折パターンの変化の測定に成功した²⁾。

(ii) シリカ表面間の水の特性評価

シリコンを含む低摩擦材料(SiC, SiN, DLC-Si)における水潤滑では、表面のシラノール基量が摩擦特性に重要な影響を与えることが知られている。水蒸気プラズマ処理の有無でシラノール基量を変化させたシリカ表面間の水の共振ずり測定を行い、その構造化、摩擦・潤滑挙動を調べた。共振カーブで分離側ピークの強度は未処理のシリカで約 8nm、プラズマ処理シリカで約 1.8nm 以下で減少し、これは未処理シリカ表面間でより長距離から水の構造化が起こっていることを示している。一方、接触側ピーク強度の垂直負荷依存性を比較すると、プラズマ処理シリカの表面間の水の方が表面間から排出されにくくより高負荷まで潤滑性を保つことが明らかとなった。また、和周波発生振動分光法より、プラズマ処理表面上の水様構造形成を確認しており、これにより高い負荷耐性が生じたと仮定した。

(iii) 生体機能分子を固定化したソフト界面の表面力測定

表面力測定を幅広い生体分子に適用するために、現在、汎用的に用いられているタグユニットとしてグルタチオン-S-トランフェラーゼ(GST)、ならびにマルトースバインディングプロテイン(MBP)を用いたタンパク質固定化法を検討・確立した。表面力測定のためのタンパク質の配向固定化法として、タグユニットとしてグルタチオン-S-トランフェラーゼ(GST)ならびにマルトースバインディングプロテイン(MBP)を用いた方法を確立した。この方法を用いて、黄色ブドウ球菌の転写因子タンパク質 SigB とその阻害因子タンパク質 RsbW を表面に配向固定化し、これらのタンパク質間の相互作用力をコロイドプローブ原子間力顕微鏡法により直接評価した²⁾。

ポリスチジンタグ(His-tag)とキレート単分子膜間の相互作用を利用してニワトリ卵白リゾチーム(HEL)と、その抗体である HyHEL 10scFv を表面に配向固定化し、コロイドプローブ AFM 法によりこれらのタンパク質に働く特異的相互作用力の直接測定を行い、タンパク質の表面への固定化密度に依存して相互作用力が変化することを見出しこれらのタンパク質の密度と特異的相互作用力の相関を検討した。また、枯草菌の孢子形成過程で機能するホスホリレーシグナル伝達系に関与するタンパク質間を表面に配向固定化し、相互作用力の直接測定も継続している^{3),4)}。

②社会・経済的波及効果

社会・経済的波及効果としてすでに顕在化している内容として、本研究領域で開発した共振ずり測定装置の特許「ずり測定方法及びその装置」(特願 2005-282768、特願 2005-282769)が日本(特許第 4615568 号)、米国(米国特許 7845231)、中国(中国特許 101278184)で成立した。また、2008 年の JST 独創的シーズ展開事業(独創モデル化)を通じてアルバック理工株式会社に技術移転され、2010 年 2 月に同社より共振ずり測定装置

(Resonance Shear Measurement System) 「RSM-1」として商品化されたことが挙げられる(図3-5)。

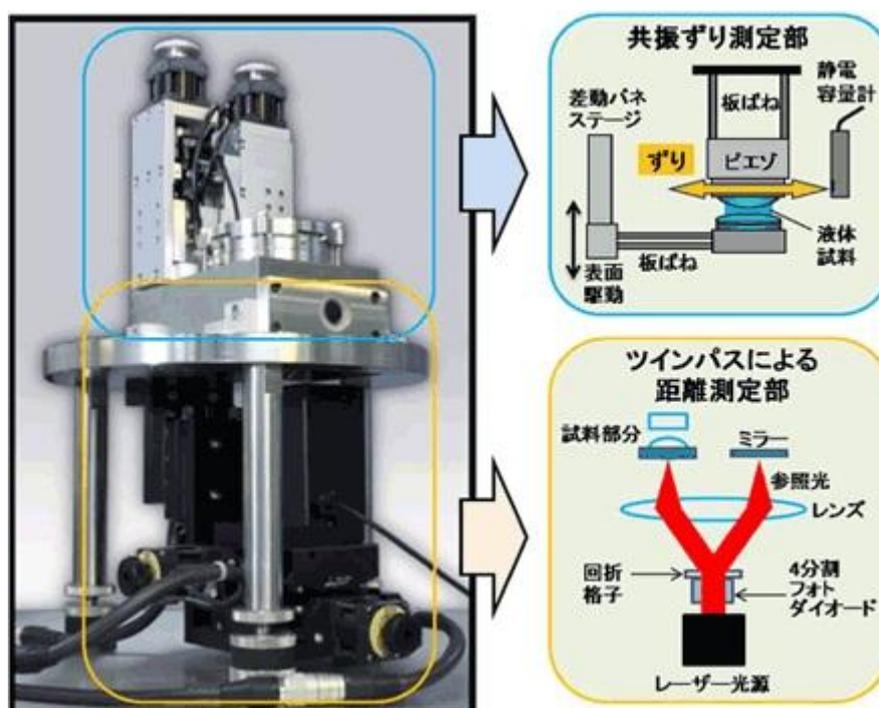


図 3-5 共振ずり測定装置

(出典：アルバック理工ホームページ¹⁴⁾)

液体の構造化挙動、粘度、摩擦・潤滑などの特性を距離の関数として評価できるほか、表面電位や接着力、吸着特性といった表面力測定・評価も可能である。さらに、ツインパス法により従来は不可能であった不透明試料を用いた測定も可能となっており、同社では塗料・シーラント、潤滑剤、化粧品の評価、及び機械、デバイス、セラミックスの表面評価を行うメーカーや、研究・開発機関などでの使用が期待されるとしている(2010年2月15日、アルバック理工株式会社プレスリリース)。

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては、「東日本大震災からの復興の基本方針」に基づき、東北の大学や製造業が強みを有するナノテクノロジー・材料分野において、世界最先端の技術を活用した先端材料を開発することにより、東北素材産業の発展を牽引し、東日本大震災からの復興に資することを目的として2012年より開始された、文部科学省「東北発 素材技術先導プロジェクト」(素材技術研究開発拠点形成事業)の3研究領域の1つ(超低摩擦領域)として、栗原和枝を研究代表者とするプロジェクトが始まっている。このプロジェクトでは、材料創成技術、低摩擦発現技術、界面評価・解析技術を基盤として自動車関連企業等との連携の下、ピストンや軸受などエンジンにおける機械部品の摩擦損失を低減する超潤滑ナノ界面最適化技術を開発し燃費効率の大幅な向上等につなげることを目指している。

¹⁴ <http://www.ulvac.co.jp/information/news/2010/20100215.html>

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Kawai H, Sakuma H, Mizukami M, Abe T, Fukao Y, Tajima H, Kurihara K, “New surface forces apparatus using two-beam interferometry.” , *Review of Scientific Instruments*, 79 (4), art. no. 043701 (2008)
- 2) Sakuma H, Kurihara K, “Fourier-transform resonance shear measurement for studying confined liquids.” , *Review of Scientific Instruments*, 80 (1), art. no. 013701 (2009)
- 3) Ueno K, Kasuya M, Watanabe M, Mizukami M, Kurihara K, ” Resonance shear measurement of nanoconfined ionic liquids.” , *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12 (16), 4066-4071 (2010)
- 4) Mizuno H, Haraszti T, Mizukami M, Kurihara K, ” Nanorheology and nanotribology of two-component liquid crystal.” , *SAE International Journal of Fuels and Lubricants*, 1 (1), 1517-1523. (2009)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

液体を介する様々な表面間の相互作用の距離や力の信頼性の高い測定など、栗原和枝の一連の研究成果は、表面力測定を用いたコロイド力の理解に対する革新的な貢献と評価され、オーストラリア化学会コロイド及び界面科学部会の最高の荣誉とされる A. E. alexander Lectureship Award の受賞(2011年3月)を受賞した。

本研究領域の CREST 研究員のうち、佐久間博は本研究領域期間中に東北大学多元物質科学研究所助教となり、現在は東京工業大学の特任助教となった。

3.1.4 プログラマブル人工蛋白質からの組織体構築(芝清隆)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

機能性ペプチド・モチーフとは何らかの機能に対応づけられた短いアミノ酸配列で、機能性ペプチド・モチーフを組み合わせる事により複数の機能の組み合わせからなる多機能人工タンパク質の作製が期待できる。

本研究では、ゲノム情報からスタートして骨の代替として利用されるチタンの高機能化を可能とする、「チタン結合能力」、「骨化誘導能力」、「ヒドロキシアパタイト誘導能力」をもつ人工タンパク質を開発し歯科領域での新しいチタンインプラント素材を開発することをめざした。

②期間中の研究成果

(i) 単一マイクロ遺伝子の異なる読み枠に生物機能に関連付けられた短いペプチドであるモチーフをコードさせ、読み枠をずらしながら重合する MolCraft 法を用い、多機能人工タンパク質がプログラムできることを示した。得られた複数モチーフの組み合わせ重合体ライブラリーの中には、埋め込んだ機能を強く発現するクローンが含まれた¹⁾。

(ii) チタンに結合する人工ペプチド TBP-1 のコア配列(minTBP-1)提示フェリチンがもつ結合能とミネラル化能力を交互に利用し、薄いシリカ層にはさまれたフェリチンの多層膜を形成する BioLBL 法を開発した²⁾。

(iii) BioLBL 法の Z 軸方向での位置決め能力に、コンベンショナルなリソグラフィ法による XY 軸方向での位置決め能力を組み合わせた DP-BioLBL 法を開発した。コンベンショナルなリソグラフィ法で作製したチタンナノ細線の上に BioLBL 法でフェリチンとチタニアの多層膜を積層し、水中でのナノ高次構造形成に成功した³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

- 1) Saito H, Honma T, Minamisawa T, Yamazaki K, Noda T, Yamori T, Shiba K, “Synthesis of functional proteins by mixing peptide motifs.” , *Chem Biol* 11(6): 765-773 (2004)
- 2) Sano K, Sasaki H, Shiba K, “Utilization of the pleiotropy of a peptidic aptamer to fabricate heterogeneous nano-dot-containing multilayer nanostructures.” , *J Am Chem Soc* 128(5): 1717-1722 (2006)
- 3) Sano K, Yoshii S, Yamashita I, Shiba K, “In aqua structuralization of a 3-Dimensional configuration using biomolecules.” , *Nano Letters* 7(10) : 3200-3202 (2007)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域で発見されたチタンを特異的に認識するペプチド、TBP-1 を用いる BioLBL 法の医療用途を目指した周辺技術の発展が見られる。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 人工タンパク質による生物機能の発現

チタン表面上に骨化誘導能力をもったサイトカインを担持させる方法として BMP-2 を MolCraft で作製した人工タンパク質に融合させたところ、チタンへの結合が観察されチタン上での骨化誘導も有意に上昇した。これは「チタン結合モチーフをプログラムした人工タンパク質」と「チタン結合モチーフを持たないが非特異的にチタンに結合する人工タンパク質」のそれぞれを BMP-2 に融合した場合、前者ではチタン上での骨化誘導はみられたが後者では有為な上昇は観察されず、基板上への固相化方法の違いによりサイトカインなどの生物機能の発現に大きな差が出る可能性を示した。このことから生体高分子間に見られる可逆的な弱い結合を利用した界面研究の重要性が高まる¹⁾。

(ii) バイオミネラリゼーションのプログラム

バイオミネラリゼーションへのモチーフ・プログラムド人工タンパク質の利用を進めている。骨髄のマトリックスタンパク質である 2 種類の DMP-1 由来のペプチドとチタン結合モチーフをプログラムした人工タンパク質を作製し、その中から水溶液中でリン酸化カルシウムの結晶化を促進するものを選択、次にチタン上でリン酸化カルシウムの結晶化を促進するものを探すと期待通りの活性を持つクローンが選ばれた^{2),3)}。

(iii) MolCraft 法の発展

MolCraft 法を用いた結晶成長システムの開発を進めた。TBP-1 はチタニアやシリカ、銀をミネラリゼーションするチタン、シリコン、銀結合ペプチド、また NHBP-1 は、金をミネラル化する能力をもち、また、自己集合能力をもったペプチドで、いずれも癌研究会で開発された人工ペプチドである。ミネラリゼーション能力と構造形性能力を同時にプログラムした人工タンパク質を創るために、まず、TBP-1 と NHBP-1 の 2 つのペプチドを異なる読み枠にコードするマイクロ遺伝子をデザインした。このマイクロ遺伝子を、雑音(ランダムな挿入・欠失変異)を導入しながら重合し、2 つのペプチドがコンビナトリアルに出現する人工タンパク質ライブラリーを作製した。得られたライブラリーの中から、TBP-1 ペプチドと NHBP-1 を発現するクローンをいくつか選び、その中からマクロ構造体を形成する人工タンパク質を選択することに成功した(図 3-6)。

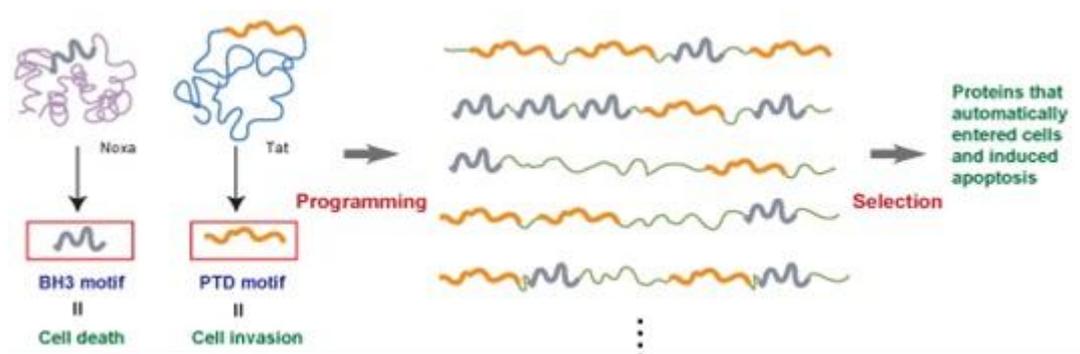


図 3-6 MolCraft によるモチーフプログラミング
 期待した活性を最も良く発現するクローンを選び出す
 (出典：癌研蛋白創製研究部ホームページ¹⁵⁾)

このような人工モチーフプログラミングによる人工タンパク質を鋳型として、シリカ、銀のミネラリゼーション反応を起こし、そのような産物ができるかを調査した。シリカの場合は形成されたシリカが水中でゆっくりと溶解していく性質を利用し、薬剤徐放システムへの応用の道筋をつけた⁴⁾。

②社会・経済的波及効果

本研究領域は当初、医療分野での人工タンパク質の利用を想定したものであったが、その成果がデバイス開発にも有効であることが見出され、その後はデバイス開発の研究で成果が活用されている。

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては、芝清隆が共同研究者として参加している CREST 研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」の研究課題「生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム」(研究代表者：浦岡行治、2008-2013 年度)において、本研究領域で確立された BioLBL 法を用いて三次元フローティングゲートメモリを製作し、優れたメモリ特性が実証できたことが挙げられる。この技術により、高密度化が進む半導体回路の課題である高速・低消費電力をクリアするとともに、温度管理などの巨大設備がいらぬバイオ技術による低コストで高性能、高信頼性のあるフラッシュメモリなどを大量生産する道が開ける(2011 年 8 月 8 日、奈良先端科学技術大学院大学プレスリリース)。なお、研究では、本研究領域の別の研究課題である「バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス」の研究代表者だった山下一郎も共同研究者となっているが、芝清隆と山下一郎の共著論文が 2005 年から発表され始め、現在に至るまで続いていることから、本研究領域を契機とした研究ネットワーク構築となった。

また、チタン結合性ペプチドに関連した内容としては、現時点で具体的な実用化に至ってはいないものの本研究領域終了以降、「EpCAM に結合能を有するペプチド」(特願 2008-185819、PCT/JP2009/02625)、「セラミックス結合ペプチド」(特願 2008-185845、

¹⁵ <http://cell.jfcr.or.jp/kenkyu/motif.html>

PCT/JP2009/02624) という 2 件の発明についての国内・国際特許を、村田製作所と共同出願した。本研究領域の CREST 研究員だった癌研究所の佐野健一が 2008 年に村田学術振興財団年報¹⁶に寄せた報告では、BioLBL 法を中核技術として、生物学的プロセスを利用した次世代太陽電池を創製することを目的とした研究が行われており、本特許はその開発に向けた同社との共同研究の結果である。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4 報以内)

- 1)Kashiwagi K, Tsuji T, Shiba K, " Directional BMP-2 for functionalization of titanium surfaces." , *Biomaterials*, 30 (6), 1166-1175 (2009)
- 2)Tsuji T , Onuma K , Yamamoto A, Iijima M, Shiba K, " Direct transformation from amorphous to crystalline calcium phosphate facilitated by motif-programmed artificial proteins." , *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105 (44), 16866-16870 (2008)
- 3)Tsuji T, Oaki Y, Yoshinari M, Kato T, Shiba K, "Motif-programmed artificial proteins mediated nucleation of octacalcium phosphate on the titanium substrates." , *Chem Comm*, 46(36), 6675-6677 (2010)
- 4)Sano K. -I , Minamisawa T , Shiba K, "Autonomous silica encapsulation and sustained release of anticancer protein." , *Langmuir*, 26 (4), 2231-2234. (2010)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

本研究領域の CREST 研究員のうち、齋藤博英は、本研究領域期間中の 2005 年に京都大学助教となり、現在は京都大学 iPS 細胞研究所の特任准教授となった。

柏木健司は、東京大学発のバイオベンチャー企業「ペプチドリーム株式会社」の主任研究員となった。

佐野健一は、理化学研究所・基幹研究所を経て、現在は日本工業大学の准教授となった。

辻融は、東京大学、慶應義塾大学先導研究センターを経て、バイオベンチャー企業「(株)カイオムバイオサイエンス」に入社した。

¹⁶ <http://www.murata.co.jp/zaidan/annual/pdf/k01/2008/a71129.pdf>

3.1.5 高分子の階層的自己組織化による再生医療用ナノ構造材料の創製(下村政嗣)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

再生医療を支える組織工学の分野では、分子レベルで細胞との相互作用を制御し、より大きなスケールで細胞の組織化を制御する材料が要求される。そのためには、ナノメーターからマイクロメーターにいたる幅広いスケールで構造が制御された階層的構造を有する材料の開発が不可欠である。

本研究では、ナノ構造を有する高分子微粒子ならびに高分子薄膜を作製し、さらにそれらを複合化することで階層構造を特徴とする医療材料を作製することをめざした。

②期間中の研究成果

(i) 自己組織化によって作製した微細孔が規則的に開いたハニカム構造高分子フィルムならびにそれを二次加工したピンクッション様フィルムは超撥水性と高い撥油性を示すことを見出し、リソグラフィーなどのトップダウン方式の微細加工技術を用いることなく簡単に大面積の機能性高分子フィルムを作製することに成功した¹⁾。

(ii) 自己組織化によって作製した微細孔が規則的に開いたハニカム構造高分子フィルムは、その細孔径を波長以下にすることで超撥水性と高い透明性をしめすことを見出し、リソグラフィーなどのトップダウン方式の微細加工技術を用いることなく簡単に大面積の機能性高分子フィルムを作製することに成功した²⁾。

(iii) 高分子を良溶媒に溶解させ、貧溶媒を加えた後良溶媒を蒸発除去することにより自己組織化的に高分子微粒子が得られることを見いだした。とりわけブロックコポリマーを用いることで内部ナノ構造を有する高分子微粒子を作製することに成功した³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

- 1) Yabu H, Takebayashi M, Tanaka M, Shimomura M, “Superhydrophobic and Lipophobic Properties of Self-Organized Honeycomb and Pincushion Structures.” , *Langmuir*, 21: 3235-3237 (2005)
- 2) Yabu H, Shimomura M, “Single-step Fabrication of Transparent Superhydrophobic Microporous.” , *Polymer Films. Chem. Mater.* 17: 5231-5234 (2005)
- 3) Yabu H, Higuchi T, Shimomura M, “Unique Phase Separation Structures of Block-Copolymer. Nanoparticles.” , *Adv. Mater.* 17: 2062-2065 (2005)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域で開発された、自己組織化によるハニカム構造高分子や高分子微粒子については、ITO 代替フレキシブル透明電極を目指して最適化がすすめられた。複合化、階層化による医療材料開発は、下村政嗣の次のプロジェクトである科研費 新学術領域「生物多様性を規範とする革新的材料技術」の一部として検討される。その中間段階としての「階層的に構造化されたバイオメディック・ナノ表面創製技術の開発」においても応用された。その主な内容は以下の通りである。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 自己組織化によるハニカム状多孔質膜作製技術の深化

高分子フィルム精製上、水滴の表面とポリマー溶液間の張力がフィルム成製を支配することを、リン脂質の種類を変えて確認した。また、温度応答性高分子で作製したハニカム状フィルムを二次加工して形成したピラー構造体ではその表面濡れ性を温度によって大きく変化させることができた。これも水滴・ポリマー間張力に基づく^{1),2)}。

(ii) 自己組織化によるポリマー微粒子形成技術

3次元制約下に於いてブロックコポリマーのモルフォロジーが溶剤によって決まることをPS-PIのジブロックコポリマーをTHF/水からの沈降度合いをクロロフォルム溶剤を振って調査した。PSマトリックス中で円柱状PIが移動し、PSマトリックス内でPS-core PI-shellの球形粒子が出来た³⁾。

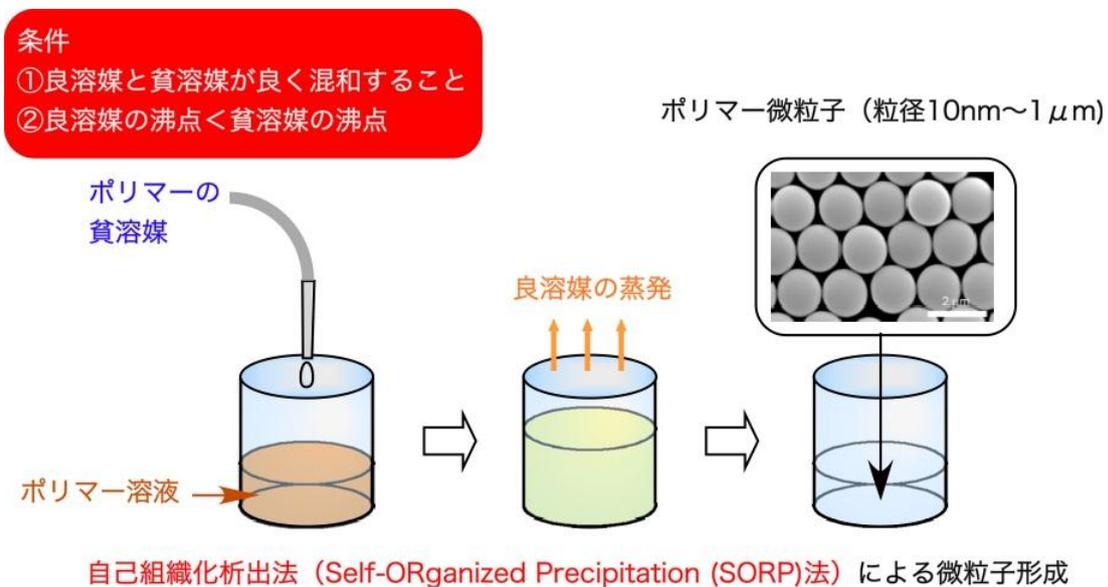


図 3-7 自己組織化析出法による微粒子形成

(出典：東北大学下村研究室ホームページ¹⁷⁾)

¹⁷ <http://poly.tagen.tohoku.ac.jp/Site/cn76/pg1243.html>

(iii) バイオメテリック・ナノ表面創製

金属・半導体の表面加工を駆使して、濡れ性の差異と毛管力を使った水輸送、水捕集材料の作製を行った。湿式製膜時の結露現象を利用して作製するハニカム状フィルムは、二層構造をしており上下層の剥離によって多孔体であるピラー構造体が作製される。ピラー構造体をシリコン基板上に多孔質マスクとして固定化し、フッ素ガスを用いたドライエッチングを施すことでモスアイ様の無反射面の作製に成功し、さらに、剣山様の微細構造を有するシリコン表面にはフッ素系高分子が付着しており超撥水性を示すことも明らかになった。そこで、表面濡れ性のパターンニングを行うことで、フナムシの水輸送、ナミブ砂漠ゴミムシダマシの水捕集表面を模倣することとした。フォトマスクを用いて剣山様シリコン微細構造を紫外オゾン処理して部分的にフッ素系高分子の除去を行うことで表面濡れ性のパターンニングを行った⁴⁾。

②社会・経済的波及効果

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては、自己組織化によるハニカム状多孔質膜の応用について、日本触媒などとのITO代替フレキシブル透明電極を始めとして、各種フィルター、生分解性フィルム、凸凹構造体など、化学メーカーなどと応用開発が進められている。摺動部材についてもトヨタ自動車と共同開発が進められている。また、本研究領域の次段階としてのバイオメテリック材料研究においては各種生物の持つ機能を模倣した新たな機能材料・デバイス設計が進められており、その中で自己組織化の応用が大きな可能性を持つ。(科学技術動向 2010 年 5 月号)

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Fukuhira Y, Yabu H, Ijio K, Shimomura M, “Interfacial tension governs the formation of self-organized honeycomb-patterned polymer films.”, *Soft Matter*, 5 (10), 2037-2041 (2009)
- 2) Yabu H, Hirai Y, Kojima M, Shimomura M, “Simple fabrication of honeycomb- and pincushion- structured films containing thermoresponsive polymers and their surface wettability.”, *Chemistry of Materials*, 21 (9), 1787-1789. (2009)
- 3) Li L, Matsunaga K, Zhu J, Higuchi T, Yabu H, Shimomura M, Jinnai H, Hayward, R. C., Russell, T. P., “Solvent-driven evolution of block copolymer morphology under 3D confinement.”, *Macromolecules*, 43 (18), 7807-7812. (2010)
- 4) Yabu H, Nakanishi T, Hirai Y, Shimomura M, “Black thin layers generate strong structural colors: A biomimetic approach for creating one-dimensional (1D) photonic crystals.”, *Journal of Materials Chemistry*, 21 (39), 15154-15156 (2011)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

本研究領域に博士研究員として参加した角南寛はさきがけ研究領域「ナノシステムと機能創発」の第3期生(2010年度)として採択された(研究課題名:三次元パターンを利用した新規細胞走性の開発)

3.1.6 分子配列による蛋白モジュールの開発と展開(徳永史生)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

生体組織は特定の分子、分子集合体、細胞が特定の配置をすることによって形成された階層構造を持って機能を発現している。本研究では、生体組織の人工的構築を目指し、細胞組織化の各階層をモデル化してモジュールを作製しナノ自己組織化からマイクロ自己増殖を実現することをめざした。

②期間中の研究成果

(i) 外来蛋白質固定化多角体を作成し固定化された外来蛋白質をウエスタンブロットなど生化学的手法で確認し、さらに蛍光蛋白質 GFP 固定化多角体を用いて蛍光緩和測定を行った結果、外来蛋白質はある程度の自由度を持って固定化されていることが判明した。このことから外来蛋白質は生理機能を発揮できる状態で固定化されていることが推定された¹⁾。

(ii) 近赤外フェムト秒レーザーを細胞培養液に集光したときに発生する衝撃波とキャビテーションバブルによる力を利用し、培養動物細胞を高精度かつ迅速に配置する液中細胞マイクロパターンニング手法を開発した。マウス線維芽細胞を用いて検討したところキャビテーションバブルの直径よりも少し広い領域で 80%以上の細胞が生きのまま転写されることが明らかになった²⁾。

(iii) ウイルスは、多角体と呼ばれるタンパク質の結晶を作りその中に多数のウイルスを詰め込んで外的環境から身を守っている。この多角体がどのようにして作られているのかを世界で初めてX線結晶解析によって明らかにした。その結果、多角体はウイルスを保護し、昆虫が多角体を食べると、消化管の中でどのように溶解し、どのようにウイルスが放出されて感染が始まるのか、が明らかになった³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

1) Hamada N, Nakamura R, Ijiri H, Takeda Y, Tokunaga F, Kanematsu Y, Mori H, “Protein Modules: Functional Proteins Incorporated in Viral Polyhedra.” , *Handai Nanophotonics Series Vol. 3, Eds., H. Masuhara, S. Kawata, and F. Tokunaga, Elsevier, Amsterdam*, 311-323 (2007)

2) Kaji, Ito S, Miyasaka H, Hosokawa Y, Masuhara H, Shukunami C, Hiraki Y, “Nondestructive micropatterning of living animal cells using focused femtosecond laser-induced impulsive force.” , *Applied Physics Letter* , 91:023904(2007)

3) Coulibaly F, Chiu E, Ikeda K, Gutmann S, Haebel PW, Schulze-Briese C, Mori H, Metcalf P, “The molecular organization of cypovirus polyhedra.” , *Nature* 446:97-101 (2007)

(2) 研究領域終了後の継続と発展の状況

① 科学技術の進歩への貢献

本研究領域は「蛋白素子作製グループ」「モジュール作製グループ」「モジュール機能発現グループ」「細胞増殖誘導グループ」の4グループ体制でスタートし、2006年3月に3グループ体制に再編された。「蛋白素子作製グループ」の研究および体制は、CREST研究領域「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」の研究課題「タンパク質完全結晶創成」(研究代表者：森勇介、2005～2010年度)として採択され、本研究領域から派生・独立して研究が進められ後述する「株式会社創晶」の設立につながっている。

研究代表者の徳永史生は、本研究領域終了の2008年に大阪大学を定年となったが、その後も光受容タンパク質であるイエロープロテインの分子励起速度の解析¹⁾や、空間におけるロドプシンの立体配置の解析²⁾など、タンパク質の分子レベルの解明などの研究を継続している。

フェムト秒レーザーを用いた細胞マイクロパターンニング手法は、本研究領域の共同研究者である増原宏を特任教授とし、奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科内に設置された「濱野準一レーザーバイオナノ科学寄附講座」(2008年10月～2011年9月)で関連研究が継続され、フェムト秒レーザーを用いた生細胞の操作、配列、機能解析などの細胞レベルのメカニズム解析と細胞チップへの展開が行われた。

② 社会・経済的波及効果

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては本研究領域期間中にスタートしたベンチャー企業「株式会社創晶」において、タンパク質系分子化合物製造の技術が使用されていることが関連する。本研究領域から派生した「タンパク質完全結晶創成」プロジェクトの内容を主とし、個々の材料に適した革新的結晶育成技術を開発し産業界に必要とされる結晶を創製する「結晶工学」を提案、加えて若手研究者を中心に所属研究室の枠を超えて活動する「異分野連携バーチャルラボ」の普及に貢献している。

2012年には「高精度立体構造解析のためのタンパク質結晶化技術」の業績により、本研究領域の共同研究者であった森勇介(大阪大学)と安達宏昭(大阪大学、株式会社創晶代表取締役)が新技術開発財団より市村学術賞「功績賞」を受賞した。結晶成長中の溶液は静置状態が理想とされる従来の常識とは逆の発想で、レーザー照射による結晶核発生技術、及び溶液攪拌による高品質結晶大型化技術という全く新しい手法を創製したことによるもので、従来法では結晶化が困難であった数多くの難結晶化タンパク質の高品質結晶化や有機低分子化合物の構造解析を実現し、生命現象解明、及び創薬の進展に寄与する技術とされている。

③ 上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Hoshihara Y, Imamoto Y, Kataoka M, Tokunaga F, Terazima M, "Conformational changes in the N-terminal region of photoactive yellow protein: A time-resolved diffusion study.", *Biophysical Journal*, 94 (6), 2187-2193 (2008)

- 2) Yasuda S, Hara H, Tokunaga F, Arata T, "Spatial arrangement of rhodopsin in retinal rod outer segment membranes studied by spin-labeling and pulsed electron double resonance.", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425 (2), 134-137. (2012)

④その他

本研究領域の共同研究者である兼松泰男(大阪大学先端科学イノベーションセンター)は、「大学を核としたイノベーションコアの形成による研究成果の活用と若手人材の活躍の場の創出」により、科学技術政策研究所の「ナイスステップな研究者」(プロジェクト・産学連携・国際研究交流部門)に選定された(2009年12月)。

本研究領域のCREST研究員のうち、細川陽一郎は奈良先端科学技術大学院大学の「濱野準一レーザーバイオナノ寄附講座」に移り、同寄附講座終了後に独立、特任准教授としてグリーンバイオナノ研究室を立ち上げた。細川陽一郎は、フェムト秒レーザーを利用した研究で、培養細胞への遺伝子導入法や細胞の非破壊操作技術について、本研究領域の共同研究者である開祐司(京都大学再生医科学研究所)と、蛋白質や有機分子の結晶化について森勇介、安達宏昭と、引き続き共同研究を行っている。

中村亮介は東北大学大学院理学研究科助教を経て大阪大学先端科学イノベーションセンター特任講師となっている。濱田格雄は大阪大学産学連携本部の特任講師となっている。

3.1.7 ナノスケールにおける反応制御の基本原理の構築(富永圭介)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

タンパク質などの生体高分子では、特徴的な構造を形成するという“かたさ”と、その構造を熱揺らぎなどににより変化させるという“やわらかさ”の微妙なバランスを巧みに活用することにより、ランダムな熱的揺らぎを源としてある一方向の反応を効率良く実現している。

本研究では、自己組織化された系における反応の高効率性、選択性、方向性等を先端的な分子分光法を開発・製作することにより、多点における弱い分子間相互作用と動的な揺らぎという観点から解明することをめざした。

②期間中の研究成果

(i) 赤外領域におけるフェムト秒パルスを用いて3次の光学非線形現象に基づく分光法(3-パルスフォトンエコー法)を開発し、水やアルコール中などの水素結合性液体中でいくつかのイオンの振動モードの遷移周波数揺らぎを実験的に決定した。揺らぎの動的挙動には100フェムト秒程度の成分と数ピコ秒程度の成分が存在すること、数ピコ秒の成分について揺らぎの大きさは溶質と溶媒の両方に依存するが時定数は溶媒のみに依存することを見出した¹⁾。

(ii) ハロロドプシンは古細菌の光駆動クロライドイオンポンプとして光エネルギー変換を行うが、我々はイオンに対するレチナルや水分子の水素結合が弱まり疎水性が上昇することが駆動力であることを示し、精緻な低温赤外分光により重水中でN-D, O-D伸縮を捉え、そのハライド依存性から全く新しいクロライドの初期輸送機構を提唱した。具体的にはイオンに対するレチナルや水分子の水素結合が弱まり疎水性が上昇することが駆動力であることを示した²⁾。

(iii) 高感度のピコ秒時間分解紫外共鳴ラマン分光装置を製作しこれを用いてミオグロビンのリガンド脱離に伴うタンパク質の初期構造変化をとらえることに成功した。ミオグロビンは物理化学的に最もよく調べられているタンパク質のひとつであるが、タンパク質のピコ秒に起きる初期構造変化を部位特異的に観測したのはこれが初めての例である。さらに人工変異体を用いた比較実験からスペクトル変化を示すアミノ酸残基を同定した。この結果から、ヘムからタンパク質部分への構造変化の新たな伝播経路を提案した³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

- 1) Ohta K, Tominaga K, “Dynamical Interactions between Solute and Solvent Studied by Three-Pulse Photon Echo Method.” , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 78: 1581-1594 (2005)
- 2) Shibata M, Muneda N, Sasaki T, Shimono K, Kamo N, Demura M, Kandori H, ”

Hydrogen-Bonding Alterations of the Protonated Schiff Base and Water Molecule in the Chloride Pump of *Natronobacterium pharaonis*.” , *Biochemistry* 44: 12279-86 (2005)

- 3) Sato A, Gao Y, Kitagawa T, Mizutani Y, “Primary protein response after ligand photodissociation in carbonmonoxy myoglobin.” , *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 9627-9632 (2007)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域で開発された超高速赤外非線形分光法の深化や引き続いて注力されたテラヘルツ電磁波分光装置の開発と、それを用いた分子間相互作用の解明が進められている。特にテラヘルツ電磁波分光装置については2011年採択のJST産学共創基礎基盤研究プログラム「テラヘルツ波新時代を切り拓く革新的基盤技術の創出」において「凝縮相テラヘルツ分子科学の深化」という研究課題で重点化されている。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 超高速赤外非線形分光法による分子間水素結合系の振動ダイナミクス

アルコール中の9-フルオレンオン(FL), 酢酸メチル(MA)および重水中の酢酸(AA)のカルボニルCO伸縮振動のVER過程を観測した。AAはOH基が水素結合供与基となりうるが、CO伸縮振動ダイナミクスを観測することでCO基周辺の環境のみを議論することができる。また、フェノール(PhOH)と安息香酸(BA)のOH伸縮振動のVER過程を観測した。CO基とOH基は分子間水素結合錯体中においてそれぞれ水素結合受容基と供与基となる。環境の異なる振動子に関するVER過程を観測することで、分子間水素結合錯体中の振動ダイナミクスを包括的に議論することができた。

CO伸縮に関する研究の結果カルボニル化合物はプロトン性溶媒中で水素結合数の異なる複数の錯体を形成しており、それらのダイナミクスを分離観測することができた。OH伸縮に関する研究結果ではポンプ・プローブ信号が分子間水素結合の強弱を鋭敏に反映するという知見が得られた。また、BA環状二量体で見られたように水素結合の強い錯体では分子内OH伸縮振動ダイナミクスの観測が強く結合した分子間低振動モードの知見を得る上でも有用であることが示された。今後分子間水素結合ダイナミクスを研究する上で有効な基盤技術となる¹⁾。

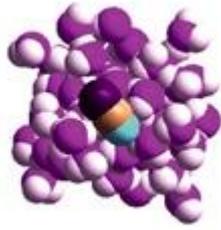


図 3-8 水溶液中の分子は周りの水分子の影響を受けて運動する

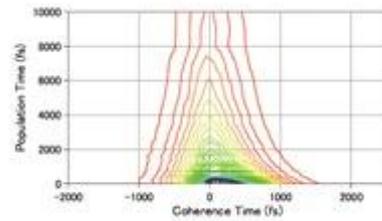


図 3-9 光学非線形現象による 2 次元分光法で分子の揺らぎをとらえる

(出典：神戸大学分子フォトサイエンス研究センターホームページ¹⁸⁾)

(ii) テラヘルツ (THz) 電磁波分光を用いた分子間相互作用の解明

装置面では、光ポンプ-テラヘルツプローブ (OPTH) 分光装置をチタンサファイアレーザーの増幅器からの出力を用いて製作した。種々の無機半導体のキャリアダイナミクスの観測を行い Ge、Si では寿命が 1ns 以上であるが、GaAs、ZnSe では寿命が 100-300ps であることが判った。これはバンド構造を反映している。OPTH 分光はこれまで基底状態に限られてきた THz 分光を励起状態の研究、すなわち光化学への展開を可能とする²⁾。

応用面では、タンパク質の機能発現は多くの原子が集団的に運動することで起こり、その運動は低振動数領域に特徴的な振動数を持つことが多いので、これを THz 時間領域分光法を用いて異なる水和状態、および温度でバクテリオドブシン (BR) の低振動スペクトルを測定し、BR の低振動スペクトルが水和、温度により受ける影響を調べ機能発現との関連も考察した。BR の低振動ダイナミクスは水和量の増加に伴い非調和性が増加する。この非調和性の増加は単に BR に水和したバルク的な水分子によるものではなく BR の近くに存在する水分子によるものである。またべき数の温度依存性は -100°C から 0°C の温度領域で乾燥試料はほぼ 2 に近い値をとり、一方水和試料では -100°C から -40°C では乾燥試料と同様であるが -40°C 以上では 2 以下であり温度変化に伴う減少を示す。これは水和した BR の低振動ダイナミクスは -40°C 以上では温度上昇に伴い非調和性が急激に増加することを示している。この結果から、THz 分光により非弾性中性子散乱と異なる低振動運動を観測できることから両者の比較により機能発現に重要な非調和性についての知見を得ることができる⁴⁾。またタンパク質等の高分子とアミノ酸などの小さな単分子の THz スペクトルの関連を調べるため、アラニンやグリシンの二量体から六量体までのスペクトルを観測しスペクトルの強度やべき依存性が系統的に変化することを見出した³⁾。

②社会・経済的波及効果

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指した応用的研究の展開として、テラヘルツ波の産業応用研究を進めている。本研究領域で開発改良が行われた THz 電磁波分光は 1990 年代から本格的な取り組みが始まった新たなフロンティアである。テラヘルツ波は電波と光の間の領域の周波数帯を有する電磁波であり、電波の優れた透過性と光の直進性といった特長を併せ持つ。しかし、テラヘルツ波帯は、“テラヘルツギャップ”とも呼ばれ、長い間未踏破の周波数領域であり、現在でも他の電磁波周波数帯に比して、光源、

¹⁸ <http://www.research.kobe-u.ac.jp/mprc/ultrafast/index.html>

検出器をはじめ周辺の部品や材料、デバイスの開発が進んでいない。一方、分子の振動・回転準位がテラヘルツ周波数領域に多く存在し、テラヘルツ波の吸収や反射を調べることによって分子を特定できる可能性があることから、スペクトルの基礎的な解明やその特性を活かし、工業製品・食料品の非破壊検査やセキュリティーへの応用といったセンシング・イメージング分野、非圧縮ハイビジョン伝送や大容量ストレージ間の極短距離無線といった情報通信分野など、幅広い用途に応用が可能である。

特に、THz 波によるセンシングやイメージングは、産業界がテラヘルツ波の応用でもっとも期待している分野であり、産学共創基礎基盤研究プログラム「凝縮相テラヘルツ分子科学の深化」では分子性固体、液体・溶液、高分子などの凝縮相のスペクトルの精密測定を行い、「物質のテラヘルツ帯のスペクトルは分子について何を語るのか」という根源的な問題を明らかにする。また、本分野は産業界との対話を通して、食品、安全・安心、医療、薬剤などへのテラヘルツ波の産業応用の基盤技術構築を目指している。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1)Banno M, Ohta K, Tominaga K, “Ultrafast dynamics of the carbonyl stretching vibration in acetic acid in aqueous solution studied by sub-picosecond infrared spectroscopy.” , *Journal of Physical Chemistry A*, 112 (18), 4170-4175 (2008).
- 2)Tapia A. K. G., Yamamoto N, Ponseca Jr, C., Tominaga K, . “Charge carrier dynamics of ZnSe by optical-pump terahertz-probe spectroscopy.” , *IRMMW-THz 2011 36th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, art. no. 6105008 (2011),
- 3)Ponseca Jr., C. S., Kambara O, Kawaguchi S, Yamamoto K, Tominaga K, “Low-frequency spectra of amino acids and short-chain peptides studied by terahertz time-domain spectroscopy.” , *Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 31 (7), 799-809. (2010)
- 4)Kawaguchi S, Kambara O, Shibata M, Kandori H, Tominaga K, “Low-frequency dynamics of bacteriorhodopsin studied by terahertz time-domain spectroscopy” , *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12 (35), 10255-10262. (2010)

④その他

本研究領域の共同研究者であった斉藤真司は期間中に分子科学研究所教授に、水谷泰久は同じ期間中に大阪大学大学院理学研究科の教授となった。

同じく共同研究者であった神取秀樹は 2011 年、文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)を受賞した。

3.1.8 ゲノムレベルの生体分子相互作用探索と医療に向けたナノレゴ開発(林崎良英)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

特異的に相互作用する生体内タンパク質を「特異的に結合する素子(ナノレゴ素子)」という概念で捕らえ、それらの素子から人工融合タンパクを設計・作製することにより、医療に向けた制御可能な秩序ある自己組織化能力をもった新しい機能性材料の開発が期待できる。

本研究では、自己組織化能を持つ新規分子をナノレゴとして新たに創出し、これを用いて新規構造体の作成をめざした。

②期間中の研究成果

(i) 超好熱古細菌 *P. horikoshii* の系統的タンパク質間相互作用解析を動物細胞 2-ハイブリッド法にて実施し 107 組の相互作用を検出し、未知タンパク質の機能予測並びに相互作用タンパク質間の進化的保存性等生物学的に重要な知見を世界で初めて得た。この結果は、古細菌の大規模タンパク質間相互作用解析として世界初の報告であり、且つその情報はナノレゴ開発に有効に活用した¹⁾。

(ii) 生体タンパク質を利用したナノレゴ開発にとって、多数の構成タンパク質からなる生体超分子の自己組織化機構は、ナノレゴ構築の指針となりうる。そこで、真核生物由来 SMN 複合体をモデルとし、各コンポーネント間の相互作用関係を調べた結果、真核生物由来 SMN 複合体の多量体化に重要な SMN/SMN 間相互作用の安定化には SMN/Gemin2 および Gemin2/Gemin2 間相互作用が両方必要であることが明らかになった²⁾。

(iii) ナノレゴタンパク質間の相互作用特性を、分子レベルでの強制解離力測定 (Dynamic Force Spectroscopy) および自発解離の平衡論・速度論解析 (Surface Plasmon Resonance) の両者により調べ、測定手法に特徴的な解離過程に依存して、系が相互作用のエネルギーランドスケープ上の異なる経路を通過することを示した。タンパク質集合体の構築のためのナノレゴ分子間力の選択・設定において、集合体内の立体構造条件下での相互作用特性の考慮が重要となることが示唆された³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3報以内)

- 1) Usui K, Katayama S, Kanamori-Katayama M, Ogawa C, Kai C, Okada M, Kawai J, Arakawa T, Carninci P, Itoh M, Takio K, Miyano M, Kidoaki S, Matsuda T, Hayashizaki Y, Suzuki H, “Protein-protein interactions of the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus horikoshii* OT3.” , *Genome Biology*, 6: R98 (2005)
- 2) Ogawa C, Usui K, Aoki M, Ito F, Itoh M, Kai C, Kanamori-Katayama M, Hayashizaki Y, Suzuki H, “Gemin2 plays an important role for stabilization of the SMN

complex.”, *J. Biol. Chem.*, 282: 11122-11134 (2007)

- 3) Maki T, Kidoaki S, Usui K, Suzuki H, Itoh M, Ito F, Hayashizaki Y, Matsuda T, “Dynamic Force Spectroscopy of the Specific Interaction between the PDZ Domain and Its Recognition Peptides.”, *Langmuir* 23: 2668-2673 (2007)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

① 科学技術の進歩への貢献

(i) ナノレゴ技術の深化

本研究領域終了以降、「ナノレゴ」という用語を用いて発表された論文は1報のみ確認された。これはシステインと結合残基をジスルフィドで仲介してナノレゴタンパク質を安定させる方法と、自己融合タンパク末端にない結合基をキャッピング剤として用いる方法の報告であり、ナノレゴの自己融合によりタイミング制御ができ求める形状のフィラメント型複合体の調製に成功したことを報告している¹⁾。

(ii) オミックス(生物の体の中にある分子全体を網羅的に調べる学問)への展開

「ライフサイエンスアクセラレーター(LSA)」という、汎用的なシステムを構築しようとしている。LSAとは、分子ネットワークを高速解明する大規模解析システムで、細胞などの生物材料からハイスループットに種々のゲノムワイドなデータを取り、それらの実験データを統合的に解析して、そのサンプルの分子ネットワークを描出することを目指すものである。ノンコーディングRNAの発見、ゲノム診断などへと発展している²⁾。

分子レベルの相互作用ネットワークを解明するために、細胞の分化状態(表現形式)を支配する転写因子群とそのネットワークを明らかにする挑戦がなされている。最近の国際プロジェクト FANTOM では白血病由来のヒト免疫細胞が、単芽球から単球に分化する過程を支配する分子ネットワークの解明に成功した。解析には研究代表者等が独自に開発した遺伝子解析手法(CAGE法)と次世代シーケンサを組み合わせ、実験データのみから転写因子のネットワークを初めて明らかにした^{3),4)}。

② 社会・経済的波及効果

ナノレゴタンパクは、JST 研究成果展開事業戦略的イノベーション創出推進プログラム(Sイノベ)の2012年度研究開発テーマ「革新的医療を実現するためのバイオ機能材料の創製」の公募説明会で、プログラムオフィサーの岩田博夫(京都大学再生医科学研究所)より、生理活性分子や抗体の配向・高密度固定の技術シーズの一つとして例示された(2012年8月20日S-イノベ公募説明会、プログラムオフィサー発表資料)¹⁹⁾。

理化学研究所は次世代シーケンサを持ち、ゲノム解析、ゲノム診断を進めている。インフルエンザやがんなどの治療薬開発も目指す。事業化に向けては林崎良英自らが中心となって設立したバイオベンチャー企業ダナフォームから核酸増幅等の遺伝子検査に係る特許6件を出願している。

¹⁹⁾ http://www.jst.go.jp/s-innova/research/h24theme07/h24theme07_P0.pdf

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Usui K, Maki T, Ito F, Suenaga A, Kidoaki S, Itoh M, Taiji M, Matsuda T, Hayashizaki Y, Suzuki H, “Nanoscale elongating control of the self-assembled protein filament with the cysteine-introduced building blocks.” , *Protein Science*, 18 (5), 960-969 . (2009)
- 2) Hayashizaki Y, “Discovery of the “RNA continent” through a contrarian’s research strategy.” , *Genes and Genetic Systems*, 86 (4), 221-229 (2011).
3FANTOM Consortium, Suzuki H, Forrest AR, van Nimwegen E, Daub CO, Balwierz PJ, Irvine KM, Lassmann T, Ravasi T, Hasegawa Y, de Hoon MJ, Katayama S, Schroder K, Carninci P, Tomaru Y, Kanamori-Katayama M, Kubosaki A, Akalin A, Ando Y, Arner E, Asada M, Asahara H, Bailey T, Bajic VB, Bauer D, Beckhouse AG, Bertin N, Björkegren J, Brombacher F, Bulger E, Chalk AM, Chiba J, Cloonan N, Dawe A, Dostie J, Engström PG, Essack M, Faulkner GJ, Fink JL, Fredman D, Fujimori K, Furuno M, Gojobori T, Gough J, Grimmond SM, Gustafsson M, Hashimoto M, Hashimoto T, Hatakeyama M, Heinzl S, Hide W, Hofmann O, Hörnquist M, Huminiecki L, Ikeo K, Imamoto N, Inoue S, Inoue Y, Ishihara R, Iwayanagi T, Jacobsen A, Kaur M, Kawaji H, Kerr MC, Kimura R, Kimura S, Kimura Y, Kitano H, Koga H, Kojima T, Kondo S, Konno T, Krogh A, Kruger A, Kumar A, Lenhard B, Lennartsson A, Lindow M, Lizio M, Macpherson C, Maeda N, Maher CA, Maung M, Mar J, Matigian NA, Matsuda H, Mattick JS, Meier S, Miyamoto S, Miyamoto-Sato E, Nakabayashi K, Nakachi Y, Nakano M, Nygaard S, Okayama T, Okazaki Y, Okuda-Yabukami H, Orlando V, Otomo J, Pachkov M, Petrovsky N, Plessy C, Quackenbush J, Radovanovic A, Rehli M, Saito R, Sandelin A, Schmeier S, Schönbach C, Schwartz AS, Semple CA, Sera M, Severin J, Shirahige K, Simons C, St Laurent G, Suzuki M, Suzuki T, Sweet MJ, Taft RJ, Takeda S, Takenaka Y, Tan K, Taylor MS, Teasdale RD, Tegnér J, Teichmann S, Valen E, Wahlestedt C, Waki K, Waterhouse A, Wells CA, Winther O, Wu L, Yamaguchi K, Yanagawa H, Yasuda J, Zavolan M, Hume DA; Riken Omics Science Center, Arakawa T, Fukuda S, Imamura K, Kai C, Kaiho A, Kawashima T, Kawazu C, Kitazume Y, Kojima M, Miura H, Murakami K, Murata M, Ninomiya N, Nishiyori H, Noma S, Ogawa C, Sano T, Simon C, Tagami M, Takahashi Y, Kawai J, Hayashizaki Y. “The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line.” , *Nature Genetics*, 41(5), 553-562 (2009).
- 4) Ravasi T, Suzuki H, Cannistraci C.V., Katayama S, Bajic V.B., Tan K, Akalin A, Schmeier S, Kanamori-Katayama M, Bertin N, Carninci P, Daub C.O., Forrest A.R.R., Gough J, Grimmond S, Han J-H, Hashimoto T, Hide W, Hofmann O, Kawaji H, Kubosaki A, Lassmann T, van Nimwegen E, Ogawa C, Teasdale R.D, Tegnér, J, Lenhard B, Teichmann S.A., Arakawa T, Ninomiya N, Murakami K, Tagami M, Fukuda S, Imamura K, Kai C, Ishihara R, Kitazume Y, Kawai J, Hume D.A., Ideker T, Hayashizaki Y, “An Atlas of Combinatorial Transcriptional Regulation in Mouse and Man.” , *Cell*, 140 (5), 744-752. (2010)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得等)

林崎良英は、タンパク質の合成には関与しないが、遺伝子の働きを調節する機能を持つ「ノンコーディング RNA」を発見した業績によりスウェーデンのカロリンスカ研究所から名誉医学博士を授与された。

本研究領域でナノレゴタンパク質の分子配列および自己組織化技術の研究で中心的役割を果たした九州大学の木戸秋悟はさきがけ「ナノシステムと機能開発」の2期生として採択されたほか(採択研究課題名「細胞運動・機能を操作するナノ・マイクロメカニカルシステムの構築」; 2009-2012 年度)、最先端研究開発支援プロジェクト「一分子解析技術を基盤とした革新的ナノバイオデバイスの開発」(中心研究者: 川合知二、3.1.2 参照)において、領域共同研究拠点としての九州大学の代表となっている。

本研究領域のCREST 研究員のうち、臼井健悟が理化学研究所オミックス基盤領域(DNA 診断連携ユニット)の研究員になり(2008 年4月~2011 年6月)、その後ユニットリーダーになった(2011 年7月~現在)。

3.1.9 自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳(藤田誠)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

本研究では、生体系の精密な自己組織化のしくみを人工系にとりいれ精密設計された小分子がナノ領域で自己組織化し、生体分子に匹敵する機能を発現する「自己組織化分子システム」を創出することをめざした。

②期間中の研究成果

(i) 2 種類の自己集合性中空錯体が提供するナノメートルサイズの内部空間を反応場として利用することで、通常の条件では進行しない位置特異的ディールス・アルダー反応および触媒的ディールス・アルダー反応を達成した。実際に、マレイミドとアントラセンのディールス・アルダー反応をかご型錯体内で行うとシン型の 1,4-付加体が高収率で得られた。一方、ボウル型錯体内では、9,10-付加体が触媒的に生成した¹⁾。

(ii) 直径 5 ナノメートルの球状殻構造(カプセル)を持った有機金属化合物の内部に、フッ素性液滴を閉じ込める手法を開発した。世界最小の「生卵状の分子」であるとともに、カプセルの内部に含まれるフッ素性液滴はフッ素原子の数も厳密に制御され、サイズや形状にばらつきが全くない精密さを有しており、このカプセルはフッ素性液滴の精密設計によって数を厳密に制御してフッ素性ゲスト分子を包接できることを明らかにした²⁾。

(iii) 遷移金属カルボニル錯体[MnCp(CO)₃]を 4 分子取り込んだ自己集合性かご状錯体を結晶化させ、低温で光反応を検討したところ 4 分子のうち 1 分子のみが選択的に Mn-CO の結合解裂を示した。赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、単結晶 X 線構造解析により、生成した配位不飽和中間体の構造は、平面状ではなくピラミッド形であることを明らかにした³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3 報以内)

- 1) Yoshizawa M, Tamura M, Fujita M, “Diels-Alder in Aqueous Molecular Hosts: Unusual Regioselectivity and Efficient Catalysis.” , *Science*, 312: 251-254 (2006)
- 2) Sato S, Iida J, Suzuki K, Kawano M, Ozeki T, Fujita M, “Fluorous Nanodroplets Structurally Confined in an Organopalladium Sphere.” , *Science*, 313: 1273 (2006)
- 3) Kawano M, Kobayashi Y, Ozeki T, Fujita M, “Direct Crystallographic Observation of a Coordinatively Unsaturated Transition-Metal Complex in situ Generated within a Self-Assembled Cage.” , *J. Am. Chem. Soc.*, 128: 6558-6559 (2006)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域終了以降、CREST 研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」の研究課題「自己組織化有限ナノ界面の化学」(2007-2012 年度)、科研費・基盤研究 A「自己組織化精密空間における反応創出」(2007-2009 年度) 科研費・新学術領域研究「分子ナノシステムの創発化学」領域の「数十-数百成分一義構造体の創発的自己集合」(2008-2012 年度)、科研費・特別推進研究「自己組織化による単結晶性空間の構築と擬溶液反応」(2012-2016 年度) など、相次いで大型プロジェクトを進め研究を継続・発展させている。

ナノメートルスケール MnL_{2n} 球状錯体の殻構造を母核に、その表面および内面で「有限系の界面化学」を展開し、新機能の創出や界面現象の解明を達成することを目標として研究が継続され、下記に示す数多くの成果を報告している。

① 科学技術の進歩への貢献

(i) 多成分自己組織化錯体の構築

本研究領域で $M_{12}L_{24}$ 球状錯体の定量的自己組織化が達成されたが、続いて $M_{24}L_{48}$ の球状錯体、 $Pd_{12}L_{24}$ 二重球構造錯体、 $M_{18}L_{24}$ 星形化多面体構造錯体をいずれも一義的に合成することに成功した。

折れ曲がった二座配位子と平面四配位性の遷移金属イオンから得られる錯体は、幾何学的な制約により、 MnL_{2n} ($n=6, 12, 24, 30, 60$) に限定される。中心骨格にチオフェンを持つ二座配位子 1 を設計し、最多の 72 成分からなる $n=24$ の合成を達成し ($M_{24}L_{48}$)、その構造を NMR、質量分析、放射光による単結晶 X 線解析により決定した。この知見を考察すると、配位子 1 と 3 では 2 つの配位部位のなす角度がそれぞれ 127° と 149° でありこの幾何学的な違いが生成物の構造を決定すると考察した。そこで、この中間の角度での生成物を調べるために、2 つの配位子を混合して用いた。質量分析による解析の結果、1:3 の比が $3:7$ (平均角度 133.6°) 以上の時は $M_{24}L_{48}$ が、 $2:8$ (平均角度 131.4°) 以下の時は $M_{12}L_{24}$ が得られ、原料のわずかな構造の差が生成物に反映されることがわかった。このように、生成物の幾何学構造が混ざることなく作り分けられる現象はウイルス殻構造に代表される自然界での自己組織化に見られる現象を化学で再現したものである¹⁾。

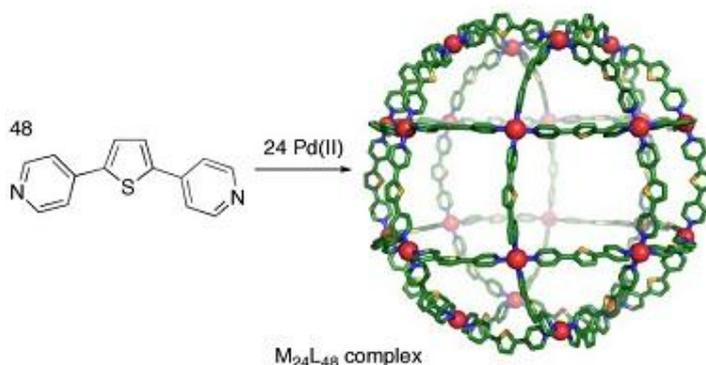


図 3-10 $M_{24}L_{48}$ 錯体の合成

(出典：CREST「自己組織化有限ナノ界面の化学」2008 年度実績報告²⁰⁾)

²⁰ <http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/report/heisei20/pdf/pdf13/13-009.pdf>

Pd12L24 二重球構造錯体は、錯体を構築する配位子の剛直性に着目して生み出された。大小二種類の二座配位子をそれぞれ Pd(II) イオンと自己組織化した場合には、大きい Pd12L24 錯体と小さい Pd12L24 錯体が得られる。そこで、これら二種類の二座配位子を連結した四座配位子を分子設計したところ、単一の生成物だけが得られその構造は大きい球状錯体の中に小さい球状錯体が入った二重球構造であることがわかった。剛直な配位子構造は配位結合が競合する条件においても設計どおりに球状錯体を構築することがわかった。

星形化多面体構造錯体は、構造が複雑であるために報告例がなかったが、配位子の剛直性・柔軟性を活用することで初めて合成に成功した。剛直な二座配位子に、柔軟なリンカーを介してピリジル基を追加し、三座配位子を分子設計した。Pd(II) イオンとの自己組織化を行うと、剛直な二座配位子部位だけが配位結合を形成し Pd12L24 錯体得られ、追加した 24 個のピリジル基は遊離していた。さらに Pd(II) イオンを添加すると、全ての遊離のピリジル基が配位結合を形成し、星形化された立方八面体型の錯体得られた。Pd(II) イオンをキレート剤により除去すると、もとの立方八面体分子が可逆的に得られた。²⁾

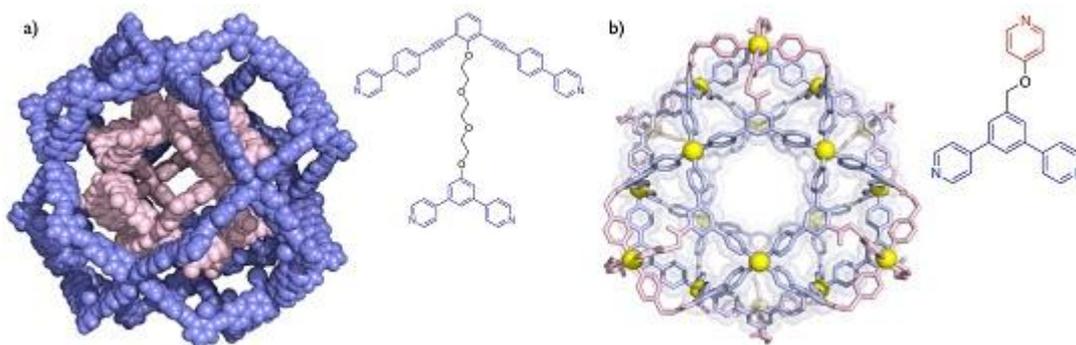


図 3-11 a) 二重球構造の錯体、b) 立方八面体を経由して合成した星形化多面体錯体
(出典：CREST「自己組織化有限ナノ界面の化学」2008 年度実績報告²⁾)

(ii) 自己組織化球状中空錯体の界面特異特性

正八面体型かご状錯体内では、ルテニウム 2 核錯体 $[LRu(CO)_2]_2$ は Ru が CO 架橋されたシス型の立体配置のみで存在し照射でも安定であった。

酸化チタン結合性を示すペプチドアプタマーを表面修飾した M12L24 球状錯体を合成し酸化したチタン基板への球状錯体の固定化を検討した。液中 AFM により、球状錯体が酸化処理した単結晶性チタン基板に対して密集して結合する様子を観察した。また、アモルファス酸化チタンを用いた QCM による結合測定から、球状錯体が基板と不可逆的に結合することを確認した。ペプチドアプタマーが整然と並ぶ有限ナノ表面を利用すれば複数のペプチド鎖の共同効果によって球状錯体を強固に無機固体表面に担持できることを見いだした³⁾。

(iii) 自己組織化ナノ界面での特異反応

カチオン性錯体内に芳香族アルデヒドが包接されるとアニオン性中間体を経る Knoevenagel 縮合が促進されることを見出した。縮合生成物は錯体に包接されないため触媒量の錯体で反応は完結した。

骨格に芳香族ジエンを組み込んだ細孔性錯体の細孔に非対称な親ジエンであるマレイミド誘導体を包接させたところ、ジエンと親ジエンが隣接した位置で捕捉された結晶構造が得られた。この包接錯体結晶を加熱したところ、その相対配置を保ったまま Diels-Alder 反応が進行し、位置選択的に予想通りの生成物が高収率で得られた⁴⁾。

(iv) 巨大分子表面での界面現象

明確な構造を有する M12L24 球状錯体の内部空間をテンプレートとして用いてシリカナノ粒子の合成を行った。24 個のグルコースを配置した球状錯体の内部でテトラメトキシシラン(TMOS)の縮合反応を行ったところ、質量分析および電子顕微鏡観察の結果、1.01 以下の極めて単分散性が高い、直径 3 nm のシリカナノ粒子が合成できることを確認した。また、球状錯体の大きさと TMOS の量を変えることにより生成するシリカナノ粒子の粒径を自在に制御可能であることを見出した²¹⁾。

②社会・経済的波及効果

自己組織化現象を利用してナノスケールの構造体を自在に作製できる技術は医療分野(DDS)、燃料電池・太陽電池など幅広い分野で応用が可能である。

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては自己組織化を利用したナノシリカ粒子の合成方法は従来は困難だった均一サイズのシリカ粒子作製やサイズを自在に変えて作製することも可能となるもので、様々な大きさの微粒子が揃えば汚染物質を分解する触媒や、レーザー、太陽電池などへの応用が期待できると報じられた(2010年4月5日、日経産業新聞)。

また、本研究領域に引き続いて 2007 年度より実施している CREST 研究領域「ナノ界面技術の基盤構築」の研究課題「自己組織化有限ナノ界面の化学」において、配位子の一つに予めタンパク質(ユビキチン)をその他には糖鎖を反応させておき、M12L¹23L²型の金属錯体を合成させる方法で中空構造の中に一つずつユビキチンを取りこんだ構造の物質の合成に成功したことと、その構造決定が発表された。世界初の「タンパク質を閉じ込めた人工カプセル」であり、本手法により巨大な生体分子を丸ごと精密な人工カプセルに包み込めることから、タンパク質の構造決定や機能改変に応用することによって、創薬などの産業の基盤技術となる可能性があると発表された(2012年10月3日、JST・東京大学・自然科学研究機構 分子科学研究所・理化学研究所・高輝度光科学研究センター共同発表)。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Sun Q.-F., Iwasa J, Ogawa D, Ishido Y, Sato S, Ozeki T, Sei Y, Yamaguchi K, Fujita M, "Self-assembled M 24L 48 polyhedra and their sharp structural switch upon subtle ligand variation.", *Science*, 328 (5982), 1144-1147 (2010)
- 2) Sun Q.-F., Sato S, Fujita M, . "An M 18L 24 stellated cuboctahedron through post-stellation of an M 12L 24 core.", *Nature Chemistry*, 4 (4), 330-333 (2012)
- 3) Murase T, Nishijima Y, Fujita M, "Cage-catalyzed Knoevenagel condensation under

²¹⁾ Suzuki K, Sato S, Fujita M, "Template synthesis of precisely monodisperse silica nanoparticles within self-assembled organometallic spheres.", *Nature Chemistry*, 2 (1), 25-29 (2010)

neutral conditions in water.” , *Journal of the American Chemical Society*, 134 (1), 162-164 (2012)

- 4) Ikemoto K, Inokuma Y, Fujita M, “Diels-alder via molecular recognition in a crystalline molecular flask.” , *Journal of the American Chemical Society*, 133 (42), 16806-16808. (2011)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

一連の研究成果は、文部科学大臣表彰科学技術賞(2009年)、江崎玲於奈賞(2010年)、錯体化学会賞(2010年)といった藤田誠の受賞につながった。また、論文の被引用数などに基づく分析から、リサーチフロント(先端研究領域)の一つである「自己組織化によるナノメートルスケールの構造・空間・機能の創出」において、卓越した研究活動により、国内外のリーダー的役割を果たしていると認められ、トムソン・ロイターの第3回リサーチフロントアワード(2012年)にも選ばれた。受賞理由として、金属イオンを活用した自己組織化の化学は物質化学における新しい研究領域にまで発展していること、ナノメートルスケールに到達する中空構造体を自己組織化で創出しその内部空間を反応場として活用するなど、得られた構造体の機能化学を展開し、ナノサイエンスにおける新領域の開拓を先導したことが挙げられている(2012年2月14日、トムソン・ロイタープレスリリース)。

なお、このリサーチフロントアワードは本研究領域当時東京大学助教で、共同研究者だった吉沢道人との共同受賞である。吉沢は本研究領域終了直後(2008年4月)に東京工業大学資源化学研究所准教授となり、最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択(研究課題名：自己組織化を活用した光機能性素子の創製、2011年)されるなど、本研究領域以降の活躍が特筆される。

3.1.10 バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス(山下一郎)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

ナノエレクトロニクス分野では、ナノ構造により量子効果を始めとする新しい物性や新しい機能を持つデバイスが設計できると予想され、ナノ構造を安価に大量に作製する手法が望まれている。

本研究ではナノ構造の作製を実現するためには自然界で最も成功している生物に学ぶべきであると考え、生物の持つナノメートルサイズの生体超分子の機能性ナノ構造を自動的に作製する自己組織化能や、その表面の性質を利用して無機材料を析出させる能力に注目して、有機・無機のナノ構造を自動的に作製し半導体デバイスを中心とするナノデバイスを作製することをめざした。

②期間中の研究成果

(i) 球殻状タンパク質であるフェリチン(外径約 12nm、内径 7nm)の内部空洞で、アンモニア水を過剰に添加することで反応溶液中での ZnSe の沈殿を抑えることに成功し、フェリチン内部空間で ZnSe 化合物半導体ナノ粒子の合成に成功した¹⁾。

(ii) 単電子トランジスタの鋳型となるボールアンドスパイク形状の大型タンパク質を、リステリア Dps と T4 ファージ尾部のロッド状タンパク質構造 gp5C を組み合わせた構造を設計・作製した。リステリア Dps と gp5C は 3 回対称性を持つため、作製した両者を繋いだキメラタンパク質は自己組織的に超分子構造を作り上げた²⁾。

(iii) タバコモザイクウイルス(TMV)は直径 18nm、長さ 300nm で、内部に直径 4 nm の内部空間を有する筒状タンパク質で、この内部空間に初めて CoPt₂ 元金属のナノワイヤを合成することに成功した。ナノワイヤ合成には、TMV 溶液に Co イオンと Pt イオン、少量の還元剤を混合し、超音波の印加が必要であった。合成された CoPt は磁性を示した³⁾。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト(3 報以内)

- 1) Iwahori K, Yoshizawa K, Muraoka M, Yamashita I, “Fabrication of ZnSe Nanoparticles in the Apoferritin Cavity by Designing a Slow Chemical Reaction System.” , *Inorganic Chemistry* 44: 6393-6400 (2005)
- 2) Sugimoto K, Kanamaru S, Iwasaki K, Arisaka F, Yamashita I, “Construction of a Ball-and-Spike Protein Supramolecule.” , *Angew. Chem. Int. Ed.* 45: 2725-2728 (2006)
- 3) Tsukamoto R, Muraoka M, Seki M, Tabata H, Yamashita I, “Synthesis of CoPt and FePt₃ Nanowires Using the Central Channel of Tobacco Mosaic Virus as a Biot.” , *Chem Mater* 19: 2389-2391 (2007)

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

① 科学技術の進歩への貢献

(i) フェリチンの内部空間に金属粒子を包摂させる方法の進展

CREST 研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現システムの創製」の研究課題「生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム」(2008-2013 年度、研究代表者：浦岡行治)のサブテーマとして継続され、対象金属を鉄からコバルト、ニッケル、クロム、銅、金、セリウム、GaAs 等へと拡張した。

この研究の中で、タンパク質を用いる方法で 3 次元フローティングゲートメモリの作製に成功した。高密度で均一な Co-BND をフェリチンで包んだナノ粒子を作りさらに特定の材料を認識するペプチドをフェリチンの周りに付ける。フェリチンには自己組織化能力があるため、シリコン基板上に乗せると整然とした形に自然と並ぶ。あとは、加熱処理をしてタンパク質を除去すれば金属粒子のドットのパターンができる。3 次元積層でより高密度の配置が可能になった^{1),2)}。

このナノメートルサイズの微細構造を作製する技術で、超高密度の均一なナノ粒子を含む 3 次元のフローティングゲートメモリを動作させることに成功した。

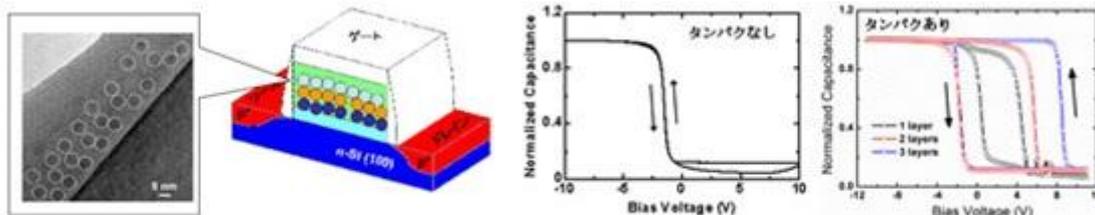


図 3-12 フローティングゲートトランジスタのイメージ(右)と電子顕微鏡写真(左) 図 3-13 メモリ特性を示す容量・電圧特性蛋白があるとヒステリシスが出て、メモリ特性が向上する。

(出典：2011 年 8 月、奈良先端科学技術大学院大学プレスリリース²²⁾)

また、CREST 研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現システムの創製」における研究課題「バイオテンプレート極限加工による 3 次元量子構造の制御と新機能発現」(研究代表者：寒川誠二)の中で、この技術を応用して、高均一・高密度・無欠陥の円盤状 GaAs 量子ドットの形成に成功し、高効率太陽電池の実現を目指している²³⁾。

(ii) 分子ナノシステムの創発化学分野

山下一郎は、科研費新学術領域研究(研究領域提案型)で「タンパク質超分子によるナノ粒子+カーボンナノチューブ複合体のナノ集積と機能発現」(2009-2010 年度)、「タンパク質超分子による「ナノ粒子とカーボンナノチューブ複合体」群の機能創発」(2011-2012 年度)という連続する 2 つの研究領域を通じて自己組織化によるナノ粒子合成法の開発が進めている。

カーボンナノ材料認識ペプチド(CNBP)提示 Dps とカーボンナノチューブ(CNT)の複合体、

²² http://www.naist.jp/pressrelease/detail_j/topics/1163/

²³ Applied Physics Letters, ,101 (11), art. no. 113108, 2012

CNT+mDps の生成と、さらに完全に可溶化した CNT+mDps の Dps 内にナノ粒子合成を行う手法を改良して、再現性良く行うことができる手法を確立した。得られたナノ粒子担持の可溶化 CNT+mDps を電子線リソグラフィーを用いて作製した電極間ギャップが 100-200nm の複数種のナノギャップ電極にランダムに配置後、純水でのリンスを行い、電極間に可溶化 CNT+mDps 溶液を滴下して乾燥させ大幅な SEM 観察像の改善ができ、電気特性解析がより正確に行えるようになった。電気特性では、ギャップ間に複合体が存在しない場合、ナノギャップ電極が、印可電圧 2-3V において、10fA 程度しか電流を流さず電気特性測定に適していることを確認した。ギャップ間にコバルトナノ粒子担持複合体を配置した電気特性では、同じく印可電圧 2-3V において、数 μ A の電流が流れることが確認され、電圧-電流特性では、プラスマイナス 1V 程度の範囲において電流がほぼ流れない不感電圧帯を確認した。このことは量子効果を示唆していると推測した。すなわち、ランダム配置された複合体ネットワークから、一つのナノ粒子が選ばれ、電子がそのナノ粒子を量子井戸として導電しているため、クーロンブロックド様の特性を示したとの推論である³⁾。

②社会・経済的波及効果

将来、社会・経済的波及効果を生み出すことを目指して進められている応用的研究の展開としては、山下一郎が共同研究者として参加している CREST 研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」の研究課題「生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム」(研究代表者：浦岡行治、2008-2013 年度)において、本研究領域で確立された、遺伝子工学に基づきタンパク質を使うバイオ技術と半導体微細加工技術とを融合させたナノメートルサイズの微細構造を作製する技術で、超高密度の均一なナノ粒子を含む 3 次元のフローティングゲート(蓄積電極)メモリを動作させることに世界で初めて成功したことが挙げられる。この技術により、高密度化が進む半導体回路の課題である高速・低消費電力をクリアするとともに、温度管理などの巨大設備がいらぬバイオ技術による低コストで高性能、高信頼性のあるフラッシュメモリなどを大量生産する道が開ける(2011 年 8 月 8 日奈良先端科学技術大学院大学プレスリリース)²⁴⁾。これは、半導体メモリの製造工程にバイオ技術を使用するという学際研究の成果であるが、本研究領域の別の研究課題である「プログラマブル人工蛋白質からの組織体構築」の研究代表者だった芝清隆も、共同研究者として関わっている。山下一郎と芝清隆の共著論文が 2005 年から発表され始め現在に至るまで続いていることから、本研究領域がきっかけとなって研究ネットワークの広がりにつながった。

山下一郎が籍を置くパナソニックは、本技術により切手の大きさを 1 テラバイトの記憶容量を持つ大容量メモリに開発に弾みがつくとしている。切手サイズで 1 テラとなると、現在市販の最大容量である 2 層 Blue-ray ディスクの 20 倍の容量が指先サイズにおさまることになる。

また、周辺技術として、遺伝子診断を効率化する一塩基多型(SNP)センシングチップの開発がベルギー imec 社と進められている。患者から採取した約 1 μ L の血液より目的の SNP の有無が判別できる⁴⁾。

²⁴⁾ http://www.naist.jp/pressrelease/detail_j/topics/1163/

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト(4報以内)

- 1) Yamashita I, Iwahori K, Kumagai S, “Ferritin in the field of nanodevices.” , *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1800 (8), 846-857. (2010)
- 2) Ohara K, Zheng B, Uenuma M, Ishikawa Y, Shiba K, Yamashita I, Uraoka Y. “ Three-Dimensional nanodot-type floating gate memory fabricated by bio-layer-by-layer method.” *Applied Physics Express*, 4 (8), art. no. 085004 (2011)
- 3) Kobayashi M, Kumagai S, Zheng B, Uraoka Y, Douglas T, Yamashita I, “A water-soluble carbon nanotube network conjugated by nanoparticles with defined nanometre gaps.” , *Chemical Communications*, 47 (12), 3475-3477 (2011)
- 4) Tanaka H, Fiorini P, Peeters S, Majeed B, Sterken T, De Beeck M. O. , Hayashi M, Yaku H, Yamashita I, “Sub-micro-liter electrochemical single-nucleotide-polymorphism detector for lab-on-a-chip system.” , *Japanese Journal of Applied Physics*, 51 (4 PART 2), art. no. 04DL02, (2012)

④その他(人材育成、CREST 研究員のポスト獲得など)

本研究領域でCREST 研究員だった岩堀健治が、さきがけ研究領域「ナノシステムと機能創発」の第1期生(2010-2013年度)として採択された(研究課題名:温度制御自己組織化システムの設計とナノ粒子高次構造による機能発現)。

第4章 科学技術イノベーションに資する研究成果の状況について

4.1 研究領域からの研究成果事例

追跡調査時点において、科学技術イノベーション創出に資する展開をしていると思われる事例について研究代表者にインタビューを行い、基礎研究からの展開について本章でまとめた。

4.1.1 トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製(伊藤耕三)

4.1.1.1 研究の概要

研究テーマの状況：大学発ベンチャー＝アドバンスト・ソフトマテリアルズ(ASM)社設立の基本となったポリエチレングリコール(PEG)＋シクロデキストリン(CD)のポリロタキサン(PR)に続く研究は主鎖や環を変えることによって発現する新規物性に焦点を当てながら進めている。環動高分子の特異物性に関しては、高分子のエントロピーに加えて環のエントロピーをどう使うかという視点で基礎研究・応用展開を広げる。

4.1.1.2 研究成果の波及と展望

(1) 科学技術への波及と展望

環動高分子の特徴は架橋点が自由に動く滑車効果と環状分子のエントロピーが種々の物性に影響を与えることである。その結果、従来の高分子のみから構成される材料には見られないスライディング状態やスライディング転移などが粘弾性に現れるとともに、環状分子が新しいエントロピー弾性(スライディング弾性)をもたらす。このため、環動高分子材料は通常の高分子材料に比べてヤング率ははるかに低くしかも元の形状に戻る回復力がきわめて強い。以上のことから、環動高分子はまったく新しい弾性・粘弾性材料と見なされており、環のエントロピーは高分子科学における新しい学理を形成しつつある。

材料面では主鎖骨格上に2重結合を有するポリブタジエン(PBD)を新たな軸高分子種として用いたPRを合成、その後でPBD上の2重結合に様々な種類・量の低分子を付加することで、主鎖の化学種や繰り返し構造などをきわめて簡便かつ広範囲に制御できる。その結果、主鎖の2重結合の割合を系統的に変化し、環動性を精密に制御しようと試みている。Pの合成は、主鎖高分子と環状分子の溶媒への溶解性およびキャッピング分子の組み合わせに関して非常に制約が多く、これまでPRの合成が達成された高分子種はわずか数種類に限られていた。本合成法はまず主鎖に2重結合を入れた上でその2重結合を変性する方法であり、これまでの制約を打破する一般的な手法となる。これによりPRの主鎖高分子種を飛躍的に増加させることが可能となる。

一方、環状分子の展開については、CDを様々な官能基やグラフト鎖を用いて修飾することで温度応答性、光応答性、光架橋性、超高膨潤性、耐傷特性、自己修復性など様々な新規物性を示す環動高分子材料が創製され、滑車効果と環のエントロピーに起因する多彩な現象が明らかになった。CD以外の環状分子についても、ピラーアレーンにオレフィン系高分子を通したPRなどが最近日本で発表され、国内外で注目を集めている。

物性面から現在特に注目しているのは環動ゲル膜の溶媒透過性で、透過速度の圧力依存性が著しい非線形性を示すことが明らかになっている (図 4-1)。通常の化学ゲルでは溶媒の透過速度は圧力に比例するのに対し、環動ゲルではオンオフ特性がみられ、その閾値が架橋密度によって大きく変化する。低水圧下の環動ゲルは溶媒の透過性を著しく妨げる (図 4-2)。この環動ゲル膜のオンオフ特性を利用して分離膜の AD 変換技術に発展できると考えている¹⁾。

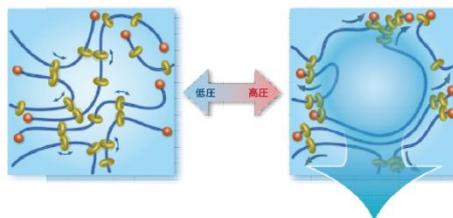
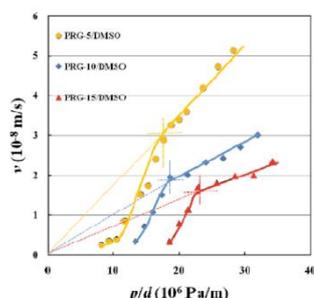


図 4-1 環動ゲル膜の溶媒透過特性²⁵⁾ 図 4-2 環動ゲル膜の静水圧による均一・不均一転移²⁶⁾

(2) 社会経済への波及と展望

①アドバーストマテリアルズ (ASM) 社を通じた事業化

ASM 社は PEG-CD 系の応用・用途開発はすべて ASM で行っている。カプロラクトン変性やアクリル変性 PR を販売するとともに、硬度ゼロ、圧縮永久ひずみ 0-1%のセルムエラストマーも上市、関心も用途も広がりつつあり、最近では、特許フリーで 300 社程度にサンプルを供試している。宇部興産および住友精化と包括的提携契約を結んでおり、そこで量産化の検討がなされている。品質評価は ASM で実施しサプライチェーンは整いつつある。現在の最大のテーマは製造プロセスの簡略化によるコストダウンであり、現在の価格数万円/kg が一桁下がれば事業化はさらに大きく進展すると期待している。材料開発のベンチャーなので黒字化に時間がかかっており、3 度の第三者割当増資などとともに 2013 年には株式会社産業革新機構から 5 億円の投資を得た。これで研究により集中できる状態ができた。営業は基本的に ASM が行っているが、化学メーカーなどの協力も一部仰いでいる。

現在までの具体的成功例は以下のものが挙げられる。

- (i) 日産：高機能性塗料(セルムコーティング)：伸縮性・耐傷特性・応力緩和性から、NEC 製携帯電話のトップコートに採用された。近い将来、車両塗装用が発表される予定。
- (ii) 不二製作所研磨剤：鏡面加工研磨メディア(シリウス Z 用)。これはスライドラングマテリアル (SRM) 樹脂の微粒子表面にダイヤモンド/無機ナノ粒子を付けたもので、無機・有機のハイブリッド材料である。SRM の柔らかさにより研磨長を長く保つことができかつ砥粒が均一に分散されるため、平滑性の高い鏡面加工が可能となる。
- (iii) 豊田合成：「誘電アクチュエーター」。カーボネート系の SRM 樹脂をロール状に巻き取ったもので、電圧の印加で駆動する。従来の直動型モーターよりも軽量で、静粛性が高い。最近、e-Rubber として発表され各新聞等で報道された。

²⁵⁾ Advanced Materials, 25 (33), 4636, (2013)

²⁶⁾ Advanced Materials, 25 (33), 4636, (2013)

(iv) ビフレステック：スピーカーコーンの振動吸収材料に採用された。高音のノイズを軽減し、クリアな音質を実現する。

新規テーマも多くあるが、現状では公表できないものが多く、ここ1～2年で多くの実用化がなされる可能性が高い。

(i) 防振材：国内メーカーが開発中。9月に学会発表された。

(ii) 耐久性フィルム：韓国メーカで実用化検討中。

(iii) 粘着剤：保持力と応力緩和を両立できることから、複数社で実用化を検討中。

(iv) ゴムや樹脂の靱性アップ：一般に靱性は上がるが、逆に柔らかくなるので有効性が十分に見えていなかった。しかし最近ゴム系で、有効性が見え始めてきた。硬化樹脂の収縮を抑えるという効果もあるということで、3Dプリンタへの応用を検討中。

(v) ソフトコンタクトレンズ：人工関節などの研究は一時盛んであったが現在のところ上市までに時間がかかるということでトーンダウンしている。

②ASM 社以外での進展

(i) 誘電アクチュエーターについては東京大学浅間研究室のロボット技術に協力している。

(ii) 特許問題：架橋ロタキサンの基本特許を押さえているため世界でも研究を含め競合はいない。多くの企業に特許フリーで供試し始めてから応用展開が飛躍的に進んでいるが、逆に今後、特許問題が発生する可能性が懸念される。

(3) その他

(i) 再来年、英国化学協会から本分野についての成書が出版される予定である。

(ii) 自己組織化技術の応用という意味では本命ではないかもしれない。ただ、環動高分子は傷の修復性がきわめて高いことから「自己修復性」材料とみなされている。高分子材料の自己修復化は5～10年のスパンで考えるこれからの重要な技術テーマである。

4.1.2 自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳(藤田誠)

4.1.2.1 研究の概要

(1) 研究テーマの状況

本研究のアイデアは1989年にCHNO化学のみでは不可能な正方形分子ができないかと考えたことが基になり、水素結合ではなく配位結合を用いるという形で研究をスタートさせた。ほんの少量でも合成できれば良いと思ったスタートであったが、自律的に進む「自己組織化」で期待した分子のみができた。Pd-N錯体は、その他の遷移金属錯体に比して強すぎず弱すぎず、速すぎず遅すぎずで最もバランスが取れている。

これらの基本的知見に基づき、生体系の精密な自己組織化のしくみを人工系にとりいれ、小分子をナノ領域で精密設計し、生体分子に匹敵する機能を発現する「自己組織化分子システム」を創出することをめざして研究を進めている。具体的にはナノメートルスケールMnL₂n球状錯体の殻構造を母核に、その表面および内面で「有限系の界面化学」を展開し、新機能の創出や界面現象の解明を達成することを目標として研究を継続している。

(2) 研究メンバーの活動状況

河野正規は韓国POSTECHの教授に着任し、球状錯体の合成に協力した佐藤宗太は東北大准教授になった。また、猪熊泰英は准教授でさきがけ研究領域「超空間制御と革新的機能創成」に採択された。

4.1.2.2 研究成果の波及と展望

(1) 科学技術への波及と展望

藤田誠は新しい「場」としての錯体界面を追求してきた。球状、二重球状、星形化多面体、ボウル状、チューブ状、プリズム状、と広げてきて分子設計通りの錯体を得られるようになった。その根底にあったのは「自己組織化のメカニズムを研究する」ことであった。すなわち組み合わせで考えれば天文学的数字となる可能性の中からたった一個の構造ができる解を追求した結果であった。今後の目指すところは分子内中空のサイズの制御である。化学的アプローチでは現在ウイルスの大きさの1/10程度が最大であるが、これをどこまで大きくできるかを追求することにある。

(2) 社会経済への波及と展望

①結晶スポンジ法を用いるX線結晶構造解析

2013年3月のニュースリリース以来大きな反響を呼んでいる。医薬、香料など、非常に微量な成分の構造決定のために大変な労力を必要とする分野がある。製薬会社などでは微量成分の構造決定のためのプロジェクトさえ組織する。これまでの構造決定は、結晶化させてX線構造解析をするのが基本であり、再結晶を重ねて単結晶を得る必要があった。また油状物質はNMRを用いないと構造決定ができない。

本チームは結晶スポンジと呼ばれる直径約 0.5~1 ナノメートル程の穴が無数に空いた結晶材料を設計合成した(図 4-3)。周期性を持った細孔性錯体の骨格に沿って取り込まれた分子を周期配列させることで分子認識機能が現れる。この方法により、常温で液体の化合物であっても結晶化せずに単結晶 X 線構造解析を可能にした。しかもこの方法は、1 種類の測定サンプルに対し、100 マイクロメートル角の細孔性錯体結晶を 1 粒しか必要としない。その錯体が吸蔵する分子の量は多くても 0.5 マイクログラムである。つまり数マイクログラムという目に見えないほど少量のサンプルであっても分子構造を決定できる。

この結晶スポンジ法をクロマトグラフィーと組み合わせることにより、ミカンの果皮から抽出される 3 種類のフラボノイドの構造決定や、海洋天然物であるミヤコシン A の構造が決定できた。

この手法が実用化すれば NMR 並の普及が期待でき、X 線分析機器メーカーサイドの期待も大きい。

この技術の応用は医薬品の開発、医薬・食品の安全検査、科学捜査、微生物の代謝や香料の研究など非常に幅が広く、スイスの世界最大のメーカーを含む欧米の医薬品大手から結晶スポンジの提供希望や、共同開発申し込みなどが相次いでいる。日本の企業も興味は示しているが、官民の動きは非常に遅く、様子を見ている状況である。

最適結晶スポンジの設計と調整、標準スポンジの量産など、次のステップのために人的経済的投資が必要な時期が来ている²⁾。

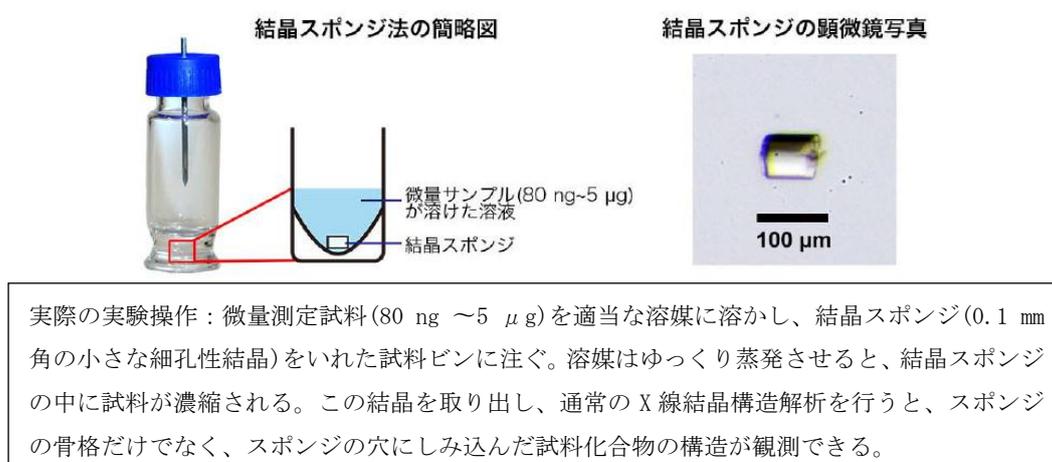


図 4-3 結晶スポンジ²⁷

②タンパク質を閉じ込めた人工カプセル

糖類を連結した配位子(L¹)、タンパク質であるユビキチンを連結した配位子(L²)をパラジウム(II)イオン(M)と混合したところ最終的にM12L¹23L²組成の中空構造の中にユビキチンが 1 つずつ閉じ込められた構造ができた(図 4-4)。この構造解析は通常では難しいが、人工カプセルを用いてタンパク質がひとつだけ閉じ込められているため、一義的に決まり、

²⁷

<http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/editors-choice/crystalline-sponge-method-x-ray-crystallography-without-the-need-for-crystallization/>

かつ個々のタンパク質が隔離されてタンパク質間の相互作用が抑制されることで詳細な構造決定が可能となった。今後同様にして様々なタンパク質の閉じ込めが可能になればタンパク質の構造解析と機能に応用が期待できる。またゲストタンパク質についてもその部分構造の生体機能や酵素活性を人工的に精密制御したり、ホスト分子を化学修飾することによりタンパク質を固定化・放出したりする付加的な機能発現も期待できる。

この研究は2～3年の間に各種試作品を作り、5～10年単位では膜たんぱく質の構造決定まで実現する予定であり、製薬業界から注目されている³⁾。

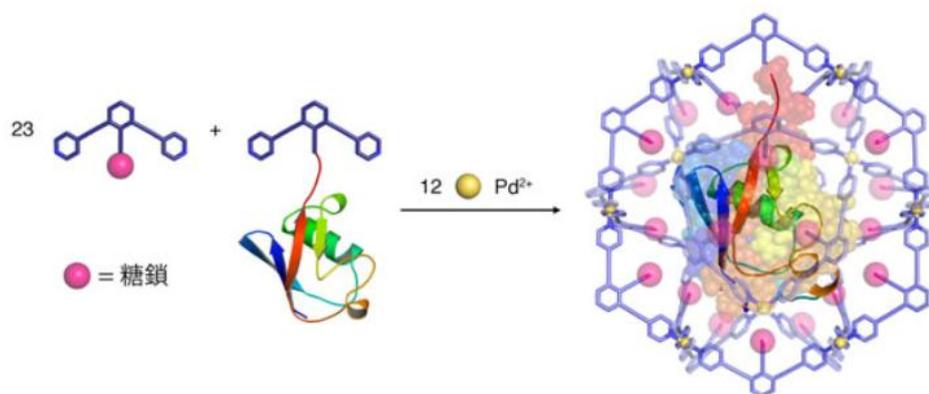


図 4-4 たんぱく質を丸ごと閉じ込めた球状物質の合成²⁸⁾

③その他の実用化

医療分野(DDS)、電池、ナノシリカなどへの実用化も考えられる。

²⁸⁾ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20121003/>

4.1.3 バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス(山下一郎)

4.1.3.1 研究の概要

研究テーマの状況：CREST で採り上げたフェリチンの内部空間で無機材料を析出させるバイオミネラライゼーション(生体無機材料析出)からスタートする高密度半導体(3次元フローティングメモリー)技術は事業化に近づいていたが、トーンダウンしている。しかしながら、研究活動は「奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科、東北大学流体科学研究所」および2012年4月にスタートした「大阪大学パナソニック材料デバイス基盤協働研究所」に引き継がれている。フェリチンの供給についてのA社との契約は終了しているが今はB社と進めており、GaAs量子ドットに使用する材料はB社が供給している。また数社とデバイス開発が進められている。

4.1.3.2 研究成果の波及と展望

(1) 科学技術への波及と展望

山下一郎らは、本研究領域を通じてバイオ・ナノ技術を高めてきたが、今後より一層、デバイス表面とバイオ分子とのコミュニケーションによる高度ナノ構造構築、高機能化をめざし、「Active-Nano 空間」の研究を進展させる予定である。

(2) 社会経済への波及と展望

① バイオテンプレート

東北大学寒川誠二は、CREST 研究領域「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」、研究課題「バイオテンプレート極限加工による3次元量子構造の制御と新機能発現」において、山下一郎によるたんぱく質+金属複合体(バイオコンジュゲート)の自己組織化による均一・高面内密度・高均一加工マスク(バイオテンプレート)を用いてガリウムヒ素の中性粒子ビーム無欠陥エッチング技術により作製された高密度・配置制御・ガリウムヒ素量子ドット構造に、東京大学岡田至崇の結晶界面構造制御技術によりアルミニウムガリウムヒ素を界面制御してエピタキシャル成長¹させることで、トップダウンで加工した量子ドットの極表面に存在するダングリングボンド(未結合手)を補修して活性層を形成し、初めて発光を観察した。

このガリウムヒ素量子ドットに使用されたバイオテンプレートは、金属微粒子を内包したフェリチンが特殊な処理をした表面に自発的に規則正しく配列した構造を作る性質を用いて金属微粒子を内包したフェリチンを約20nm程度の間隔でガリウムヒ素の基板に高密度(10^{11}cm^{-2} 以上)に等間隔に配置し、その後、フェリチンだけを除去して7nm径の均一な金属微粒子を加工マスクとして中性粒子ビームによる無損傷エッチングを行うことにより、室温にて量子効果を示す厚さ数nm、直径を10~20nmに制御した円板構造を、無欠陥、高密度、等間隔(約20nm)で制御して配置したものである。この技術は山下一郎のボトムアップ技術と寒川誠二のトップダウン技術を融合したものであり、今後の方向性のモデルともいえる⁴⁾。

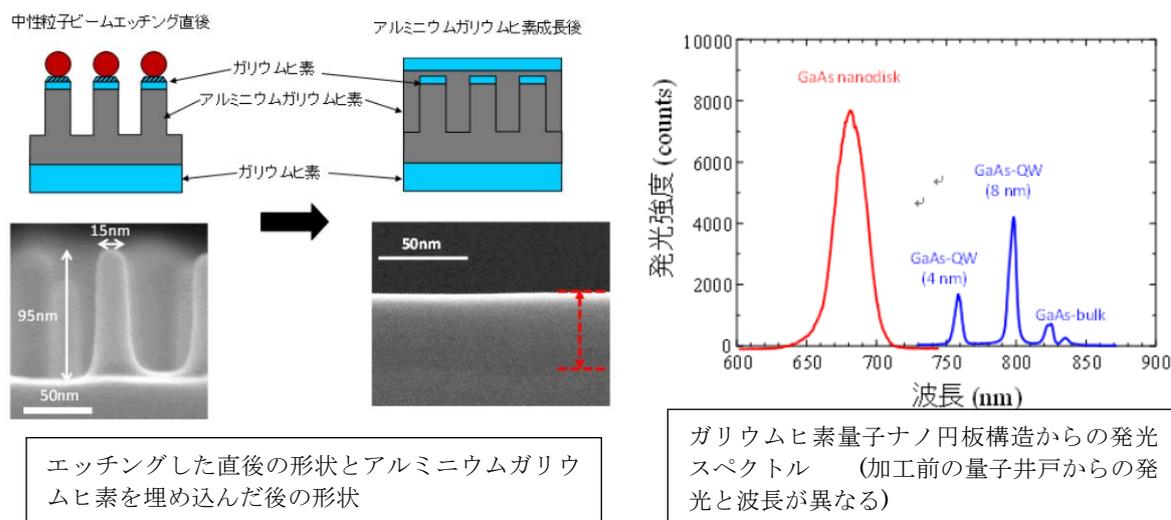
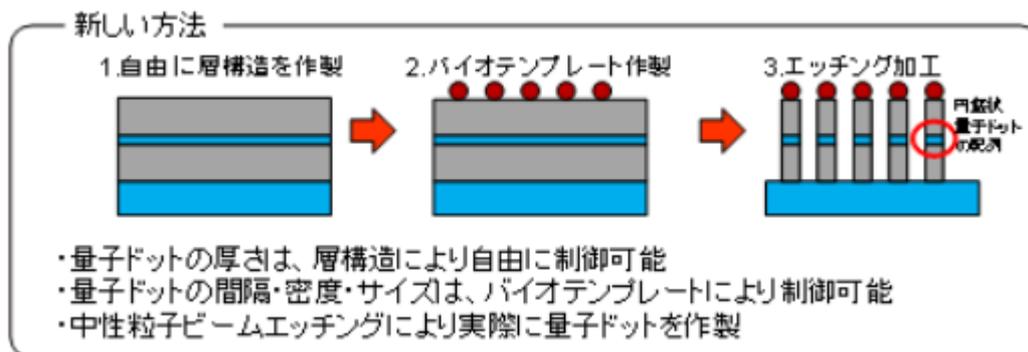


図 4-5 バイオテンプレート²⁹

[バイオテンプレート極限加工により損傷がなく10倍高密度の量子ドットを作製して、発光に成功]

②遺伝子診断用一塩基多型 (SNP) センシングチップ

パナソニック株式会社は、ベルギーIMEC (Interuniversity Microelectronics Centre) と共同で、数マイクロリットルの血液から、人により異なる一塩基型遺伝子 (SNP) などの遺伝子情報の検査を、前処理工程も含め、全自動で行なえる小型の遺伝子検査チップを開発した。このチップは微量の血液から DNA を抽出・増幅し、目的の SNP 判定を行う機能を一体化したものである。これにより、わずか1時間で、遺伝子検査を行うことが可能となった。

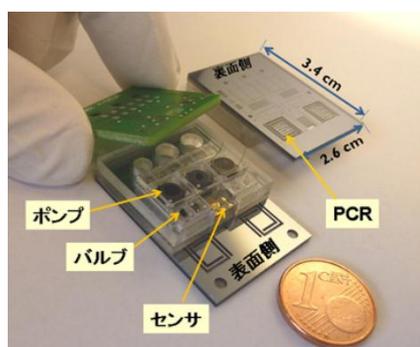
本遺伝子検査チップは、一般病院などの臨床現場で個人(患者)の体質にあわせた医薬品処方や治療法を選ぶ「テーラーメイド医療」の普及につながるもので、小型の全自動測定システムにより、短時間で SNP を判定できることから、臨床現場において、患者への薬の選択や病気の発症リスクを医師がその場で判断できるようになると期待できる。

本開発の鍵は (i) 導電性ポリマーアクチュエータを用いた、低電圧(1.5V)駆動で、高い圧力で血液や液体を送り出すことができる超小型(6mm 角)ポンプ(通常駆動圧 30 気圧)、(ii) 高度熱分離を実現した新設計マイクロ PCR による DNA の高速増幅技術(15 分以下で完

²⁹ <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20120817/index.html>

了)、(iii)微量の血液と薬液で、短時間(約 30 秒)に高精度・高感度な検査ができる電気化学式の SNP センサである。

山下一郎らは本研究領域で培ったタンパクハンドリング技術、開発した無機材料認識・析出ペプチドであるアプタマーを応用し、センサとして必要なアプタマーによるプローブ DNA の「その場」固定が可能な FET(電界効果)トランジスタを設計開発し、病気ごとにセンサを交換することでテーラーメイド医療を目指している。現在この研究は「日本-台湾研究交流」の研究課題「バイオメディカル応用を目指したシリコンナノワイヤ電界効果トランジスタのバイオ分子表面修飾」で実施されており、台湾チーム(国立交通大学)が高感度でかつ安定な SiNWFET を作製しそれをベースにバイオセンサ装置を構築し、山下一郎のチームはできあがったバイオセンサの要であるシリコンナノワイヤ部にアプタマーペプチド(固体表面を選択的に認識する短いタンパク質)を用いて抗体などを高効率に結合させる技術を構築する。これによりバイオセンサの高感度・高性能化を実現し 2~3 年以内には広く利用される予定である⁵⁾。



遺伝子検査チップの概観写真



検査システム試作機の外観

図 4-6 遺伝子診断用一塩基多型(SNP)センシングチップ
(出典：2013 年 2 月 14 日パナソニックプレスリリース³⁰⁾)

³⁰ <http://news.panasonic.com/press/news/official.data/data.dir/2013/02/jn130214-1/jn130214-1.html>

4.2 研究領域関係者所見

伊藤耕三、藤田誠、山下一郎らに個々の研究課題についてフォローアップインタビューし、その後、外部専門家として、領域アドバイザーの一人に研究領域全体についてのインタビューを行った。

4.2.1 領域アドバイザー所見から

(1) 本研究領域全体について

多くの CREST 研究領域の中で非常にうまくいった領域のひとつである。成功の要因として最も大きいのは茅幸二研究総括のリーダーシップだった。茅幸二の下で、是非研究をしたいという研究代表者を選出し、自由度を与え、意欲を引き出しながら研究を進めるというプロジェクトマネジメントを推進した。加えて、若手研究者に対する心遣いが秀逸だった。「戦略的」に丸投げされると若手研究者は単なる下請けになりがちであるが、そうはならず力を発揮し、発表の機会も多かった。CREST は企業ではやらない、現在の日本の企業状況ではできない基礎的な研究が多い。よって、5 年での追跡調査で成果を期待するのは期間が短い。10 年から 20 年の期間が必要である。

実用化は企業が主役になる。企業は「期待の種」には敏感で、価値観も異なる。企業が早くから興味を示し、継続発展させることができる研究こそが本当のイノベーションに繋がる。そのような研究を促進するのが CREST の使命の一つであり、そこに Funding の価値が存在する。

科学技術イノベーションという広い視野で考えてみると、論文、記事、発表により、その分野に注目する研究者を増やすこともイノベーションと考えることができる。プロジェクトを通じて研究者が増え、技術の広がりができることは重要である。

(2) 個別研究課題について

本研究領域のおかげで藤田誠、伊藤耕三の研究が特に加速された。藤田誠の仕事は「美しい」し、広い。伊藤耕三の研究はやや狭い感じを受けるが応用は最も進んでいる。この二人の研究は本研究領域の恩恵を大きく受けた。

栗原和枝の共振ずり測定は、すでにアルバック社において実用化されている。新しい原理原則技術を応用する場合、計測分野は早く実用化に結びつく。

川合知二の仕事は要素技術を持っているからこそブレのない信念が存在する。DNA シークエンサーの技術は既に世間に存在するので、仮にその方法が単純化できたとしても事業として考えた場合のリスクは大きい。従って本技術ならではの技術的付加価値が求められる。実用化は容易ではないだろう。

バイオ系の各研究課題もまだまだ基礎的な段階にある。その中で徳永史生は創品のタンパク結晶化事業に寄与している。

芝清隆のバイオミネラリゼーションは歯科用チタンの研究がもとになっているが、山下一郎との共同研究では良い結果が得られた。

富永圭介は理論的であるが THz 電磁波研究などは競争が激しく、特徴を生かすのは容易ではないだろう。

4.3 まとめ

社会システムの変革をもたらす科学技術イノベーションについて、基礎・開発・応用というそれぞれのステップで考えた場合、本研究領域は一気にそこまで到達したとは言えないが、基礎研究から開発応用へとその兆しが見える研究課題は存在する。藤田誠や伊藤耕三の分子レベルでの設計と期待した機能の発現、それを応用しようという試みは進んでおり、最も基幹の分子合成の部分で「自己組織化」の概念が使われている。自己組織化は生体で起こっている現象であるが、それを人為的な合成・反応へと応用することは今後も徐々に進展・拡大していくことが期待できる。また、この種の研究には「確認」するステップが重要であり、その点、藤田誠、山下一郎、川合知二、栗原和枝、富永圭介などのいくつかの研究成果は分子レベルでの分析・解析ツールとして用いられつつあり、正に本研究領域の将来に繋がり、価値が高い。

[引用文献等]

- 1) Chikara Katsuno, Akihiro Konda, Kenji Urayama, Toshikazu Takigawa, Masatoshi Kidowaki, Kohzo Ito, “Pressure-Responsive Polymer Membranes of Slide-Ring Gels with Movable Cross-Links” , *Advanced .Materials*, 25 (33), 4636, (2013)
- 2) Yasuhide Inokuma , Shota Yoshioka , Junko Ariyoshi , Tatsuhiko Arai , Yuki Hitora , Kentaro Takada , Shigeki Matsunaga , Kari Rissanen & Makoto Fujita “X-ray analysis on the nanogram to microgram scale using porous complexes” , *Nature* 495, 461-466 (28 March 2013) | doi:10.1038/nature11990
- 3) D. Fujita, K. Suzuki, S. Sato, M. Yagi-Utsumi, Y. Yamaguchi, N. Mizuno, T. Kumasaka, M. Takata, M. Noda, S. Uchiyama, K. Kato, and M. Fujita, “Protein encapsulation within synthetic molecular hosts” *Nature Commun.*, 2012, 3, 1093. [10.1038/ncomms2093]
- 4) Y. Tamura, T. Kaizu, T. Kiba, M. Igarashi, R. Tsukamoto, A. Higo, W. Hu, C. Thomas, M. E. Fauzi, T. Hoshii, I. Yamashita, Y. Okada, A. Murayama, and S. Samukawa, “Quantum size effects in GaAs nanodisks fabricated using a combination of the bio-template technique and neutral beam etching” , *Nanotechnology*, 24, 285301 (6pp) (2013)
- 5) Yamashita and P. Fiorini, “A Lab-on-Chip System for Direct SNP Sensing from Human Blood” , *MEMS Engineer Forum* (MEF2013) Tokyo, 13-14 March, 2013