

「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」
平成 14 年度採択研究代表者

下村 政嗣

(北海道大学電子科学研究所 教授)

「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」

1. 研究実施の概要

本研究は、

1. DNA が有する分子認識能を利用・模倣した二次元ナノ分子組織体の作製とそれらの光機能化
2. 非平衡・自己組織化現象による均一核形成を利用した単分散ナノ微粒子の作製
3. 散逸構造などの自己組織化現象を利用したメゾスコピック構造形成

に関する研究代表者らの研究成果に基づいて提案されたものである。

研究代表者らは、気液界面に形成される核酸塩基単分子膜やカチオン性単分子膜を鋳型として、DNA の二次元組織化に成功している。また最近、DNA の塩基配列を利用することで、二次元分子集合体における分子配列を制御することに成功した。

また最近、高分子溶液に貧溶媒を混和する非平衡過程において、溶媒交換にともなう均一な核形成とその凝集・脱溶媒和により、単分散性のナノ微粒子が自己組織的に形成されることを見いだした。この現象は、溶質に依存しない一般的な現象であり、良溶媒と貧溶媒の混和比、溶質の濃度によって微粒子粒径を制御（数十ナノメートルから数十ミクロン）できることも明らかになった。最近、DNA とカチオン性界面活性剤からなる分子集合体からなるナノ微粒子において、核酸塩基の相補的な塩基対形成にともなう選択的な凝集現象を見いだしており、微粒子表面が分子認識能を有することを明らかにした。研究代表者らが見いだした微粒子作製法は、従来の乳化重合や再沈殿法などとは全くことなる独創的な方法である。

一方、高分子を溶媒からキャストしてフィルムを作製する過程において、溶媒の蒸発潜熱によって空中の水分が結露し、結露した水滴を鋳型にして非常に規則的な細孔構造を有するハニカム状多孔質フィルムが自発的に形成されることを見いだした。細孔のサイズは、湿度によって完全に制御することが可能であり、200 ナノメートルから100 ミクロンにいたる幅広い範囲で制御することに成功した。この手法は研究代表者らによって系統的に研究されており、世界的な評価を受けている。また、この現象は一般的であり、多様な高分子材料、無機物質などに適用することが出来る。例えば、生分解性でかつ生体適合性を有する高分子材料でハニカム状多孔質フィルムを作製し、肝細胞の培養を行ったと

ころ肝機能発現の最小単位であるスフェロイドが形成された。

本年度は、

1. DNAを鋳型としたナノ分子構造体を設計する。DNAは核酸塩基が配列したアニオン性高分子であり、イオン交換によってその疎水性をコントロールでき、かつ、塩基配列を鋳型とすることでナノ構造体における分子配列の制御が可能である(上図)。微粒子表面には微粒子間接合ドメイン(光反応性)とバイオアクティブドメイン、あるいはセンサードメイン(外部変化に応じて表面電荷などが著しく変化)を持たせる。このようなナノ構造は、鋳型DNAの塩基配列を制御して作製したブロック共重合体のマイクロ相分離構造などとそれらの選択的な表面修飾によって達成される。
2. ナノ微粒子の構造、とりわけ微粒子中での相分離構造を解析する手法と装置の開発をおこなう。具体的には、高分解能電子顕微鏡による形態観察ならびに微小領域の組成分析を目的とした装置の開発に着手する。

ナノ微粒子と自己組織化によって形成される二次元高分子構造体との複合化をはかる。

1. DNAとカチオン性界面活性剤からなるポリイオンコンプレックスが、溶媒置換にもなつて自己組織化的に集合し狭い粒径分布を有するナノ微粒子になること、さらには、微粒子表面に露出していると考えられる核酸塩基が相補的な塩基を認識し選択的な微粒子間凝集がおこること。
2. スチレン・イソプレン1:1ジブロックポリマーのナノ微粒子化に成功し、その表面構造の走査型電子顕微鏡観察から、微粒子中におけるマイクロ相分離の可能性があること。
3. 高湿度条件下で高分子溶液表面に結露した水滴の規則配列を鋳型として形成される多孔質高分子ハニカム構造フィルムをマトリックスとして、細孔内でナノ微粒子が自発的に集合することを見いだした。

2. 研究実施体制

微粒子作製・集積化グループ

- ① 研究分担グループ長：下村政嗣(北海道大学電子科学研究所、教授)
- ② 研究項目：自己組織化法によるナノ微粒子ならびに高分子構造体の作製、ナノ粒子の集積・構造化

構造解析グループ

- ① 研究分担グループ長：宮内昭浩(日立製作所日立研究所、主任研究員)
- ② 研究項目：ナノ微粒子・集積体の表面ナノ解析ならびに微粒子集積体の構造解析装置の開発

数理シミュレーショングループ

- ① 研究分担グループ長：山口智彦（産業技術総合研究所、主任研究員）
- ② 研究項目：自己組織化の数理シミュレーション、非線形・非平衡ダイナミクスによる自己組織化機構解明

再生医療グループ

- ① 研究分担グループ長：藤堂省（北海道大学医学研究科、教授）
- ② 研究項目：微粒子集積体の再生医療応用