

「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 センター長 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化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マイクロン）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マイ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。

2. 研究実施内容

本研究の目的は、

1. DNAや生体高分子、生分解性高分子など、様々な高分子を用いて、溶媒交換がおこる非平衡過程を利用して単分散性のナノ微粒子を自己組織化的に作製する。
2. 溶媒キャスト法によって高分子を製膜する過程でおこる結露と水滴の自発的な配列を利用した高分子ハニカム構造フィルムの組織工学材料化をめざし、種々の細胞との相互作用を検討する。
3. 高分子ナノ微粒子とハニカム構造フィルムの複合化をはかり、新しい医療デバイスとしての自己組織化材料の可能性をさぐる

ことにある。これらを実現するにあたり、

1. 粒子ならびに規則構造体の作製
2. それらの構造解析
3. 自己組織化過程の理論的アプローチ
4. 医療デバイス化

を主たる研究課題とする分野横断的な研究チームを構成した。

これまでの成果として

1. 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、溶媒置換にともなって自己組織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
4. 温度応答性と血液適合性を併せ持つ新規ポリマーを合成し、ハニカム構造化しても温度応答性があること
5. 生分解性高分子や光応答性のアゾベンゼン基を有する高分子など様々なポリマーを自己組織化過程を用いて微粒子化できたこと
6. 細孔サイズの異なるハニカム構造が重層した三次元構造を作製しうること
7. ハニカム構造フィルム上で血管内皮細胞の増殖能が上昇すること
8. 自己複製を経て幾何学的な空間パターンやカオスを生じるGray-Scottモデルを可逆型に改良し、パターンの相図や分岐図を得た。さらに、自己複製とパターンの階層化に伴うエントロピーの生成速度を計算することが可能になり、階層形成過程の熱

力学的考察が可能になったこと
などを見出した。

また、2004年1月12日～14日にカルフォルニア大学サンタバーバラ校で開催された3rd NSF - MEXT Joint Symposium on “Directed Self-Assembly and Self-Organization”では、下村が日本側のオーガナイザーとして、山口、西浦、とともに、ナノテクノロジーにおける自己組織化の概念と役割について、非線形科学を含む幅広い視点から意見交換をおこなった。

3. 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、センター長 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：平野辰巳（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

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- T. Yamaguchi, N. J. Suematsu, H. Mahara, “Self-Organization of Hierarchy: Dissipative-Structure Assisted Self-Assembly of Metal Nanoparticles in Polymer Matrices,” ACS Symposium Series 869, pp.16-27 (2004)
- M. Shimomura, R. Mitamura, J. Matsumoto, K. Ijiro, “DNA-Mimetics: Towards Novel Molecular Devices Having Molecular Information.” Synthetic Metals, 133/134, pp.473-475 (2003)
- T. Nishikawa, M. Nonomura, K. Arai, J. Hayashi, T. Sawadaishi, Y. Nishiura, M. Hara, M. Shimomura, “Micropatterns Based on Deformation of a Viscoelastic Honeycomb Mesh.” Langmuir, 19, pp.6193-6201 (2003)

- H. Yabu, M. Tanaka, K. Ijio, M. Shimomura, "Preparation of Honeycomb-Patterned Polyimide Films by Self-Organization." *Langmuir*, 19, pp.6297-6300 (2003)
- M. Nonomura, R. Kobayashi, Y. Nishiura, M. Shimomura, "Periodic Precipitation During the Droplet Evaporation on a Substrate." *Journal of the Physical Society of Japan*, 72, pp.2468-2471 (2003)
- T. Sawadaishi, M. Shimomura, "Preparation of Mesoscopic Patterns of Nanoparticles by Self-Organization." *Mol.Cryst.Liq.Cryst.*, 406, pp.159-162 (2003)
- K. Ijio, Y. Matsuo, M. Shimomura, "Stretching of single DNA molecules by LB technique for restriction site mapping", *Nucleic Acids Research Supplement*, 3, pp.47-48 (2003)
- Y. Nakamura, Y. Yasunami, M. Satoh, E. Hirakawa, H. Katsuta, J. Ono, M. Kamada, S. Todo, T. Nakayama, M. Taniguchi, S. Ikeda, "Acceptance of islet allografts in the liver of mice by blockade of an inducible costimulator", *Transplantation*, 75(8), pp.1115-1118(2003)
- Y. Kodama, N. Fujita, T. Shimizu, H. Endo, T. Nambu, N. Sato, S. Todo, K. Miyasaka, "Alveolar Echinococcosis:MR Findings in the Liver", *Radiology*, 228, pp.172-177(2003)
- 嶋村剛, 鈴木友巳, 陳孟鳳, 谷口雅彦, 古川博之, 藤堂省, "3-3. 同所性全肝移植イヌ(ビーグル犬)", *大動物臓器移植実験マニュアル(日本医学館)*, (2003)
- 岩井俊昭, 山田幸生, 田村守, "Future Section Guest Editorial of Biomedical Optics and Photomedicine", *Optical Review*, Vol.10, No.6, pp.567-610(2003)
- Kojiro Ebina, Ichizo Yagi, Hidenori Noguchi and Kohei Uosaki, "Femtosecond Visible Pump Mid-IR Probe Study on the Effects of Surface Treatments on Ultrafast Photogenerated Carrier Dynamics in n-GaAs(100) Crystals", *Chemistry Letters*, Vol. 33, No. 5 pp.604-605 (2004)

(2) 特許出願

H15年度特許出願件数：23件（CREST研究期間累積件数：28件）