

「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つた。

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16年度までに、

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、溶媒置換にともなつ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がおこること。
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が自己組織化過程によっ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. ハニカム構造フィルムがステント被服材として有効であり、フィルムの両面に細胞が接着すること。
9. 階層形成の自己組織化過程（熱力学的時間発展）の定量的な評価をめざし、自己組織化過程に対する反応拡散系シミュレーションの簡単な数理モデル（可逆Gray-

Scott model) が作成できること。

などを見出した。

さらに、

10. ナノ微粒子とハニカム構造膜の複合化を再現性良く達成するための装置化をはかった。また、
11. 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い、
12. 2005年1月17～18日に理化学研究所において、“Self-organization-Initiative Nano-Engineering” に関する国際シンポジウムを、文部科学省ナノテクノロジー総合プロジェクト支援センター、理化学研究所フロンティア研究システム、北海道大学ナノテクノロジー研究センターと共同開催した。

### 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、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

### 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

- K. Ebina, I. Yagi, H. Noguchi, K. 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*, **33 (5)**, 604-605 (2004)

- 松下通明, 蒲池浩文, 松本秀一郎、森田恒彦, 小林智, 田村仁志, 大久保尚, 佐藤雄久, 田中賢, 下村政嗣, 藤堂省「肝細胞工学における肝組織再構成」、*Low Temp. Med. (低温医学)*, **30(2)**、37-40(2004)
- I. Yagi, T. Ishida, K. Uosaki “Electrocatalytic reduction of oxygen to water at Au nanoclusters vacuum-evaporated on boron-doped diamond in acidic solution”, *Electrochemistry Communications*, **6 (8)**, 773-779 (2004)
- M. Tanaka, M. Takebayashi, M. Miyama, J. Nishida, M. Shimomura “Design of novel biointerfaces (II). Fabrication of self-organized porous polymer film with highly uniform pores”, *Bio-Medical Materials and Engineering*, **14**, 439-446(2004)
- M. Tanaka “Design of novel biointerfaces (I). Blood compatibility of poly(2-methoxyethyl acrylate)”, *Bio-medical materials and engineering*, **14**, 427-438 (2004)
- H. Mahara, N. J. Suematsu, T. Yamaguchi, K. Ohgane, Y. Nishiura, M. Shimomura “Three-variable reversible Gray--Scott model”, *The Journal of Chemical Physics*, **121(8)**, 8968-8972(2004)
- 鶴間章典、田中賢、福嶋伸之、下村政嗣「高分子の自己組織化パターンによる神経細胞の形態変化」、*高分子論文集*, **61(12)**、628-633(2004)
- M. Tanaka, A. Mochizuki “Effect of water structure on blood compatibility – Thermal analysis of water in poly(meth)acrylate –”, *J. Biomed. Mater. Res*, **68A(4)**, 684-695 (2004)
- H. Yabu, M. Shimomura “Preparation of Self-Organized Mesoscale Polymer Patterns on a Solid Substrate: Continuous Pattern Formation from a Receding Meniscus”, *Advanced Functional Materials*, **15(4)**, 575-581(2005)
- Y. Matsuo, K. Ijio, M. Shimomura “Stretching of Single DNA Molecules Complexed with Restriction Endonuclease by Langmuir-Blodgett Method”, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **40(4)**, 123-126 (2005)
- H. Yabu, M. Shimomura “Simple Fabrication of Micro Lens Arrays”, *Langmuir*, **21(5)**, 1709 -1711 (2005)
- Y. Hashimoto, Y. Matsuo, and K. Ijio, “Fabrication of Silver Nanowires by Selective Electroless Plating of DNA Stretched Using the LB Method”, *Chem. Lett.*, **34**, 112-113(2005)
- K. Ijio, Y. Matsuo, and Y. Hashimoto, “Fabrication of Metal Nanowires by Electroless Plating of DNA”, *e-J. Surf. Sci. Nanotech.*, **3**, 82-85(2005)
- T. Sawadaishi, M. Shimomura “Two-dimensional patterns of ultra-fine

particles prepared by self-organization”, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **257-258**, 71-74 (2005)

- I. Yagi, S. Idojiri, T. Awatani, K. Uosaki “Electrodeposition of Flattened Cu Nanoclusters on p-GaAs(001) Electrode Monitored by In situ Optical Second Harmonic Generation”, *Journal of Physical Chemistry B*, **109**, 5021-5032(2005)

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：11件（CREST研究期間累積件数：39件）