

平成 24 年度  
戦略的創造研究推進事業（さきがけ）  
研究領域「情報、バイオ、環境とナノテクノロジー  
の融合による革新的技術の創製」  
（研究総括：潮田 資勝）

追跡調査報告書

2013 年 3 月

(独)科学技術振興機構

## 目次

要旨.....	1
第 1 章 追跡調査概要 .....	3
1.1. 研究領域概要.....	3
1.1.1. 戦略目標.....	3
1.1.2. プロジェクト概要 .....	3
1.1.3. 研究総括.....	3
1.1.4. 領域アドバイザー .....	3
1.1.5. 研究課題および研究者.....	4
1.2. プロジェクト終了後の進展と波及効果.....	9
1.2.1. 研究成果の発展状況や活用状況 .....	9
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.....	9
1.2.3. 人材育成における貢献.....	11
第 2 章 追跡調査.....	12
2.1. 追跡調査について.....	12
2.1.1. 調査の目的.....	12
2.1.2. 調査の対象.....	12
2.1.3. 調査の方法.....	12
2.2. アウトプット概要.....	14
2.2.1. 研究助成金.....	14
2.2.2. 論文.....	18
2.2.3. 特許.....	21
2.3. アウトカム.....	24
2.3.1. 科学技術的アウトカム.....	24
2.3.2. 社会・経済的アウトカム .....	27
2.4. 研究者の職位の推移.....	30
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（1 期生） .....	31
3.1.1. 体外からの刺激情報伝達によるナノデバイス機能制御（青柳 隆夫） .....	31
3.1.2. 生体反応の光制御を目指した人工核酸デバイスの創製（浅沼 浩之） .....	34
3.1.3. マイクロ・ナノマシニングを用いた水晶振動子型分子認識チップの創製（安部 隆） .....	37
3.1.4. 走査型相互作用分光顕微鏡の開発とナノ構造創製への応用（新井 豊子） .....	40
3.1.5. 超臨界流体ジェット法の開発による分子認識メカニズムの解明（石内 俊一） .....	43

3.1.6.	自己集合膜を利用したストレスの制御とパターンニング (板倉 明子) .....	46
3.1.7.	微細加工によるナノバイオ情報解析デバイス創製 (一木 隆範) .....	48
3.1.8.	バイオナノポアを用いた 1 分子センサーの開発 (井出 徹) .....	51
3.1.9.	精密分子認識に基づく人工 DNA の創製とナノ材料への応用 (井上 将彦) .....	53
3.1.10.	ナノ空間ネットワークの構築による超集積場の創製 (大久保 達也) .....	56
3.1.11.	酸化チタン上に析出した銀ナノ粒子の多色フォトクロミズム～新現象の機構 解明と応用展開 (大古 善久) .....	59
3.1.12.	集積-融合増幅型ナノ粒子センシングシステムの開発 (尾上 慎弥) .....	61
3.1.13.	生体システムを集積化した素子・システムの創製と実用化 (加藤 大) ..	63
3.1.14.	テーラーメイド分子集積による機能性三次元空間創製 (竹内 俊文) .....	66
3.1.15.	強磁性金属ナノコンポジット膜を用いた Left-Handed Materials の実現と応 用 (富田 知志) .....	69
3.1.16.	ナノサイズ一次元構造の電子物性評価 (長谷川 幸雄) .....	72
3.1.17.	シリコンをベースとする新光機能素子の創製 (深津 晋) .....	75
3.1.18.	光応答型インテリジェント核酸を用いた遺伝子操作法の開発 (藤本 健造) .....	78
3.1.19.	Si ナノ結晶を増感材とした光導波路増幅器の創製 (森脇 和幸) .....	81
3.2.	2004 年度採択課題 (2 期生) .....	82
3.2.1.	特異的な DNA 配列に結合する蛋白質の設計システム開発 (河野 秀俊) ..	82
3.2.2.	電流誘起磁壁移動型磁気メモリの開発に向けた理論研究 (多々良 源) ....	85
3.2.3.	プラズモニック光学素子の解析と設計 (田丸 博晴) .....	87
3.2.4.	アナログ&デジタル融合高分子ナノシミュレーション (増渕 雄一) .....	90
3.2.5.	メタマテリアルの熱伝導率予測 (宮崎 康次) .....	93
3.3.	第 3 章のまとめ .....	96

## 要旨

本資料は、戦略的創造研究推進事業の個人型研究（さきがけタイプ）（以下さきがけ）の研究領域「情報、バイオ、環境とナノテクノロジーの融合による革新的技術の創製」（2002-2008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を明らかにし、独立行政法人科学技術振興機構（JST）事業および事業運営の改善に資する追跡調査のために調査した結果をまとめたものである。

本領域は、情報通信、バイオ、環境に係わるナノテクノロジー分野において、個人の独創的な発想に基づくこれまでにない新技術、新物質、新システム等の創製を目指した新しいルートを切り拓く挑戦的な研究を対象としており、情報通信、バイオテクノロジー、環境などの広い範囲にまたがった科学知識と技術をナノテクノロジーと融合することにより、新物質、新技術、新システムの創製を目指したが、その結果、物質の創製においては、アゾベンゼンを導入した光応答性 DNA や光応答性を有する様々なインテリジェント核酸；新技術の創製においては、独自のアイディアに基づいた表面局在相互作用分光法、超臨界流体を用いた超音速ジェット法、SNPs（DNA 多型）を電気化学的に識別できる DNA プローブ技術や MRAM 開発に向けた磁壁移動のマイクロメカニズム解明の理論；新システムの創成においては、細胞のソーティングやゼータ電位の評価などの有用なツール、水晶振動子の極限的高性能化によるセンシングシステムなど、多くの優れた研究成果が得られ発展した。

候補課題 333 件から競争倍率 14 倍の選考を経て、トップクラスの課題が第 1 期、第 2 期に分けられ計 24 件選定された。この第 2 期の研究が終了した時点から 4 年経過した時点で、参加研究者 24 名全員を対象に調査を行った。調査項目としては、参加研究者全員を対象として、職位、論文、特許、受賞、研究助成金などに関するデータを調査し、さきがけ期間中及び終了後から追跡調査時点までの、全体の数値傾向をもとめ比較した。また、個別研究者の研究成果や活動状況など終了後の発展状況を記載するとともに、主要論文 3 報を抽出した。

その結果、職位については、追跡調査時点で、さきがけ採択後 8 名が昇任して合計 10 名が教授になっているなど、本領域の研究に参加した 24 名の大半は上位の職についていることが確認された。

論文発表件数では、さきがけ期間中の総論文数が 302 件、期間後は 595 件であった。

特許出願件数では、期間中の国内出願が 31 件、国際出願が 17 件、期間後は国内出願が 77 件、海外出願が 24 件であった。また、特許の成立件数が多いことは（期間中の国内が 23 件、海外が 17 件、期間後の国内が 15 件、海外が 7 件）注目に値する

研究者の受賞については、期間中が 8 件、期間後 19 件（文部科学大臣表彰・若手科学者賞 2 件を含む）となっている。

研究助成金に関しては、殆どの研究者が科研費を主体とする研究助成金を獲得して研究を進展させている。中でも、さきがけの終了後、JST の CREST に採択されたもの 1 名、同 SORST が 1 名、同研究成果展開事業が 5 名、NEDO 産業技術研究助成事業が 4 名、NEDO 大学発事業創出実用化研究開発事業 1 名、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラムに

共同提案者として参加したものが1名であった。

以上、論文、特許、受賞、研究助成金の調査より、本研究領域終了後の活発な研究活動と成果の展開・発展を見てとることができる。

また、本研究領域では、物理、化学、生物、工学の異なる分野の研究者同士のインタラクションも認められた。具体的には、試料作製とその分析や実験科学と計算科学など、研究者間の異分野の融合・交流により研究協力が10件程度生まれその後発展しNEDO等の新たな研究助成金獲得に繋がったことは注目に値する。

以上、さきがけに選ばれて参加した本研究領域の研究者は、期待に応えた成長を示し、それぞれの専門領域を確立しながら、学際的な広がりも持って研究を進展させていると言える。

## 第 1 章 追跡調査概要

### 1.1. 研究領域概要

#### 1.1.1. 戦略目標

本プロジェクトの戦略目標として以下の 3 つが掲げられた。

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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実現のためのナノ材料・システムの創製

#### 1.1.2. プロジェクト概要

本研究領域は、情報通信、バイオ、環境に係わるナノテクノロジー分野において、個人の独創的な発想に基づくこれまでにない新技術、新物質、新システム等の創製を目指した新しいルートを切り拓く挑戦的な研究を対象としている。

具体的には、ナノスケールにおける物理現象に係わる研究、化学や生物系新材料の機構・機能等に係わる研究、センシング、操作、制御等の技術の基盤となる研究、既存技術の限界に挑戦する新しい情報通信、バイオ、環境の技術の創出に向けた研究、現在まだ原理の解明等の段階にとどまっている現象を次世代のデバイスやシステムのコンセプトに結びつける研究等が含まれる。

#### 1.1.3. 研究総括

潮田 資勝（就任時：北陸先端科学技術大学院大学 学長、現：独立行政法人 物質・材料研究機構 理事長）

#### 1.1.4. 領域アドバイザー

領域アドバイザーの人選に当たっては、本領域が扱う幅広い技術の範囲をカバーするため、専門分野や産学のバランスを十分に考慮し、物理、化学、生物、工学、環境の分野で豊富な知識と経験を有する研究者に就任を依頼した。また、2004 年度は計算科学の研究課題を採択することとなったため、計算科学を専門とする研究者の参加も得た。表 1-1 に領域アドバイザーを示す。

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
油谷 浩幸	東京大学先端科学技術研究センター 東京大学国際・産学協同研究センター	生命大部門長 教授	2002年11月～2005年 3月
江刺 正輝	東北大学未来科学技術共同研究センター	教授	2002年11月～2005年 3月
関 一彦	名古屋大学大学院理学研究科 物質科学国際研究センター	教授	2002年11月～2005年 3月
高柳 邦夫	東京工業大学大学院理工学研究科	教授	2002年11月～2005年 3月
名取 俊二	理化学研究所	特別招聘研究員	2002年11月～2005年 3月
八田 一郎	金井学園 福井工業大学	教授	2002年11月～2005年 3月
馬場 寿夫	日本電気(株)基礎研究所 ナノテクノロジーTG	研究部長	2002年11月～2005年 3月
原 正彦	理化学研究所 フロンティア研究システム	チームリーダー	2002年11月～2005年 3月
和佐 清孝	横浜市立大学理学部	客員教授	2002年11月～2005年 3月
寺倉 清之	北陸先端科学技術大学院大学 先端融合領域研究院	特別招聘教授	2007年10月～2008 年3月
藤原 毅夫	東京大学大学院総合教育研究センター	特任教授	2007年10月～2008 年3月
土井 正男	東京大学大学院工学系研究科	教授	2007年10月～2008 年3月
郷 信広	(独)日本原子力研究開発機構 関西研究所	特別研究員	2007年10月～2008 年3月
志賀 昭信	ルモックス技研	化学コンサルタント	2007年10月～2008 年3月
平尾 公彦	東京大学大学院工学系研究科	教授	2007年10月～2008 年3月

(註) 所属と役職はさきがけ 終了時点

#### 1.1.5. 研究課題および研究者

本研究領域では、まず領域開始年度の2002年度に265件の候補課題から19件の研究課題を採択した。研究分野としては、8件が物質関係、7件がバイオ関係、4件が情報関

係である。2003 年度には新規募集を行われなかったが、2004 年度には 68 件の候補課題から、ナノテクノロジーに関するモデル化・シミュレーション技術の開発を主目的とした新規課題 5 件を採択した。分野は、情報関連が 2 件、バイオ関連が 2 件、環境関連が 1 件となった。直接的に環境に係わる研究提案が採択できなかったが、採択された 2002 年度採択の 19 件中に応用として環境問題にも関わる研究が含まれている。表 1-2 に各期の研究課題、研究者ならびに所属期間と役職を示す。



表 1-2 研究課題と研究者

採択年度	研究課題	研究者	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 (1期生)	体外からの刺激情報伝達によるナノデバイス機能制御	青柳 隆夫	鹿児島大学大学院理工学研究科ナノ構造先端材料工学専攻 教授	鹿児島大学大学院理工学研究科ナノ構造先端材料工学専攻 教授	物質・材料研究機構 生体材料センター 複合化生体材料グループユニット長、グループリーダー
	生体反応の光制御を目指した人工核酸デバイスの創製	浅沼 浩之	東京大学先端科学技術研究センター 助教授	名古屋大学大学院工学研究科 教授	名古屋大学物質制御工学専攻 有機材料設計講座 教授
	マイクロ・ナノマシニングを用いた水晶振動子型分子認識チップの創製	安部 隆	東北大学大学院工学研究科機械電子工学専攻 助手	東北大学大学院工学研究科バイオロボテックス専攻 助教授	新潟大学 大学院自然科学研究科材料生産システム専攻 機械科学教授
	走査型相互作用分光顕微鏡の開発とナノ構造創製への応用	新井 豊子	北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科 助手	名古屋大学大学院工学研究科 教授	金沢大学大学院自然科学研究科数物科学専攻 教授
	超臨界流体ジェット法の開発による分子認識メカニズムの解明	石内 俊一	慶應義塾大学理工学部 助手	東京工業大学資源化学研究所分光化学部門 助手	東京工業大学資源化学研究所分光化学部門 助教
	自己集合膜を利用したストレスの制御とパターンニング	板倉 明子	(独) 物質・材料研究機構材料研究所 主任研究員	(独) 物質・材料研究機構材料研究所 主幹研究員	(独) 物質・材料研究機構 先端的共通技術部門 表界面構造・物性ユニット 表面物理グループ グループリーダー
	微細加工によるナノバイオ情報解析デバイス創製	一木 隆範	東洋大学工学部電気電子工学科 助教授	東京大学大学院工学系研究科総合研究機構 助教授	東京大学大学院 工学系研究科バイオエンジニアリング専攻 准教授
	バイオナノポアを用いた1分子センサーの開発	井出 徹	JST 国際共同研究プロジェクト・一分子過程プロジェクト 研究員	大阪大学大学院生命機能研究科 特任助教授	光産業創成大学院大学 光バイオ分野 教授

採択年度	研究課題	研究者	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 (1期生)	精密分子認識に基づく人工DNAの創製とナノ材料への応用	井上 将彦	富山医科薬科大学薬学部 教授	富山大学大学院医学薬学研究部 教授	富山大学大学院医学薬学研究部 教授
	ナノ空間ネットワークの構築による超集積場の創製	大久保 達也	東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻 助教授	東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻 助教授	東京大学 大学院工学系研究科化学システム工学専攻 教授
	酸化チタン上に析出した銀ナノ粒子の多色フォトクロミズム～新現象の機構解明と応用展開	大古 善久	東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 助手	(独)産業技術総合研究所環境管理技術研究部門 研究員	(独)産業技術総合研究所環境管理技術研究部門 研究員
	集積・融合増幅型ナノ粒子センシングシステムの開発	尾上 慎弥	協立化学産業(株) 研究所 研究員	協立化学産業(株) 研究所 研究員	協立化学産業(株) 木更津R&Dセンター 研究者
	生体システムを集積化した素子・システムの創製と実用化	加藤 大	静岡県立大学薬学部 講師	静岡県立大学薬学部 講師	東京大学大学院薬学系研究科 特任准教授
	テーラーメイド分子集積による機能性三次元空間創製	竹内 俊文	神戸大学大学院自然科学研究科 教授	神戸大学大学院自然科学研究科 教授	神戸大学大学院工学研究科応用化学専攻 教授
	強磁性金属ナノコンポジット膜を用いた Left-Handed Materials の実現と応用	富田 知志	理化学研究所ナノ物質工学研究室 協力研究員	さきがけ専任研究者	奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科 助教
	ナノサイズ一次元構造の電子物性評価	長谷川 幸雄	東京大学物性研究所 助教授	東京大学物性研究所 助教授	東京大学物性研究所 ナノスケール物性研究部門 准教授
	シリコンをベースとする新光機能素子の創製	深津 晋	東京大学大学院総合文化研究科 助教授	東京大学大学院総合文化研究科 助教授	東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 関連基礎科学系 教授

採択年度	研究課題	研究者	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 (1期生)	光応答型インテリジェント核酸を用いた遺伝子操作法の開発	藤本 健造	北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科 助教授	北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科 助教授	北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科 教授
	Si ナノ結晶を増感材とした光導波路増幅器の創製	森脇 和幸	神戸大学大学院自然科学研究科 助教授	神戸大学大学院自然科学研究科 助教授	神戸大学大学院工学研究科電気電子工学専攻 准教授
2004年度 (2期生)	特異的なDNA配列に結合する蛋白質の設計システム開発	河野 秀俊	日本原子力研究所 中性子利用研究センター 副主任研究員	(独)日本原子力研究開発機構 量子ビーム応用研究部門 研究主幹	日本電子力研究開発機構分子シミュレーション研究グループ グループリーダー
	電流誘起磁壁移動型磁気メモリの開発に向けた理論研究	多々良 源	大阪大学大学院理学研究科 助手	首都大学東京都市教養学部 准教授	理化学研究所 基幹研究所 創発機能物性研究グループ 創発スピノ物性理論研究チーム チームリーダー
	プラズモニック光学素子の解析と設計	田丸 博晴	東京大学先端科学技術研究センター 助手	東京大学先端科学技術研究センター 助教	東京大学大学院工学系研究科附属光量子科学研究センター 特任講師
	アナログ&デジタル融合高分子ナノシミュレーション	増淵 雄一	東京農工大学大学院共生科学技術研究部 助教授	京都大学化学研究所 准教授	京都大学化学研究所複合基盤化学研究系 分子レオロジー 准教授
	メタマテリアルの熱伝導率予測	宮崎 康次	九州工業大学大学院生命体工学研究科 助教授	九州工業大学大学院生命体工学研究科 准教授	九州工業大学 工学研究院 機械知能工学研究系 教授

## 1.2. プロジェクト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、情報通信、バイオテクノロジー、環境などの広い範囲にまたがった科学知識と技術をナノテクノロジーと融合することにより、新物質、新技術、新システムの創製を目指す研究を進めた。結果として、研究領域全体として 897 件の論文発表、149 件の特許出願のほか、以下に代表される多くの優れた研究成果が生まれ、概ね当初の研究領域としての狙いを達成できた。各研究課題において得られたすべての研究成果については第 3 章に述べるが、ここでは特筆すべき研究成果を分野別に列挙する。

- 1) 新物質の創製においては
  - アゾベンゼンを導入した光応答性 DNA を創製して核酸構造の光制御を実現（浅沼）
  - 遺伝子操作の脱酵素化を目標に、光応答性を有する様々なインテリジェント核酸を創出し、光を使った遺伝子操作技術の開発や遺伝子診断実験に成功（藤本）。
- 2) 新技術の創製においては
  - 独自のアイデアに基づいた表面局在相互作用分光法を開発し、原子間の相互作用の観測に成功（新井）
  - 生体分子などの不揮発性・熱分解性試料の分析手段として、未踏技術であった超臨界流体を用いた超音速ジェット法を立ち上げ（石内）
  - 人工 DNA の創成により SNPs（DNA 多型）を電気化学的に識別できる DNA プローブ技術を開発（井上）
  - MRAM 開発に向けた磁壁移動のマイクロメカニズム解明の世界的にトップレベルの理論研究（多々良）。
- 3) 新システムの創成においては
  - 細胞のソーティングやゼータ電位の評価など数々の有用なツールを創出（一木）
  - 水晶振動子の極限的高性能化による微細加工技術とセンシングシステムを開発（安部）。
- 4) モデル化・シミュレーション技術の開発においては
  - プラズモニクス計算における FDTD 法の根本に潜む問題点を明らかにしその解決法を提案（田丸）。

### 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

##### ■ 科学技術のブレークスルー、フロンティア開拓

##### 原子レベルの空間分解能を持つナノ力学的電子分光法の開発（新井）

独自のアイデアに基づき、化学結合に関わる表面準位を測定できる力学的電子分光法：電圧印可非接触原子間力分光法（nc-AFM）を開発し、個々の原子間の相互作用（化

学結合力)の観測に成功した。この実験により、外部から電圧を操作することで物体間の化学結合力をコントロールできることを初めて実証した。本さがけ研究で開発された nc - AFS は、原子・分子スケールの空間分解能を持つ新しい分光法として、表面物性科学研究に大きく貢献するものと期待される。2004 年度には、ナノプローブテクノロジー賞(日本学術振興会主催)を受賞し、高く評価されている。

#### 電流誘起磁壁移動型磁気メモリの開発に向けた理論研究(多々良)

ナノスケールの磁気現象は、今後の高度情報化のための要請もあり学術上及び応用上重要なテーマであるが、本研究者は、MRAM 開発に向けた電流駆動の磁壁移動のミクロメカニズム解明において、ナノスケールでの磁気と電気伝導を厳格に扱う手法を確立し、世界的にトップレベルの成果を挙げた。また、磁気メモリの読み取りに使える可能性のある逆スピホール効果という新しいメカニズムの糸口を見出したことは極めて興味深い成果であり、今後さらに広い分野にインパクトを与えることが期待される。本研究は 2005 年に丸文研究交流財団研究奨励賞を、2006 年に久保亮五記念賞を受賞した。海外からの招待講演を数多く受けていることも、本研究に対する高い評価を示している。

#### FDTD 法におけるプラズモニクス計算の精度劣化要因の解明とその解決法の提案(田丸)

金属の局在プラズモンを利用した光学素子の構造設計およびチューニングパラメータを提供することを目的として計算システムの構築を目指す中で、FDTD 法を用いたプラズモニクス計算における精度劣化要因を解明し、その解決法を提案した。これまで広く用いられてきた計算技術の根本的な問題を発見し、解決への道筋をつけたことはこの分野への基盤的な貢献であり、今後の波及効果は大きい。

#### ■ 革新技术の創製および展開

#### 水晶の立体的微細加工技術の開発とセンサの高性能化の実証(安部)

半導体マイクロマシニングを利用して水晶振動子に微細加工を加えることで集積化および高感度化を同時に実現し、高感度な分子センシングとして利用可能な水晶振動子微量天秤センサの開発に成功した。試作したセンサは、数日の長期間にわたりサブ原子層レベルの感度を維持できるほど長期安定性に優れていることを実証した。技術的には、ドライエッチング技術による非シリコン材料のバルクマイクロ加工の先駆けとなる研究のひとつであり、立体的水晶振動子の製造技術としても、現実的な加工技術の提案と性能向上の実証をしたとして応用・実用化が期待される。

#### (2) 社会・経済的波及効果

#### 光ライゲーションを用いた遺伝子操作法の開発と高感度遺伝子解析(藤本)

遺伝子操作の脱酵素化に取り組み、光応答性を有する様々なインテリジェント核酸を創出し、光を使った新規な遺伝子操作技術や既存法の DNA チップの 100 倍の識別能で SNP(一塩基多型)を検出する新しい遺伝子解析技術を開発した。さがけ研究期間中にお願いした基本特許の将来性が評価され、第 7 回バイオビジネスコンペ(大阪府等 9 団

体主催) 最優秀賞に選ばれる等、産業界からも高い評価を受けている。さきがけ研究終了後、JST から出願した特許 3 件が企業にライセンスされた。さらに、企業と共同で、遺伝子診断法、遺伝子操作法の研究を進めており、関連の特許の共同出願もされるなど、今後の実用化に大きな期待が持たれる。

#### 生体反応の光制御を目指した人工核酸デバイスの創製 (浅沼)

アゾベンゼンを DNA に結合させて光応答性を付与することに成功し、これによって DNA 二重鎖の形成と解離の光制御を実現した。この手法を応用することで遺伝子発現に深く関与する酵素の光制御に成功し、in vitro での転写・翻訳過程の光制御を実現した。さきがけ研究終了後、開発した光応答性 DNA が企業を通じて市販されたほか、遺伝子欠失 (SNPs) を高感度で検出する DNA プローブの開発に向けて企業との共同研究を開始しており、バイオテクノロジーや遺伝子診断など医療のための新たなツールとして今後の展開が期待される。

#### 人工 DNA を用いて高い精度で一塩基多型を検出する方法を開発 (井上)

電気化学活性なフェロセンを導入した人工 DNA を創成し、SNPs (DNA 多型) を電気的な on/off 応答で識別できる DNA プローブの開発に成功し、これにより従来法に比べて格段に高い精度で SNP 遺伝子を検出することを実証した。個々人の病気のかかり易さを推定したり体質に合った薬を個別に調べたりする上での画期的な手法として臨床での使用が期待される。

### 1.2.3. 人材育成における貢献

本プロジェクトにおける研究業績が外部から高く評価されている表れとして、参加研究者は助手、助教授あるいは研究員職から大学教授への昇任者が 8 名など、おおむねキャリアアップを果たしている。

## 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

戦略的創造研究推進事業において実施された CREST 研究領域、さきがけ研究領域、ERATO/ICORP 研究プロジェクトのうち、終了後一定期間を経過したものについて、成果の発展状況(副次的な成果も含む)や活用状況を明らかにし、今後の JST 事業の改善に役立つことを目的として追跡評価が実施される。本調査はこの追跡評価の基盤となる事例及びデータを収集することを目的とする。

#### 2.1.2. 調査の対象

本追跡調査はさきがけ研究領域「情報、バイオ、環境とナノテクノロジーの融合による革新的技術の創製(2002-2008年度)」の24研究課題全てを対象とした。表 2-1 に調査対象と調査対象期間を示す。なお、さきがけは個人型研究であるため、各研究者がそれぞれに1研究課題を設定し研究を展開しているため、参加研究者全員を調査した。

表 2-1 調査対象と調査対象期間

採択年度	さきがけ研究期間	さきがけ研究終了後調査対象期間	研究課題数
2002年度	2002年11月～2006年3月	2006年4月～2012年9月	19
2004年度	2004年10月～2008年3月	2008年4月～2012年9月	5

#### 2.1.3. 調査の方法

各調査項目についての手法は以下のとおりである。研究者の職位の推移および研究者の受賞については、研究者のホームページなどを参照し、できるだけ最新のデータを取り入れた。

##### (1) 研究助成金

###### ① 科研費

KAKEN 科学研究費助成事業データベース(<http://kaken.nii.ac.jp/>) から、さきがけ研究終了以降に対象研究者が代表となって採択されている研究課題を検索した。

###### ② JST 事業

JST ホームページ(<http://www.jst.go.jp/>) のサイト内検索で対象研究者の情報を検索し、さきがけ研究終了以降に対象さきがけ研究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(<http://www.nedo.go.jp/>) のサイト内検索、および成果報告書データベース(<https://app5.infoc.nedo.go.jp/disclosure/Login> 利用には ID とパスワードが必要) から、対象研究者の情報を検索し、さきがけ研究終了以降に代表者、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 (<http://first-pg.jp/about-us/about-30.html>) 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 (<http://www.jsps.go.jp/j-jisedai/life.html>) から、対象研究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 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>) から、厚生労働科研費の獲得実績についても確認した。その他の公的助成金についても適宜確認を行った。

## (2) 論文

さきがけ研究期間中および同終了以降の対象研究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。

終了以降の論文のうち、著者名だけからは対象研究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、さきがけ研究期間中および同終了以降の論文数を求めた。プロジェクト終了以降の論文については Article と Review に絞り込み、さらに対象研究者が筆頭著者 (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

さきがけ研究期間中出願特許の成立および海外出願の状況と、プロジェクト終了以降の国内・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。

さきがけ研究期間中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。

さきがけ研究終了以降の出願特許については、さきがけ研究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、さきがけ研究期間中出願特許の確認方法に準じ、esp@cenet を用いて行った。



## 2.2. アウトプット概要

### 2.2.1. 研究助成金

表 2-2 に本研究領域のさきがけ研究者がさきがけ研究終了後に得た研究助成金の獲得状況を示す。総計 83 件の研究助成金が獲得されており、うち、特に井上、竹内、浅沼、加藤、藤本らは 6~7 件と比較的多くの研究助成金を獲得している。また、研究分野別で見ると、バイオテクノロジー分野が 51 件、情報・通信分野が 19 件、その他が 14 件となっていて、バイオテクノロジー関係の割合が多い。(分野区分は表 3-1 を参照。)

表 2-2 研究者の研究助成金獲得状況

■:科研費 ■:JST ■:NEDO ■:その他

採択年度	氏名	研究費名称	研究テーマ名	開始年度	終了(予定)年度	期間												金額(百万円)	
						02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12			
1期生 (2002年度)	青柳 隆夫					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		JST シーズ発掘試験	生分解性マイクロバブルの調整	2006	2007														
		JST 研究成果展開事業	交流磁場誘導型カラム分離システムの開発	2007	2009														
		科研費 基盤研究(B)	刺激応答性コアセルベートによるキラル認識場の構築	2007	2009													18.6	
		科研費 基盤研究(B)	インテリジェントコアセルベートによる新規バイオマテリアル創成	2010	2012													17.3	
		科研費 挑戦的萌芽研究	温度応答性界面形状記憶材料を用いた多彩なマイクロ流体操作の実現	2011	2012												2.2		
1期生 (2002年度)	浅沼 浩之					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 基盤研究(B)	分子ナノマシンの光スイッチングを目指した人工DNAデバイスの構築	2005	2007													15.5	
		科研費 萌芽研究	新規人工核酸"グライコ核酸"の創製	2006	2007													3.6	
		科研費 基盤研究(A)	光応答性DNAを活用した光駆動型分子マシンの開発	2009	2012													46.8	
		JST シーズ発掘試験B(発展型)	可視光制御可能な光スイッチングDNAエンザイム	2009	2010														
		科研費 挑戦的萌芽研究	人工核酸を用いた新規ストランドインバーダーの開発	2011	2012													2.3	
		JST A-STEP	次世代核酸医薬への応用を目指した人工siRNAの設計	2011	2012														
1期生 (2002年度)	安部 隆					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 若手(A)	アクティブ環境操作下における原子層レベル表面反応の実時間計測技術	2006	2008													15.3	
		NEDO産業技術研究助成事業(若手研究グラント)	外乱下においてサブ原子層レベルの感度を有する次世代 QCM の開発	2006	2009														
		科研費 基盤研究C	ガウシアン形状振動子を用いた単一細胞レベル極限センシング	2011	2013													2.3	
		JST A-STEP	ワンチップ型バルク弾性波式メタノール濃度センサの開発	2011	2012														
1期生 (2002年度)	新井 豊子					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 基盤研究(B)	共鳴的相互作用を利用した1分子の力学・電子物性計測	2005	2007													14.6	
		JST SORST	走査型相互作用分光顕微鏡による表面単一分子の力学・電子物性計測	2006	2008														
		科研費 基盤研究(B)	探針-試料間電圧印加チューニングによる結合形成過程の原子分解能・顕微分光解析	2008	2011														18.7
		科研費 挑戦的萌芽研究	超高感度電気容量測定法の開発による単分子デバイスへの展開	2009	2010														3.2
		科研費 基盤研究(B)	走査型プローブ顕微鏡による2物体接近時のトンネル障壁崩壊に伴う力と電流変化の解析	2012	2014												10.4		
1期生 (2002年度)	石内 俊一					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		NEDO産業技術研究助成事業(若手研究グラント)	超臨界流体ジェット用高圧高速開閉パルスバルブの開発と揮発性・熱分解性試料の質量分析及びレーザー分光への応用	2006	2009														
1期生 (2002年度)	板倉 明子					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 基盤研究(C)	表面脱離を利用した金属内含有水素の挙動およびその応力測定	2010	2013													4.0	
1期生 (2002年度)	一木 隆範					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 特定領域研究	マイクロプラズマのマイクロマシン、バイオマイクシステムへの応用	2003	2007													42.6	
		JST 産学連携・技術移転事業 良いシーズをつなぐ知の連携システム「つなぐくみ」	「大気圧ICP用プラズマジェットを用いた自動イグニッション装置の開発」	2007	2007														
		JST CREST「[ナノテクノロジー・材料・光技術] ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創成」	ナノバイオチップ技術を利用する高速酵素分子進化システム創製	2008	2013														
		科研費 基盤研究(C)	生きたマウス脳の長期精密計測を目指したマイクロインターフェイスデバイス開発	2010	2012													4.3	
1期生 (2002年度)	井出 徹					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	1分子計測法によるチャネルタンパクの構造揺らぎ・機能揺らぎに関する研究	2009	2010													7.0	
		科研費 基盤研究(B)	1分子計測法によるチャネルタンパクのゲーティングダイナミクス研究	2012	2013														14.4
		科研費 挑戦的萌芽研究	KCSAチャネルの1分子操作による構造機能相関研究	2012	2013													2.1	
1期生 (2002年度)	井上 将彦					さきがけ実施期間						さきがけ期間以降							
		科研費 基盤研究(B)	電気化学活性人工DNAを用いる実用的SNPsタイピング法の確立	2006	2007													16.8	
		科学技術振興調整費 科学技術連携施策群の効果的・効率的な推進	精密構造識別型の電気・光応答バイオセンサ	2006	2008														
		科研費 萌芽研究	二重鎖識別人工DNAの創製とアンチジーン法への展開	2007	2008														3.3
		科研費 特定領域研究	フェロセンπ共役DNA-電極ナノコンタクト系の電気物性評価	2008	2009														4.0
		科研費 特定領域研究	フォトクロミックペプチドを用いた協調的生体連鎖反応のメカニカル制御	2008	2008														2.4
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ホスト・ゲスト錯体の会合・解離を化学刺激として利用するDNAナノ構造の超構造制御	2009	2010														4.7
		科研費 基盤研究(B)	電極基板に固定された生体高分子のダイナミクス変化を指標とする生体分子検出法の開発	2010	2012													17.6	

: 科研費
  : JST
  : NEDO
  : その他

採択年度	氏名	研究費名称	研究テーマ名	開始年度	終了(予定)年度	期間												金額 (百万円)
						02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12		
1期生 (2002年度)	大久保 達也	科研費 萌芽研究	センチメートルレベルのマイクロ多孔性単結晶薄膜の創製とナノホストとしての応用	2005	2006												3.4	
		科研費 基盤研究(B)	Step-by-Step合成法の開発による新規ゼオライトの創出と応用	2008	2010													18.7
		科研費 基盤研究(B)	ナノビルディングユニットの精密合成とその自己集合による各種次元組織体の構築	2011	2013													15.3
		科研費 挑戦的萌芽研究	ソフト化学的手法による革新的ゼオライト合成ルートの開拓	2011	2012													2.1
1期生 (2002年度)	大古 善久	NEDO産業技術研究助成事業(若手研究 Grant)	光触媒能を有する多色調光材料の開発	2006	2007													
		科研費 萌芽研究→挑戦的萌芽研究	X線励起による金属酸化物表面の高度親水化現象の機構解明と応用	2007	2009													3.3
1期生 (2002年度)	尾上 慎弥	データなし																
1期生 (2002年度)	加藤 大	科研費 若手研究(B)	精密設計したクロマトグラフィー用高分離カラムの開発	2005	2006												3.4	
		科研費 若手研究(B)	ナノ物質の高効率・高精度な分離精製法の開発	2007	2008												3.7	
		NEDO 産業技術研究助成事業(若手研究 Grant)	クロマトグラフィー法によるナノファイバー類の高効率な分離精製法の開発	2008	2009													
		科研費 挑戦的萌芽研究	自己組織的につくられる規則的ナノ構造によるナノ物質の選択的な捕捉・濃縮・分離	2011	2012													2.2
		科研費 基盤研究(B)	タンパク質内包光開裂性ナノ粒子を用いた細胞内タンパク質の制御と病態モデルの構築	2012	2014													4.4
1期生 (2002年度)	竹内 俊文	科研費 特定領域研究	細胞間シグナル伝達に反応するGTPase分子スイッチ機構解析ツールの開発	2006	2006												1.9	
		科研費 基盤研究(B)	人工高分子レセプターナノ粒子を用いたタンパク質のセンシング	2006	2008												17.8	
		JST シーズ発掘試験	転写型分子インプリンティングによるプロテインセンサアレイチップの開発	2006	2007													
		NEDO 大学発事業創出実用化研究開発事業	人工抗体を用いた植物病早期診断法の開発	2006	2008													102.0
		JST シーズ発掘試験	タンパク質固定化ナノ粒子を用いた分子インプリントプロテインチップの開発	2007	2008													
		JST シーズ発掘試験B(発展型)	マルチチャンネルタンパク質フィンガープリントセンシングシステム	2009	2010													
		JST A-STEP	窒素フリー人工高分子レセプターを用いるプロテ	2011	2012													
		科研費 挑戦的萌芽研究	タンパク質認識空間のみに結合情報発信分子を配置した蛍光性ポリマーアレイチップ	2012	2013													3.1
1期生 (2002年度)	富田 知志	科研費 若手研究(B)	金属/誘電体極薄膜多層系メタ物質を用いた可視光域でのサブ波長イメージングの実現	2007	2009												3.7	
		科研費 挑戦的萌芽研究	スピン波メタマテリアルの磁気ダイナミクス解明	2011	2012												2.2	
1期生 (2002年度)	長谷川 幸雄	科研費 基盤研究(B)	走査プローブ顕微鏡による表面ポテンシャル分布の高精度測定	2005	2006												15.4	
		科研費 基盤研究(B)	走査プローブ顕微鏡による超精密ポテンシャル測定	2007	2008												19.5	
		科研費 基盤研究(B)	ナノサイズ超伝導体中の量子渦糸と近接効果の実空間観察	2009	2011												18.9	
1期生 (2002年度)	深津 晋	科研費 基盤研究(B)	シリコンを障壁とする高輝度半導体量子ドットのシリコンベース光増幅器への応用	2005	2007												15.7	
		科研費 基盤研究(B)	[311]欠陥量子細線ロッド電子系の発光特性を利用したシリコン光増幅器の研究	2010	2012												19.8	
		科研費 挑戦的萌芽研究	光通信用ファイバコンポーネントを利用した周波数自由度による量子通信アーキテクチャ	2011	2012												2.9	
1期生 (2002年度)	藤本 健造	科研費 特定領域研究	光遺伝子操作法を用いた分子コンピューティング	2005	2006												9.0	
		科研費 若手研究(A)	光応答型人工核酸を用いた高感度遺伝子解析システムの開発	2006	2007												20.7	
		JST 重点地域研究開発推進プログラム	光ライゲーションを用いた高感度遺伝子解析システムの開発	2006	2009													
		科研費 挑戦的萌芽研究	自律的な光駆動型DNA分子計算系の開発と応用	2010	2011													3.5
		科研費 基盤研究(B)	フォトサーマル効果を利用した光化学的RNA情報編集システムの開発	2011	2013													14.7
		科研費 挑戦的萌芽研究	光誘起による核スピン偏極を利用した19F-MR核酸類イメージング法の開発	2012	2013													1.8
1期生 (2002年度)	森脇 和幸	データなし																

■ : 科研費
 ■ : JST
 ■ : NEDO
 ■ : その他

採択年度	氏名	研究費名称	研究テーマ名	開始年度	終了(予定)年度	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	金額(百万円)		
2期生 (2004年度)	河野 秀俊																		
		科研費 基盤研究(B)	転写因子の結合とヌクレオソーム構造にもとづく遺伝子転写制御機構の推定	2008	2010													17.6	
		科研費 挑戦的萌芽研究	DNA配列に特異的に結合するタンパク質分子設計	2009	2010													3.1	
		科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	シミュレーション計算によるヌクレオソーム構造形成の自由エネルギー地形解析	2009	2010													8.7	
		研究開発施設共用等促進費補助金(創業等ライフサイエンス研究支援基盤事業)創業等支援技術基盤プラットフォーム事業	タンパク質の複合体構造・相互作用に関する総合的な予測・解析の実施と高度化	2012	2016														48.0
		高性能汎用計算機高度利用事業費補助金(京コンピュータ利用戦略課題1)	タンパク質の複合体構造・相互作用に関する総合的な予測・解析の実施と高度化	2011	2015														56.5
科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ヌクレオソーム構造の自由エネルギープロフィール解析	2011	2012														7.9		
2期生 (2004年度)	多々良 源																		
		科研費 特定領域研究	逆スピホール効果の微視的理論と応用	2007	2010													16.6	
		科研費 基盤研究(B)	スピントランスポルト現象の微視的理論	2010	2012													14.3	
	JST 戦略的国際科学技術協力推進事業	電流誘起磁壁ダイナミクスに関する日英共同研究	2010	2013															
2期生 (2004年度)	田丸 博晴																		
		科研費 特定領域研究	金属ナノ構造の光学応答の定量解析	2008	2008													1.8	
	科研費 特定領域研究	金属ナノ構造の光学応答の定量解析と設計	2009	2010														3.2	
2期生 (2004年度)	増淵 雄一																		
		科研費 基盤研究(B)	分岐高分子の新規分子モデル	2008	2010													19.8	
	科研費 基盤研究(B)	高分子の流動下での緩和	2011	2013													13.8		
2期生 (2004年度)	宮崎 康次																		
		科研費 若手研究(A)	ナノ細孔構造を利用した超高効率熱電素子の開発	2006	2008													15.0	
		JST シーズ発掘試験B(発展型)	DMFC燃料電池用バルブレスマイクロポンプの高性能化	2008	2009														
		科研費 基盤研究(C)	ナノ構造を利用したフォノン・電子の平均自由行程解析	2010	2012														4.4
	JST A-STEP「FSステージ 探索タイプ」	印刷技術による有機-無機ハイブリッド熱電薄膜デバイスの開発	2012	2013														1.7	

## 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、さきがけ研究開始時から調査時までの総論文(原著論文)数と終了後の論文数の個人別推移を表 2-3 に示した。また、終了後の論文数の総論文数に対する比率 (%) を算出し、終了後の研究活動の発展状況を計る指標とみなした。

さきがけ研究期間中の発表論文は、各研究者の発表論文についての検索結果に基づき、1 期生 (2002 年度採択) は 2002~2005 年に発表されたもの、2 期生 (2004 年度採択) は 2004 年~2007 年に発表されたものである。ドキュメントタイプは Article か Review に分類されるものに限定し、Conference Paper 等は含んでいない。期間後の論文としては、1 期生は 2006 年以降、2 期生は 2008 年以降に発表された論文を対象とした。さらに、さきがけ研究者がその論文の主たる著者であるかを確認するため、責任論文数をカウントした。

さきがけ期間中の論文数が 302 件、期間後は 595 件で、これまでの総論文数は 897 件にも及ぶ。大久保 (125)、浅沼 (83)、藤本 (68)、井上 (54)、加藤 (53) らの発表論文が特に多かった。

また、さきがけ研究期間中及び期間後の発表論文についての引用件数は、全部で 4231 件で、大久保 (808)、浅沼 (591)、井上 (497)、青柳 (287)、藤本 (272) らが特に多かった。

表 2-3 研究者の論文（原著論文）数

		① さきがけ期間中 の発表論文数	② さきがけ終了以 降の発表論文数 (1期生：2006 年以降、2期 生：2008年以 降)	合計 ①+②	③ ②のうち、 研究者の 責任著者 論文数	責任著者論 文の比率 (③÷②)	②÷①	③÷①	責任著者 論文(③) の総被引 用件数	責任著者論 文以外(②- ③)の総被 引用件数	被引用件 数合計
1期生	1401 青柳 隆夫(*1)	7	31	38	25	80.6%	4.43	3.57	216	71	287
	1402 浅沼 浩之(*1)	21	62	83	51	82.3%	2.95	2.43	419	172	591
	1403 安部 隆(*1)	11	17	28	13	76.5%	1.55	1.18	35	17	52
	1404 新井 豊子(*1)	6	7	13	3	42.9%	1.17	0.50	8	10	18
	1405 石内 俊一(*1)	18	33	51	8	24.2%	1.83	0.44	87	110	197
	1406 板倉 明子(*2)	4	7	11	1	14.3%	1.75	0.25	—	44	44
	1407 一木 隆紀(*1)	14	22	36	19	86.4%	1.57	1.36	57	1	58
	1408 井出 徹(*1)	5	17	22	13	76.5%	3.40	2.60	43	53	96
	1409 井上 将彦(*1)	11	43	54	42	97.7%	3.91	3.82	496	1	497
	1410 大久保 達也(*1)	41	84	125	70	83.3%	2.05	1.71	611	197	808

データ取得日：\*1：2012年9月 \*2：2012年10月

※②と③は Article と Review に絞った場合		① さきがけ期間中の 発表論文数	② さきがけ終了以 降の発表論文数 (1期生：2006 年以降、2期 生：2008年以 降)	合計 ①+②	③ ②のうち、 研究者の 責任著者 論文数	責任著者論 文の比率 (③÷②)	②÷①	③÷①	責任著者 論文(③) の総被引 用件数	責任著者論 文以外(②- ③)の総被 引用件数	被引用件 数合計
1期生	1411 大古 善久(*1)	17	10	27	5	50.0%	0.59	0.29	40	48	88
	1412 尾上 慎弥(*1)	4	8	12	1	12.5%	2.00	0.25	5	155	160
	1413 加藤 大(*2)	27	26	53	19	73.1%	0.96	0.70	106	32	138
	1414 竹内 俊文(*2)	18	24	42	23	95.8%	1.33	1.28	202	3	205
	1415 富田 知志(*1)	8	19	27	6	31.6%	2.38	0.75	56	32	88
	1416 長谷川 幸雄(*2)	13	30	43	19	63.3%	2.31	1.46	107	44	151
	1417 深津 晋(*2)	3	9	12	4	44.4%	3.00	1.33	8	10	18
	1418 藤本 健造(*2)	14	54	68	50	92.6%	3.86	3.57	240	32	272
	1419 森脇 和幸	0	0	0	0	—	—	—	—	—	0
2期生	1601 河野 秀俊(*2)	10	12	22	6	50.0%	1.20	0.60	18	14	32
	1602 多々良 源(*2)	17	26	43	17	65.4%	1.53	1.00	184	27	211
	1603 田丸 博康(*2)	9	6	15	1	16.7%	0.67	0.11	6	34	40
	1604 増渕 雄一(*2)	17	27	44	10	37.0%	1.59	0.59	51	55	106
	1605 宮崎 康次(*2)	7	21	28	9	42.9%	3.00	1.29	17	57	74
	合計	302	595	897	415	69.7%	1.97	1.37	3012	1219	4231

データ取得日：\*1：2012年9月 \*2：2012年10月

### 2.2.3. 特許

研究成果の特許化は、産業への貢献が期待される知的財産の創出という意味でも重要である。特許制度下における審査の過程を考えれば、特許出願の数は研究成果を客観的に評価する1つの大きなファクターでもある。

表 2-4 には、さきがけ研究開始後の各さきがけ研究者の特許出願状況を示した。さきがけ研究に直接関連するものは31件で、うち17件で海外出願が行われている。期間中出願特許の成立は国内23件、海外17件となっている。なお、海外での成立は、成立国あたり1件とカウントしているため、複数国で成立した場合には、カウント上成立件数が出願件数を上回る場合がある。中でも藤本、多々良、井出、井上、増渕の5名の出願が全体の半分以上を占める。また、さきがけ研究の成果としての特許が出されていない研究者が7名いた。



表 2-4 特許リスト

		さきがけ期間中の特許出願				さきがけ終了後			
		出願件数		成立件数		出願件数		成立件数	
		国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)
1 期生	青柳 隆夫	1	1	0	0	2	0	1	0
1 期生	浅沼 浩之	1	1	1	1	8	2	1	2
1 期生	安部 隆	2	2	2	5	1	0	0	0
1 期生	新井 豊子	1	0	1	0	1	0	1	0
1 期生	石内 俊一	1	1	1	1	3	0	0	0
1 期生	板倉 明子	2	1	2	1	1	0	1	0
1 期生	一木 隆範	1	1	1	0	6	0	2	0
1 期生	井出 徹	3	2	3	2	0	0	0	0
1 期生	井上 将彦	3	2	2	1	1	1	0	0
1 期生	大久保 達也	0	0	0	0	21	8	2	2
1 期生	大古 善久	0	0	0	0	5	1	1	0
1 期生	尾上 慎弥	0	0	0	0	7	2	0	0
1 期生	加藤 大	2	2	2	0	1	1	0	0
1 期生	竹内 俊文	1	0	1	0	7	1	2	0
1 期生	富田 知志	1	1	1	3	0	0	0	0
1 期生	長谷川 幸雄	0	0	0	0	0	0	0	0
1 期生	深津 晋	0	0	0	0	0	0	0	0
1 期生	藤本 健造	4	1	3	2	10	8	4	3
1 期生	森脇 和幸	0	0	0	0	0	0	0	0

		さきがけ期間中の特許出願				さきがけ終了後			
		出願件数		成立件数		出願件数		成立件数	
		国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)	国内	海外 (国際)
2期生	河野 秀俊	0	0	0	0	0	0	0	0
2期生	多々良 源	4	2	2	1	1	0	0	0
2期生	田丸 博晴	0	0	0	0	0	0	0	0
2期生	増渕 雄一	3	0	1	0	0	0	0	0
2期生	宮崎 康次	1	0	0	0	2	0	0	0
	領域全体	31	17	23	17	77	24	15	7

データ取得日：2012年9月

## 2.3. アウトカム

### 2.3.1. 科学技術的アウトカム

さまざまな機関や学会などからの受賞は、さきがけ研究者が学界、産業界、社会などからの程度評価されているかを示す指標の一つとなる。表 2-5 に示したように、さきがけ研究期間中、同終了後を通して 14 名の研究者が計 25 件の受賞を果たした。特に、2009 年に加藤大、藤本健造の 2 名が文部科学大臣表彰・若手科学者賞を同時に受賞していることは特筆される。本研究領域では、物理、化学、生物、工学の異なる分野の研究者同士のインタラクションも認められた。具体的には、試料作製とその分析や実験科学と計算科学など、研究者間の研究協力が 10 件程度生まれた。また、安部と加藤はこの領域での研究協力をきっかけとして、さきがけ研究終了後、NEDO の産業技術研究助成事業に採択された「外乱下においてサブ原子層レベルの感度を有する次世代 QCM の開発」（代表研究者：安部隆、2006-2010 年度）で共同研究を行っている。このように、異分野の融合・交流が実質的に生まれた。

表 2-5 受賞リスト

期	対象者	受賞期間	賞の名称	受賞年
1 期生	新井 豊子	さきがけ研究期間中	日本学術振興会 ナノプローブテクノロジー賞 受賞業績：「電圧印加非接触原子間力(顕微鏡)分光法の開発」	2005
	石内 俊一	さきがけ研究実施以降	平成 20 年度 日本化学会進歩賞 受賞業績：「反応追跡のためのレーザー多重共鳴分光法の開発と新規クラスター内反応の研究」	2008
	一木 隆範	さきがけ研究期間中	第 26 回本多記念研究奨励賞 受賞業績：「反応性プラズマ-表面相互作用制御による高機能材料・デバイスの創製」	2005
		さきがけ研究実施以降	日本学術振興会第 153 委員会プラズマ材料科学賞 第 10 回奨励部門賞	2008
	井出 徹	さきがけ研究期間中	入沢記念優秀論文賞 受賞論文 "Simultaneous Optical and Electrical Recording of a Single Ion - Channel", Jpn J Physiol. 52(5):429-34.(2002)	2003
	大久保 達也	さきがけ研究実施以降	平成 21 年度 化学工学会 研究賞（玉置明善記念賞） 研究題目：「液相核生成現象の解明と制御によるゼオライトの新規合成プロセスの開発」	2009
	大古 善久	さきがけ研究期間中	電気化学会 進歩賞・佐野賞 受賞業績：「TiO <sub>2</sub> 触媒反応の基礎過程の解明と新規応用法の開発」	2004

期	対象者	受賞期間	賞の名称	受賞年
1 期生	加藤 大	さきがけ研究期間中	分析化学会中部支部奨励賞 受賞業績：「生体物質を利用した高性能ハイスループット解析法の開発」	2003
		さきがけ研究実施以降	2006 年度日本分析化学会表彰 奨励賞 受賞業績：「固定化生体物質を利用する高性能分離法の開発」	2006
			平成 19 年度 日本薬学会 奨励賞 受賞業績：「固定化した機能性物質を集積化した高性能分析法の構築」	2007
			平成 21 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞業績：「高性能分離分析法の開発とナノ物質への応用についての研究」	2009
	竹内 俊文	さきがけ研究実施以降	2009 年度 TANAKA ホールディングス研究助成金制度 シルバー賞 受賞業績：「分子インプリント蛍光性ナノ粒子と疎水性金コロイドを用いた特異的蛍光センシング」	2009
	深津 晋	さきがけ研究実施以降	公益社団法人応用物理学会 2010 年度 APEX/JJAP 編集貢献賞	2010
	藤本 健造	さきがけ研究実施以降	日本化学会 BCSJ 賞 (BCSJ Award ) 受賞論文 "Highly Efficient Method for Constructing a Single-Stranded Comb-Like Oligonucleotide via Reversible Photocrosslinking", Bulletin Chemical Society of Japan (by Chemical Society of Chemistry), .80(11), 2124-2130, (2007)	2007
			第 7 回バイオビジネスコンペ JAPAN 最優秀賞および協賛企業特別賞 受賞タイトル：「光を用いた遺伝子操作法の開発及び新規バイオ産業の創出」	2007
			平成 21 年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞業績：「光化学的な DNA 及び RNA 操作システムの研究」	2009
	森脇 和幸	さきがけ研究実施以降	電気関係学会 関西支部連合大会 優秀論文発表賞 「ナノインプリント技術を用いたリッジ型光導波路の作製」	2008

期	対象者	受賞期間	賞の名称	受賞年
2 期生	多々良 源	さきがけ研究 期間中	丸文研究交流財団 研究奨励賞 受賞業績：「ナノスケール磁性体における磁壁ダイナミックスと伝導現象の理論」	2005
			井上科学振興財団 第10回久保亮五記念賞 受賞業績：「ナノスケール磁性体における磁気ダイナミックスと電子伝導機構の理論的研究」	2006
		さきがけ研究 実施以降	第15回日本物理学会論文賞 受賞論文 "Microscopic Calculation of Spin Torques in Disordered Ferromagnets", J. Phys. Soc. Jpn., 75(11), 113706 (2006)	2010
	増渕 雄一	さきがけ研究 期間中	日本レオロジー学会奨励賞 受賞業績：「からみあい高分子のダイナミックスの多体シミュレーションに関する研究」	2006
			日本ゴム協会 第2回ブリヂストンソフトマテリアルフロンティア賞 奨励賞 受賞実績：「高分子ネットワークのシミュレーション手法の開発」	2011
		さきがけ研究 実施以降	分子シミュレーション研究会学術賞 受賞業績：「高分子液体の高速分子シミュレーション法」	2009
			日本レオロジー学会論文賞 受賞論文："Primitive Chain Network Simulations of Conformational Relaxation for Individual Molecules in the Entangled State", Nihon Reoroji Gakkaishi, 36, 181-185 (2008).	2010
	宮崎 康次	さきがけ研究 実施以降	日本熱物性学会賞 論文賞 受賞論文：「ナノ粒子を用いた p 型ビスマステルライド薄膜の熱伝導率計測」, Thermophysical properties 29, 134-136, 2008	2009
			日本機械学会 熱工学部門 講演論文表彰 "Zone folding effects of heat conduction in nano-porous silicon"	2008
			ターボ機械協会 貢献賞	2008

### 2.3.2. 社会・経済的アウトカム

表 2-6 にさきがけ研究期間中、期間後にメディアで報道された研究者のリストを示した。トピックスとなった研究成果は、さきがけ研究およびその周辺の研究とさきがけ研究後の発展研究に関するものである。その中から特に社会的に注目を浴びたと思われる 4 件について、記事を要約あるいは敷衍しておく。

青柳は遺伝子デリバリー用の担体として使用や、温度に応じて収縮・溶解する再生医療などに応用が見込まれる不織布を開発した。使用されたポリマーはポリ N イソプロピルアクリルアミドで、32℃前後を境により高温の水を加えると凝集し、逆に低温の水を加えると溶解する特殊な性質を持つ。この不織布に湯を加えて投網のように複数の iPS 細胞を内部にくるみ、筋肉組織などに成長させると、培養皿の上で作るよりも立体組織にしやすくと考えられている。これによって様々な可能性を秘める iPS 細胞について高効率かつ安全に細胞を作る方法の 1 つとして期待されている。

井上らは、2006・2009 年の科学技術振興調整費による「精密構造識別型の電気・光応答バイオセンサ」（研究代表者：井上将彦）において田中貴金属工業と共同で、薬剤を投与する前に副作用が起こるかどうかを個々の患者ごとに予測するシステムを開発した。井上は変異遺伝子を電気化学的に検出する技術、畑中教授（富山大学医学薬学研究部）は薬剤の分子が結合する部位のアミノ酸配列を光反応により解明する技術を開発しており、田中貴金属のチップ製造技術を活用してそれぞれ微細なバイオセンサーを作り、組み合わせて副作用を予測する仕組みで、副作用が起こるかどうか患者ごとに予測できれば医療行為の確度が大幅に向上する。抗がん剤として臨床試験中のゲルダナマイシンに光反応基を搭載した光応答タンパク質プローブを作成し、薬剤作用部位の SNPs 検出システムを稼働させた。

加藤らは、アルツハイマー病向け新薬候補物質を探す研究を迅速にする手法を開発した。アルツハイマー病を引き起こすといわれるアミロイド線維を試験管内で短時間に成長させる手法で、従来 50 時間かかっていたのを約 5 分に短縮した。製薬会社などと協力し治療薬の開発に利用する予定である。アルツハイマー病の治療薬候補物質を探す際には、アミロイド線維のもとになる物質に様々な化合物を与え、線維の成長を阻害するかどうかを調べるのが一般的であるが、加藤らは、アミロイド線維の成長を促す触媒となる物質を発見、5 分間の実験で候補物質に効果があるかどうかを調べられるようにした。アルツハイマー病に効果があるといわれるメラトニンなど三種類の物質で実験したところ、実際に線維の成長を抑え新薬候補物質として選び出されることを確認した。

藤本は、さきがけ研究で遺伝子操作の脱酵素化に取り組み、光応答性を有する様々なインテリジェント核酸を創出した。特に、光を使った新規な遺伝子操作技術や SNP（一塩基多型）を検出する新しい遺伝子解析技術(既存法の DNA チップの 100 倍の識別能)に対して「第七回バイオビジネスコンペ JAPAN」最優秀賞が授与された。藤本が開発した光を使って遺伝子を操作する技術は、従来の方法よりも機械化や自動化がしやすく、遺伝子解析装置の開発などにつながるとみられている。

表 2-6 メディア報道リスト

研究者名	取材題材・表題	メディア	掲載日・号
青柳隆夫	超音波総研と鹿児島大、超音波を活用、皮膚から薬剤	日経産業新聞	2005年3月24日
	超音波総研と鹿児島大、超音波を活用、皮膚から薬剤	日本経済新聞	2005年4月6日
	不織布、温度に応じ収縮・溶解、物材機構、再生医療などに応用	日経産業新聞	2010年6月25日
浅沼 浩之	研究内容紹介	日経ナノビジネス	2004年12月号
	光の特定波長で人工DNA合成【ナノテクだより】	日経産業新聞	2004年12月20日
石内 俊一	科学技術振興機構、機器を開発 — 生体分子の結合計測	日経産業新聞	2004年4月8日
板倉 明子	ひらめきの瞬間 21世紀の担い手たち (研究内容紹介)	日経サイエンス	2003年11月号
一木隆範	「日経先端技術」から — 細胞分離・培養で新システム	日経産業新聞	2003年12月8日
	微小機械 MEMS(上) (2030年への挑戦 次世代産業技術)	日経産業新聞	2008年11月18日
	微小機械 MEMS(下) (2030年への挑戦 次世代産業技術)	日経産業新聞	2008年11月19日
井上 将彦	変異遺伝子 電流で検出-富山医科薬科大、精度高く	日経産業新聞、日刊工業新聞、化学工業新聞	2005年8月9日
	富山大大学院、田中貴金属、薬の副作用予測 — 国が助成、システム開発へ連携	日本経済新聞	2006年5月25日
	富山大と田中貴金属、投与前に副作用を予測、システム開発へ	日経産業新聞	2006年5月26日
大久保達也	「日経先端技術」から — 液体中でも強く光る材料	日経産業新聞	2002年5月27日
	単相ナノチューブ、向きをそろえて合成、東大、FEDの画質安定	日経産業新聞	2003年5月19日
	ナノサイズの穴、炭素を接着、東工大が技術開発 — 生体材料、吸着剤へ応用も	日経産業新聞	2006年8月30日
	東工大など、ナノサイズのシリカ粒子、規則的な配列可能に — 研磨材に応用期待	日経産業新聞	2006年9月5日

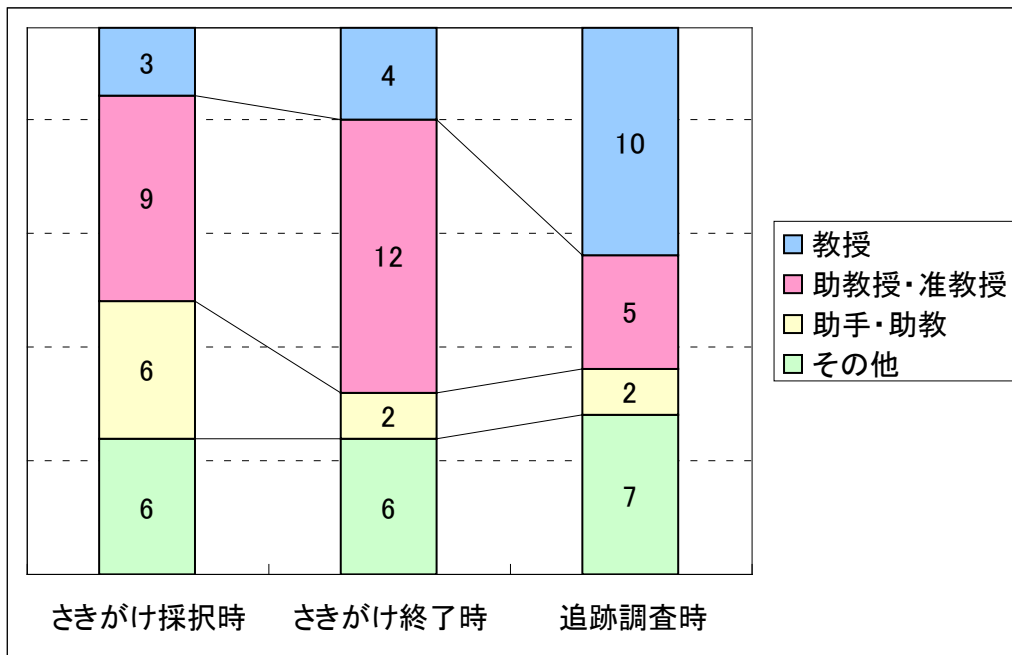
研究者名	取材題材・表題	メディア	掲載日・号
大古 善久	東大、当てた光の色を発色、新表示材料、消去も容易	日経産業新聞	2002年12月17日
	ひらめきの瞬間 21世紀の担い手たち (研究内容紹介)	日経サイエンス	2005年2月号
	銀担持多孔質膜の発色機構解明	化学工業	2005年2月28日
加藤 大	研究内容紹介	日経先端技術	2004年5月号
	「日経先端技術」から — チップ上に生体物質固定	日経産業新聞	2004年5月31日
	東大、アルツハイマー、新薬候補の選別5分に短縮	日本経済新聞	2007年6月8日
	東大のナノバイオ拠点(上) 医学と理工学が連携(未来プロジェクト動く)		2007年6月12日
	東大、たんぱく質の働き調節、ゲル状化合物を開発	日経産業新聞	2010年2月19日
竹内 俊文	研究内容紹介	日経バイオビジネス	2004年7月号
富田 知志	強磁性金属ナノコンポジット膜を用いた Left-Handed Materials の実現と応用 J	Japan Nanonet Bulletin	2004年5月号
長谷川 幸雄	金属表面の電位分布 ナノ分解能で精密測定	日刊工業新聞、日経産業新聞、化学工業新聞、科学新聞	2005年12月28日
	東大と科技振興機構、金属の電位分布、精度1ナノ以下で測定 — 次世代半導体に応用	日経産業新聞	2006年1月4日
深津 晋	ひらめきの瞬間 21世紀の担い手たち (研究内容紹介)	日経サイエンス	2003年4月号
	シリコン・ベースの半導体量子ドットと光学遷移制御	文部科学省 Japan	2004年5月 Nanonet Bulletin 創刊号
藤本 健造	5年後、10年後の日本を牽引する注目のバイオ技術 33	日経バイオビジネス	2003年6月号
	研究内容紹介	日経先端技術	2004年6月号
	光でつなぐDNA 光応答型インテリジェント核酸を用いた遺伝子操作法の開発	サイエンスチャンネル(テレビ放映)	2006年9月
	北陸先端大など、バイオ研究2件、大阪府など表彰	日本経済新聞	2007年4月21日
宮崎康次	熱電変換材料、わずかな温度差で発電、九工大など、衣服・家電に応用へ	日経産業新聞	2010年8月27日
	熱電発電、素子開発に熱く — 潜む温度差、電気生む(イノベーションの潮流)	日経産業新聞	2010年9月22日



## 2.4. 研究者の職位の推移

表 2-7 に、さきがけ研究採択時、終了時および本調査時における研究者の職位の推移を示した。助手・助教、助教授・准教授あるいは研究員職から大学教授への昇任者が 8 名など、おおむねキャリアアップを果たしていることがわかる。

表 2-7 研究者の職位の推移



## 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（1 期生）

#### 3.1.1. 体外からの刺激情報伝達によるナノデバイス機能制御（青柳 隆夫）

##### （1）研究のねらいと研究期間中の達成状況

悪性腫瘍（ガン）の低侵襲治療の重要性が高まってきている中、本研究では薬物の制御放出を行わせる治療法の開発を目指した。ヒステリシス損失によって発熱することが知られている磁性ナノ微粒子および敏感に応答する温度応答性材料を組み合わせることによって、温熱療法と化学療法を同時に実現する温度応答性ナノデバイスを構築し、外部からのリモートコントロールが可能な交流電流による誘導磁場による発熱によって局所的な温熱効果を発揮させ、その発熱を刺激(情報)として薬物の制御放出を行わせることを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① ナノ磁性微粒子表面にアミノ基を導入し、水和・脱水和を可逆的に生起する温度応答性高分子(イソプロピルアクリルアミドを基本とする共重合体)の固定化を行い、この温度応答性高分子がナノ磁性微粒子への固定化後も敏感な温度応答挙動を発現することを見出した。
- ② 誘導磁場内での温度応答性ナノ磁性微粒子の挙動を追究した結果、ナノ磁性微粒子が誘導磁場によって発熱し、その熱が微粒子表面に伝わって脱水和を引き起こし疎水化することを確認した。
- ③ 高分子の固定化の際に、縮合剤のモル比を変化させて未反応のカルボキシル基を残存させ、それとアミノ基を有するドキソルビシンを静電的な相互作用による固定化に成功した。さらに抗ガン剤を固定化した温度応答性ナノ磁性微粒子の温度変化に応答した抗ガン剤放出挙動も確認した。
- ④ 温度応答性高分子として結晶－融解現象を利用できるポリ(ε-カプロラク톤)(CL)の検討も行ったが、その転移温度が 60°C 付近と生体系での利用を考慮すると高過ぎるために、鎖長と分岐数を制御して架橋構造を導入することにより結晶性を制御し、駆動温度を体温付近に近づけることが出来た。

##### 主要論文

- 1) Kanda T., Yamamoto K., Aoyagi T., "N-isopropylacrylamide-based temperature-responsive polymer with carboxyl groups for controlled drug release", *Journal of Photopolymer Science and Technology*, 18(4), 515-518 (2005)

- 2) Uto K., Yamamoto K., Hirase S., Aoyagi T., "Temperature-responsive cross-linked poly( $\epsilon$ -caprolactone) membrane that functions near body temperature", *Journal of Controlled Release*, 110(2), 408-413 (2006)
- 3) Wakamatsu H., Yamamoto K., Nakao A., Aoyagi T., "Preparation and characterization of temperature-responsive magnetite nanoparticles conjugated with N-isopropylacrylamide-based functional copolymer", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 302(2), 327-333 (2006)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006年度 JST サテライト宮崎 実用化のための可能性試験(FS)「交流磁場誘導型カラム分離システムの開発」は、さきがけ研究における発見を実用化するために開始されたもので、磁性粒子が交流磁場中で発熱することに着目し、磁性/シリカ複合体に温度応答性高分子を固定した充填剤を用い、移動相に有機溶媒を使わずに、磁性粒子の自己発熱によって表面物性を変化させ、タンパク質などの生理活性物質へのダメージの少ない分離システムが達成可能な磁場誘導型クロマトグラフィーを開発することを目的とした<sup>1)</sup>。
- ② 2007 - 2009年：科研費 基盤研究(B)「刺激応答性コアセルベートによるキラル認識場の構築」は、光学活性なモノマーを設計・合成して重合体に供することにより、光学分割が可能なコアセルベートへと発展させ、最終的には不斉反応場を提供することにより、不斉有機合成へ応用出来る新しいコアセルベート応用概念を確立させることを目的とした。分子設計された水酸基またはカルボキシル基を有する2種類のイソプロピルアクリルアミド型モノマーを合成し、それらとイソプロピルアクリルアミドとの共重合体のコアセルベート形成を検討した結果、それぞれのコポリマーの曇点以上に加熱すると、連鎖同士が均一に混合したコアセルベート滴が形成されることを確認した。さらに、水酸基を利用して架橋反応を行い、相互侵入網目構造を有するマイクロゲルの合成に成功した。この系のキラル認識については、現在検討中である<sup>2)</sup>。
- ③ 2010 - 2012年：科研費 基盤研究(B)「インテリジェントコアセルベートによる新規バイオマテリアル創成」は上の②の研究に続くものである。先ず青柳らが設計した水酸基を有するHIPAAmモノマー及びカルボキシル基を有するCIPAAmモノマーをそれぞれNIPAAmとフリーラジカル共重合することで目的のコアセルベート形成ポリマーを合成した。別に湿式法により調製した超常磁性のナノ粒子にこのポリマーを用いてリガンド交換反応によって表面修飾し、この表面修飾粒子とコアセルベート形成ポリマーを均一に分散させ、昇温することにより複合型コアセルベートの形成に成功した。透過型電子顕微鏡では、明らかにコアセルベート滴内にナノ磁性微粒子が存在すること、また、表面修飾を当該ポリマーを用いて行わないとナノ磁性微粒子を内在させることができないなどの知見が得られた。現在この磁性微粒子含有コアセルベートの極めてユニークなナノ物性を追求している段階である<sup>3)</sup>。

- ④ 2011 - 2012 年：科研費 挑戦的萌芽研究「温度応答性界面形状記憶材料を用いた多彩なマイクロ流体操作の実現」は、研究進行中である。
- ⑤ 2010 年 6 月 25 日付の日経産業新聞によれば、青柳は遺伝子デリバリー用の担体や生医療などに応用が見込まれる不織布を開発した。使用されたポリマーはポリ N イソプロピルアクリルアミドで、32°C前後を境により高温の水を加えると凝集し、逆に低温の水を加えると溶解する特殊な性質を持つ。この不織布に湯を加えて投網のように複数の iPS 細胞を内部にくるみ、筋肉組織などに成長させると、培養皿の上で作るよりも立体組織にしやすく iPS 細胞を高効率かつ安全に細胞を作る方法としての可能性があると考えられる。また、この不織布はレアメタルの回収などに使用される可能性もあり、用途の拡大が期待されている。

#### 主要論文

- 1) Yagi H., Yamamoto K., Aoyagi T., "New liquid chromatography method combining thermo-responsive material and inductive heating via alternating magnetic field", *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 876(1), 97-102 (2008)
- 2) Maeda T., Takenouchi M., Yamamoto K., Aoyagi T., "Coil-globule transition and/or coacervation of temperature and pH dual-responsive carboxylated poly(N-isopropylacrylamide)", *Polymer Journal*, 41(3), 181-188 (2009)
- 3) Maeda T., Akasaki Y., Yamamoto K., Aoyagi T., "Stimuli-responsive coacervate induced in binary functionalized poly(N-isopropylacrylamide) aqueous system and novel method for preparing semi-IPN microgel using the coacervate", *Langmuir*, 25(16), 9510-9517 (2009)

### 3.1.2. 生体反応の光制御を目指した人工核酸デバイスの創製（浅沼 浩之）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

一つのタンパク質をコードしている遺伝子は数万から数百万という塩基数から構成されているが、その発現を実際に制御しているのは、高々数十から数百の塩基よりなるナノサイズのデバイス的な機能を持った核酸である。もしこのような天然のバイオデバイスに化学的な“改造”を施せば、人類にとってより合目的に遺伝子発現等の制御可能なシステムを作り上げることが期待できる。本研究は、核酸に光応答性分子を組み込んだ光スイッチングデバイス（=人工核酸デバイス）を構築し、遺伝子発現をはじめとする核酸の関与する生体反応の光制御を目指した。具体的には、アゾベンゼンを導入した光応答性 DNA を合成しこれを用いて 1) DNA 二重鎖の形成と解離の光制御、2) 転写反応の光スイッチング、を実現することを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① 特定波長の光照射で可逆的に構造異性化するアゾベンゼンをリンカーとして D-threoninol を用いて DNA 中に化学的に組み込んだところ、trans-体では二重鎖を安定化し cis-体では不安定化することを見出し、UV 光および可視光照射によって DNA の二重鎖形成と解離が光制御できることを明らかにした。
- ② 光応答性 DNA をセンス鎖に用いてアンチセンス鎖の放出を光照射でコントロールすることで、RNase H による RNA 切断の光制御を目指し、設計どおり trans-体（可視光照射）では RNase H 活性を抑制し、cis-体（UV 光照射）で活性を向上させることに成功した。
- ③ 光応答性 DNA エンザイムの開発を目指し、DNA エンザイムの Loop と Binding arm の境界にアゾベンゼンを導入することで高効率な光制御を実現した。この DNA エンザイムは trans 体で Native より触媒活性が向上することも明らかとなった。
- ④ プロモーターの特定の位置にアゾベンゼンを導入すると、T7-RNA ポリメラーゼによる転写反応が UV 光あるいは可視光照射のみで非常に効率よく光制御できることを見出した。
- ⑤ Green Fluorescent Protein(GFP)をコードしている遺伝子を実際に光応答性プロモーターの下流に導入し、in vitro での GFP 生産（=翻訳）の光制御を実現した。

#### 主要論文

- 1) Liu M., Asanuma H., Komiyama M., "Azobenzene-tethered T7 promoter for efficient photoregulation of transcription", *Journal of the American Chemical Society*, 128(3), 1009-1015 (2006)
- 2) Matsunaga D., Asanuma H., Komiyama M., "Photoregulation of RNA digestion by RNase H with azobenzene-tethered DNA", *Journal of the American Chemical Society*, 126(37),

11452-11453 (2004)

- 3) Kashida H., Tanaka M., Baba S., Sakamoto T., Kawai G., Asanuma H., Komiyama M., "Covalent incorporation of methyl red dyes into double-stranded DNA for their ordered clustering", *Chemistry - A European Journal*, 12(3), 777-784 (2006)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① さきがけ研究終了後、開発した光応答性 DNA が日本テクノサービス株式会社を通じて市販され、また、遺伝子欠失(SNPs)を高感度で検出する DNA プローブの開発に向けて日本碍子株式会社との共同研究を開始した。
- ② 2005 – 2007 年：科研費 基盤研究(B)「分子ナノマシンの光スイッチングを目指した人工 DNA デバイスの構築」では、i)分子ナノマシンの光スイッチングに適した光応答性 DNA(=人工 DNA デバイス)を開発し、ii)光を燃料とする新規な分子ピンセットを構築した。分子マシンの"エンジン"部分に相当する光応答性 DNA には、従来型の無置換アゾベンゼンと比較して新規に合成した効率が 3 倍高い新規なアゾベンゼン用い、これによって trans-体でより二重鎖を安定化し、cis-体で大きく不安定化する新規な光応答性 DNA が得られた。また更に精密な分子設計によって、これまでとは逆のスイッチング-trans-体で二重鎖が解離し cis-体で二重鎖を形成することにも成功した。開発した一部の光応答性 DNA を活用することで、光駆動型の分子マシン-分子ピンセットを開発した。従来の天然の DNA を使用した分子ピンセットでは、ピンセット開閉の駆動力として DNA 自身を使用するのに対し、本申請研究の光駆動型分子ピンセットは、光応答性 DNA を"エンジン"として搭載しているいわばソーラー型分子ピンセットであり、設計どおり可視光照射でピンセットを閉じ UV 光照射で開くことが出来た<sup>1)</sup>。
- ③ 2009 – 2012 年：科研費 基盤研究(A)「光応答性 DNA を活用した光駆動型分子マシンの開発」では、効率的な開閉が可能な光駆動型分子ピンセットおよび細胞への応用が可能な分子マシンの構築に向けて、一分子型(単分子型)分子マシンの構築(第二世代型分子マシン)の構築を目指した。Yurke らの構築した分子ピンセットのアームの両末端に、アゾベンゼン導入 DNA を直接装着した光開閉型分子マシンを設計・合成した。この分子マシンはいわば"光駆動型エンジン"一体型分子マシンであり、1 分子でも作動可能である。一体型分子マシンの設計は DNA 自身を燃料として使用する従来型の分子マシンでは不可能であり、浅沼らが開発した光応答性 DNA を用いることで初めて可能になった<sup>2)</sup>。
- ④ 2006 – 2007 年：科研費 萌芽研究「新規人工核酸"グライコ核酸"の創製」では、ペプチド核酸に糖鎖を導入したグライコ核酸を設計・創製し、i)糖鎖導入で従来の PNA に両親媒性を付与することで 20mer 以上の長鎖 DNA に対する二重鎖形成能を飛躍的に高め、ii)糖鎖の持つ親水性を活用して疎水性の高いインターカレーターを導入を可能にすることを目標とした。研究の結果、PNA 中にマンノースユニット

を1つ導入したグライコ核酸の ConA 認識能力は単糖と同程度であったが、二つ導入した系では糖のクラスター効果に由来する高い認識力が認められた。このように、任意の場所に任意の数の糖モノマーを導入できるこの研究のグライコ核酸の特徴を活かすことで、高いタンパク質認識能を付与できることも明らかとなった<sup>3)</sup>。

- ⑤ 2009 – 2010 年 : JST シーズ発掘試験 B(発展型)「可視光制御可能な光スイッチング DNA エンザイムの開発」では、二重鎖の形成と解離を光照射のみで制御できれば、生体反応の光制御が期待できることから、本さきがけ研究やその後の研究で開発されたアゾベンゼンを DNA に導入した光応答性 DNA の二重鎖の形成と解離の完全な光制御の技術を更に発展させ、光応答性 DNA を組み込んだ DNA エンザイムを設計し、*in vitro* での RNA 切断の高効率光制御の実現を目的とした。さらに近紫外-可視領域の光に応答する光応答性 DNA を開発し、細胞損傷の少ない可視光での光スイッチングが可能な DNA エンザイムの設計を目指している。

#### 主要論文

- 1) Liang X., Nishioka H., Takenaka N., Asanuma H., "A DNA nanomachine powered by light irradiation", *ChemBioChem*, 9(5), 702-705 (2008)
- 2) Tanaka F., Mochizuki T., Liang X., Asanuma H., Tanaka S., Suzuki K., Kitamura S.-I., Nishikawa A., Ui-Tei K., Hagiya M., "Robust and photocontrollable DNA capsules using azobenzenes", *Nano Letters*, 10(9), 3560-3565 (2010)
- 3) Zhou M., Liang X., Mochizuki T., Asanuma H. "A light-driven DNA nanomachine for the efficient photoswitching of RNA digestion", *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 2167.(2010)

### 3.1.3. マイクロ・ナノマシニングを用いた水晶振動子型分子認識チップの創製(安部 隆)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

水晶は結晶内部の摩擦によるエネルギー損失が低く、優れた機械振動特性を持ち、特に空気、液体とのダンピングによる振動損失が低い厚みすべり振動モードを持つ AT-カット水晶は、原理的には原子の吸着も検出することができるほど高感度である。本研究は、この水晶にマイクロ・ナノマシニング技術で微細加工を加え、水晶の持つ優れた機械振動特性を限界まで引き出した高性能な振動子を製作評価することを目的とした。さらに、この振動子を配列させたセンサアレイを試作し、温度補償、非特異的吸着評価、ケモメトリック分析等の新たな機能を持つ水晶振動子ベースの計測システムを実現することを目指した。研究結果を以下に示す。

- ① 従来の水晶微細加工技術は主に機械研磨と湿式加工技術で行なわれてきたが、本研究では乾式加工（深掘反応性イオンエッチング）の半導体マイクロマシニングを用いた水晶振動子製作の方法論と実際に製作する技術を確立し、得られた振動子の性能が優れていることを実証した。
- ② 得られた振動子を用いたセンサアレイはほぼ完全に環境ドリフトを除去し、従来の QCM ではほぼ不可能な温度や光などのアクティブな環境操作下で計測に利用できる可能性を示した。また、振動子の安定も優れており、環境制御なしで4日間に 2 Hz 以下の周波数変動しかみられず、長期にわたるサブ原子層レベルの質量変化を記録できることが実証された。
- ③ 実際の物性測定への応用を、試料用振動子の表面にアルキルチオール自己組織化単分子膜を修飾し紫外光を照射して光酸化反応を“その場”測定することで行い、測定の結果、予想される光酸化に伴う質量増加による周波数低下を観察し、その変化が多段であることを見出した。外乱下で長期間に渡る反応をサブ原子層レベルでその場測定できる手段がなかったためにこれまでこのような測定例はなかった。
- ④ 以上のように外乱下で原子層レベルの感度を維持したまま感応膜間の親和力の差を測定する分子認識チップ開発に成功し、基礎研究における先端計測機器としての潜在力を示した。

#### 主要論文

- 1) Li L., Abe T., Esashi M., "Smooth surface glass etching by deep reactive ion etching with SF<sub>6</sub> and Xe gases", *Journal of Vacuum Science and Technology B: Microelectronics and Nanometer Structures*, 21(6), 2545-2549 (2003)
- 2) Li L., Esashi M., Abe T., "A miniaturized biconvex quartz-crystal microbalance with large-radius spherical thickness distribution", *Applied Physics Letters*, 85(13), 2652-2654 (2004)



- 3) Li L., Abe T., Esashi M., "Fabrication of miniaturized bi-convex quartz crystal microbalance using reactive ion etching and melting photoresist", *Sensors and Actuators, A: Physical*, 114( 2-3), 496-500 (2004)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006 – 2008 年：科研費 若手(A)「アクティブ環境操作下における原子層レベル表面反応の実時間計測技術」の研究において、半導体製造技術の応用により水晶センサの質量検出限界を向上させるとともに、周辺環境の変動を意図的に与えた場合においても原子層レベルの質量変化をリアルタイムで計測できる技術を開発した。本技術を用いて、光触媒反応などの代表的な表面反応の測定を行ない、原子層の 1/10 以下の重さの変化を長期間にわたり実時間計測ができることを実証した<sup>1)</sup>。本研究は、理化学計測機器への利用のみならず電子鼻（電子的におい感知する装置）などへの産業応用にも道を拓く研究である。
- ② 2006 – 2009 年：NEDO 産業技術研究助成事業（若手研究 Grant）「外乱下においてサブ原子層レベルの感度を有する次世代 QCM の開発」では、i)鏡面加工@0.3  $\mu\text{m}/\text{min}$  加工と選択比の動的制御機構（表面粗さ 4nm 以下）を特徴とする水晶振動子製造のためのドライエッチング装置を開発した。これは凸面加工を高速でウェハーレベルで加工することを可能とし、鏡面でないウェハーにも対応し、小型化と Q 値の大幅な改善を実現したもので、水晶振動子の小型化に必須のベベル加工水晶振動子の大量生産技術への道を開いた。ii) QCM アレイにより環境の影響の補正や水溶液中での電気的な干渉の低減を可能とし、配線、流路への実装とスピコートが容易な片面励起式のユーザーフレンドリーな新型 QCM アレイセンサーを開発した。水溶液中で多チャンネルを駆動が可能であり、湿度の影響を受けないロバスト性の高い電子鼻への応用が考えられる<sup>2)</sup>。iii)色素分子以外の有機分子の分解をリアルタイムで測定が可能な光触媒評価技術を開発した。紫外線照射下での測定可能な質量変化は 60pg 以下で、強い紫外線照射下における光触媒反応を色素を使わずにリアルタイムで長期間モニターできる特徴がある<sup>3)</sup>。

これらの技術開発は、環境変動下における表面科学反応をリアルタイムで計測できる計測技術を提供するものとして大きな進展である。また、富山県新世紀産業機構の新品・新事業創出公募事業(2010 年)を通じ、富山県工業技術センター、立山アルミ株式会社と本技術開発に付随して開発された「卓上型プラズマエッチング装置」が製品化され、研究機関に販売されるなどの成果もあげている。

## 主要論文

- 1) Abe T., Li X., "Dual-channel quartz-crystal microbalance for sensing under UV radiation", *IEEE Sensors Journal*, 7, 321-322 (2007)

- 2) Abe T., Kato H., “Design and evaluation of an antiparallel coupled resonator for chemical sensor applications”, *Analytical Chemistry*, 79, 6804-6806 (2007)
- 3) Abe T., Kato H., “Real-time measurement of photocatalytic reactions using a monolithic QCM array”, *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 19, 94019 (2009)

### 3.1.4. 走査型相互作用分光顕微鏡の開発とナノ構造創製への応用（新井 豊子）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

さきがけ研究以前に、原子スケールの分解能をもった超高真空非接触原子間力顕微鏡（nc-AFM）を独自に開発し、探針-試料間に特定の電圧を印加して表面を走査すると、探針が試料表面の特定な原子上に来たときに強い引力がはたらくことを見出していた。これにヒントを得て、探針先端原子と試料表面原子の化学結合を印加電圧で評価、あるいは制御する可能性を探るべく、本研究ではまず化学結合に関わる準位を表面局在相互作用分光法により解析できることを実証し、次いで nc-AFM を基に表面局在相互作用分光法の機能を併せ持つ走査型相互作用分光顕微鏡を開発し、個々の原子・分子を識別、化学結合を制御して、ナノ構造を創製する新しいボトムアップ型ナノテクノロジー基盤技術の創成を目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① 化学結合に関わる表面準位を測定できる力学的電子分光法：電子印可非接触原子間力分光法（nc-AFS）を開発し、個々の原子間の相互作用（化学結合力）の観測に成功、外部から電圧を操作することで物体間の化学結合力をコントロールできることを初めて実証した。
- ② 本研究期間に、室温動作超高真空走査型相互作用分光顕微鏡が完成し、それを用いて表面局在相互作用分光スペクトル（電圧印加非接触原子間力分光スペクトル）の取得に成功した。さらなる高精度な解析、および、原子・分子の操作・組み立てを目指して、極低温超高真空環境で動作する走査型相互作用分光顕微鏡の開発を進めている。

本研究で開発された nc-AFS は、原子・分子スケールの空間分解能を持つ新しい分光法として、表面物性科学研究に大きく貢献するものと期待されている。2004 年度には、ナノプローブテクノロジー賞（日本学術振興会主催）が授与された。

#### 主要論文

- 1) Arai T., Tomitori M., "Observation of electronic states on Si(111)-(7 × 7) through short-range attractive force with noncontact atomic force spectroscopy", *Physical Review Letters*, 93(25), No. 256101 (2004)
- 2) Arai T., Tomitori M., "A Si nanopillar grown on a Si tip by atomic force microscopy in ultrahigh vacuum for a high-quality scanning probe", *Applied Physics Letters*, 86(7), 1-3 (2005)
- 3) Arai T., Gritschneider S., Troger L., Reichling M., "Carbon tips as sensitive detectors for nanoscale surface and sub-surface charge", *Nanotechnology*, 15(9), 1302-1306 (2004)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2005 – 2007 年：科研費 基盤研究(B)「共鳴的相互作用を利用した 1 分子の力学・電子物性計測」では、固体表面上に形成された電子・光デバイスとして機能をもつ単一分子の構造とその結合状態・電子状態を原子スケールで解析することを目的とし、超高真空走査型相互作用分光顕微鏡の高感度化と共に、超高真空極低温環境で動作する走査型相互作用分光顕微鏡を開発した。また、従来のカンチレバーに代わる高感度力センサーの開発に向けて、市販のチューニングフォーク型と長辺振動型水晶振動子センサーを試験した<sup>1)</sup>。
- ② 2006 – 2008 年：JST/SORST 「走査型相互作用分光顕微鏡による表面単一分子の力学・電子物性計測」は、①の研究の発展的研究で、非接触原子間力顕微鏡(nc-AFM)をベースに開発した表面局在相互作用分光法(nc-AFS)を固体表面上に担持された単一分子系へ応用し、固体表面と分子の結合状態および電子状態の知見を得、分子エレクトロニクスに貢献することを目的とした。nc-AFS の測定精度を左右する探針の構造評価をするための極低温で可動する装置を開発し、探針と界面との相互作用力、電流、印加電圧特性を同時測定することを可能とした。また、探針を加振させ、試料との相互作用によって変化するカンチレバーの共振周波数の変化を検出する nc-AFS の検出感度を高める水晶振動子による力センサーの開発、ハイブリッドなナノ構造である Ge クラスターを先端に持つ先鋭化した解像度の高い Si 探針の開発、などの成果を上げた<sup>2)</sup>。
- ③ 2008 – 2011 年：科研費 基盤研究(B)「探針-試料間電圧印加チューニングによる結合形成過程の原子分解能・顕微分光解析」では、走査型プローブ顕微鏡(SPM)を基に独自開発した Bias nc-AFM/S 法を発展させ、探針と試料を極接近させたときに試料表面上の特異的原子・分子と探針先端原子との間で進行する結合形成の過程・電子状態の変化を明らかにする目的の研究を行っている<sup>2)</sup>。

さきがけ研究の成果をベースに、固体表面に展開された有機単一分子と深針先端原子または修飾した分子間の結合・電子物性などを原子・分子スケールで解析し、新しい化学結合論の確立を目指している。

#### 主要論文

- 1) Arai T., Tomitori M., "Electric conductance through chemical bonding states being formed between a Si tip and a Si (111) - (7×7) surface by bias-voltage noncontact atomic force spectroscopy", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 73(7), No. 73307 (2006)
- 2) Nishimura T., Itabashi A., Sasahara A., Murata H., Arai T., Tomitori M., "Adsorption state of 4,4'-diamino-p-terphenyl through an amino group bound to Si(111)-7 × 7 surface examined by X-ray photoelectron spectroscopy and scanning tunneling microscopy", *Journal of Physical Chemistry C*, 114(25), 11109-11114 (2010)
- 3) Arai T., Gritschneider S., Troger L., Reichling M., "Atomic resolution force microscopy

imaging on a strongly ionic surface with differently functionalized tips", *Journal of Vacuum Science and Technology B: Microelectronics and Nanometer Structures*, 28(6), 1279-1283 (2010)

### 3.1.5. 超臨界流体ジェット法の開発による分子認識メカニズムの解明（石内 俊一）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

生体分子が分子レベルでどのような構造をとり、また機能発現においてどのような構造変化あるいは化学反応を起こしているかという情報を得るための分析手段が欠如している。従来の超音速ジェット・レーザー分光法の問題点は、気体分子あるいは容易に気化できる分子にしか適用できないことである。そこで本研究では、不揮発性試料を超臨界流体に溶解し、その溶液をそのまま真空中にジェット噴射することによって、不揮発性試料の超音速ジェットを非加熱で得るという超臨界流体ジェット法を提案し、これを実現するための装置を開発した。ナノテク分子あるいは生体分子の新たな分光学的研究手段を開拓することを目的とした。またその応用として、分子認識メカニズム解明、特に神経伝達物質の気相レーザー分光研究を行った。研究結果を以下に示す。

- ① さきがけ研究で開発した装置は超臨界抽出部、超臨界ジェット発生部及び質量分析部からなる。超臨界発生装置以外はすべて装置を自作で、パルスジェットを使った超臨界流体ジェット法の原理検証および最適化を行った。また、超臨界流体ジェット法におけるジェット冷却過程がこれまでの超音速ジェット法とは異なった様相を呈していることを明らかにした。
- ② 純粋な CO<sub>2</sub>だと抽出力が小さいので、より高濃度の超臨界抽出を行うために超臨界 CO<sub>2</sub>にエントレーナーとして微量のメタノールを添加した結果、イオン化効率の紫外レーザー波長依存性（REMPI スペクトル）の S/N が大きく改善し、またエントレーナーがジェット冷却効果に影響を及ぼさないことも確認した。
- ③ 連続ジェット法を用いて神経伝達物質の1つであるカプサイシンのスペクトル測定を行い、親マスのピークが明瞭に観測されることを確認した。

本研究によって、超臨界流体ジェット法が新しい分析方法として重要であることが示され、また、新しい分析技術の確立を目的とした別のプロジェクトへの土台が形成された。

#### 主要論文

- 1) Ishiuchi S.-I., Fujii M., "Development of a supercritical fluid jet technique for supersonic jet laser spectroscopy of nonvolatile and pyrolytic molecules", *Chemistry Letters*, 35(9), 1044-1045 (2006)
- 2) Hayashi S.-I., Suzuki T., Ishiuchi S.-I., Fujii M., "Development of real time monitoring apparatus based on jet-REMPI technique for the determination of hazardous organic compounds", *Tetsu-To-Hagane/Journal of the Iron and Steel Institute of Japan*, 92(4), 262-267 (2006)
- 3) Saeki M., Ishiuchi S.-I., Sakai M., Fujii M., "Structure of the jet-cooled 1-naphthol dimer studied by IR dip spectroscopy: Cooperation between the  $\pi$ - $\pi$  interaction and the hydrogen

bonding", *Journal of Physical Chemistry A*, 111(6), 1001-1005 (2007)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下の研究が行われている。

- ① 2006 - 2009 年 : NEDO 産業技術研究助成事業 (若手研究 Grant) 「超臨界流体ジェット用高圧高速開閉パルスバルブの開発と不揮発性・熱分解性試料の質量分析及びレーザー分光への応用」では、超臨界ジェット発生のための高圧高速開閉パルスバルブ、及びこれを用いた質量分析計を開発し、従来技術では計測困難な生体高分子やナノテク分子も分光・分析可能な新規質量分析装置としてのプロトタイプ化と、この装置を様々な生体関連分子の気相レーザー分光測定に適用することを目指した。超臨界流体ジェット法は不揮発性・熱分解性試料を超臨界流体に溶解し、そのまま真空中にジェット噴射することによって、これらの試料を高温に加熱せずに非破壊的に気化する方法で、生体関連分子などのような不揮発性・熱分解性分子の真空導入法として用いられているレーザー蒸発法やエレクトロスプレー法に代わる方法であり、従来困難であったこれらの分子のジェット分光を可能にすると期待される。超臨界流体ジェット法を実現する上で問題になるのが、如何にして高圧 (数 10 MPa) の超臨界流体を高真空中 ( $10^{-5}$  Pa) に導入するかという点である。通常の超音速ジェットと同様に、パルスバルブを用いて断続的に真空中に噴射するパルスジェット法を用いれば、全ガス流入量を最小限に抑える事ができ、排気系に対する負荷を軽減できる。そこで、本研究者らは 30 MPa 程度でも高速に動作するパルスバルブを独自に開発。さらに、このパルスバルブで発生させた超臨界流体ジェットをレーザーイオン化し、生成したイオンを質量分析・検出するための専用の質量分析計も開発した<sup>1), 2)</sup>。
- ② 2007- 2011 年 : 特定領域研究「分子クラスターから細胞に至る分子認識系の光励起ダイナミクスと素過程解明」(研究代表者: 藤井正明)では、生体内における分子認識系の機能部位を新規気化法を用いて気相中に取り出し、種々のレーザー分光法を適用することにより、選択的水素結合錯合体形成・解離過程における構造変化や、さらには、光励起に伴う化学反応、構造変化、緩和過程を明らかにすることを目的とし、新規気化法としてレーザー蒸発法の開発を試みるとともに、新規気化法を組み込むことが可能な超音速ジェットチャンバーおよび質量分析器の設計・試作を行った。レーザー蒸発法では、グラフィートマトリックス法を用いて  $1\mu\text{m}$  光によるレーザー蒸発装置を試作し、生体関連分子であるドーパの気化に成功し、レーザー照射に伴う試料の分解を極力抑えたスペクトルの測定を可能とした。また、新規気化法(レーザー蒸発法及び液体噴霧法)を組み込むことが可能な、超音速ジェットチャンバーと高感度イオン捕集電極を有する質量分析器の設計・試作を行った<sup>3)</sup>

<受賞> 「反応追跡のためのレーザー多重共鳴分光法の開発と新規クラスター内反応の研究」の研究業績に対して、平成 20 年度の日本化学会進歩賞を受賞している。

### 主要論文

- 1) Ishiuchi S.-I., Asakawa T., Mitsuda H., Miyazaki M., Chakraborty S., Fujii M., "Gas-phase spectroscopy of synephrine by laser desorption supersonic jet technique", *Journal of Physical Chemistry A*, 115(37), 10363-10369 (2011)
- 2) Ishiuchi S.-I., Mitsuda H., Asakawa T., Miyazaki M., Fujii M., "Conformational reduction of DOPA in the gas phase studied by laser desorption supersonic jet laser spectroscopy", *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(17), 7812-7820 (2011)
- 3) Makara K., Misawa K., Miyazaki M., Mitsuda H., Ishiuehi S.-I., Fujii M., "Vibrational signature of the conformers in tyramine studied by IR dip and dispersed fluorescence spectroscopies", *Journal of Physical Chemistry A*, 112(51), 13463-13469 (2008)



### 3.1.6. 自己集合膜を利用したストレスの制御とパターニング (板倉 明子)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

ストレスは物質の歪みや破壊に繋がる一方で、ストレスが存在する場所だけで反応性が高まる、あるいはポテンシャルが変化するなどの利用の可能性を秘めている。本研究は自己集合膜が作るストレスがイオンや紫外線照射で大きく変わることを利用し、ストレスを制御、配置した表面を作り、反応制御のパターニングを行うことを目的とした。具体的には、(i)ストレスを定量的に供給でき、かつ配置ができるような材料の探索、(ii)その材料を使って反応基板表面にストレスを配置、(iii)基板表面にストレス起因の反応パターンを作る、の3段階の研究を行った。それぞれの研究成果を以下に示す。

- ① 金上のアルカンチオール膜、金上のプラズマ重合アリルアミン(PPAA)膜、電子応答のレジスト膜、ポリアレクトロライト膜について研究を行った結果、金上およびシリコン上のPPAA膜がもっとも有効であった。
- ② シリコン薄板の裏面にPPAA膜を成膜し、それに紫外線やイオンを部分照射しそのストレスにより薄板をゆがませ、生じたストレスの二次元分布を、光てこシステム、顕微ラマン分光、インターフェロメーターなどで測定し、ストレス配置を確認した。
- ③ シリコン基板へイオン照射を行い、ブリストアの形状を利用したストレスパターニングを行った。Hイオンでシリコン上に作製したブリストアに関しては、最表面が結晶性を保っているため、ストレスがかかっていると考えられる。

#### 主要論文

- 1) Igarashi S., Itakura A.N., Toda M., Kitajima M., Chu L., Chifen A.N., Forch R., Berger R., "Swelling signals of polymer films measured by a combination of micromechanical cantilever sensor and surface plasmon resonance spectroscopy", *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 117(1), 43-49 (2006)
- 2) Itakura A.N., Shimoda M., Kitajima M., "Surface stress relaxation in SiO<sub>2</sub> films by plasma nitridation and nitrogen distribution in the film", *Applied Surface Science*, 216(1-4 SPEC.), 41-45 (2003)
- 3) Igarashi S., Itakura A.N., Kitajima M., Chifen A.N., Forch R., Berger R., "Surface stress control using ultraviolet light irradiation of plasma-polymerized thin films", *Applied Physics Letters*, 88(14), No. 143119 (2006)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究者は、さきがけ研究終了後も引き続き(独)物質・材料研究機構の先端的共通技術部門 表界面構造・物性ユニット 表面物理グループのグループリーダーとして研究を行っている<sup>1)</sup> 2)。そのうち、さきがけ研究の成果を利用した研究としては、以下が挙げられる。

- ① 空港や駅などでの爆発物や麻薬の検知に、ダイナミックレンジが広く安価なセンサーを開発することによって、寿命の短い生物センサーを置き換えることを目的としたものがある。長さ 0.5mm、幅 50 ミクロン、厚み 1 ミクロンのシリコン製のマイクロカンチレバーの表面に、麻薬や爆発物の発するガスと反応する膜をつけ、吸着や反応をさせることによって、膜の体積変化を促し、ガス検知を行うことが可能である。試行として、アリアルアミン膜を使った湿度センサーを作り、高い応答性と分解能を得ることに成功している。
- ② センサーとしてカンチレバーを正確かつ、高感度に働かせるためには、膜と気体との反応性を高くすると同時に、薄膜の硬さをコントロールして、カンチレバーの歪みが最大になるように調整しなければならないが、紫外線を照射することで、薄膜内の分子の結合を強化し、ガス検出の高感度化に成功した。さらにその一環で、薄膜の実効的なヤング率を測定する方法を確立した。
- ③ また、これまでに現存する湿度計よりも応答の速い湿度センサーを完成している。

今後の実現化の目標として、医学系との協力・融合によるバイオセンサー、空港や駅での、爆発物センサー、ハウスダストやシックハウス物質の安価な検出センサーなどの開発が挙げられている。

#### 主要論文

- 1) Toda M., Itakura A.N., Igarashi S., Buscher K., Gutmann J.S., Graf K., Berger R., "Surface stress, thickness, and mass of the first few layers of polyelectrolyte", *Langmuir*, 24(7), 3191-3198 (2008)
- 2) Narushima T., Kitajima M., Itakura A.N., Kurokawa A., Ichimura S., Miki K., "Etching-enhanced surface stress relaxation during initial ozone oxidation", *Surface Science*, 601(5), 1384-1388 (2007)

### 3.1.7. 微細加工によるナノバイオ情報解析デバイス創製（一木 隆範）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、半導体産業で培われた 10nm から 100  $\mu\text{m}$  にわたる高精度微細加工技術を応用して作製されるバイオチップ（マイクロエレクトロニクス、マイクロマグネティクスなどとマイクロ流体デバイス、マイクロアレイチップの複合集積デバイス）を中核とし、光学顕微鏡、走査型プローブ顕微鏡等を利用した顕微画像計測技術を組み合わせることで個々の細胞の直接的な操作・分析を可能にする、これまでにない新しい細胞分析システムと分析手法の開発を目標とし、将来のバイオ基礎研究、医療、創薬産業において有用な単一細胞レベルでの生命活動を精密に計測するための、新規なプラットフォームの構築に繋げることを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① シリカガラス製のマイクロ流体デバイスに微小電極を集積化し、交流電界を利用した誘電泳動方式ならびに直流電界を利用した電気泳動方式により複数の流路への細胞の振り分けを可能にするセルソーティングチップを開発。この技術を用いた細胞小器官分取デバイス作製プロセスを提案した。
- ② 微細パターン化したパーマロイ薄膜をマイクロ流体デバイス上に集積化した磁気ビーズ操作デバイスを開発・試作し、ビオチンで表面修飾した磁気ビーズをモデル系として、生体分子の特異的アフィニティを利用した生体物質の検出、収集デバイスの実証動作を行った。また、マイクロリアクターに磁性薄膜を付与する技術により、膨大量の磁気ビーズをセルフアSEMBルで配置するマイクロリアクターアレイチップ技術も開発した。
- ③ マイクロファブリケーション技術で形成される微細構造体による細胞の直接的計測、操作（細胞内外への物質抽出、注入、細胞内あるいは細胞膜の電位計測など）の概念を実装化するために、自己支持型シリカ製マイクロニードルのマイクロ流体デバイスへの集積化、ならびにシリカ製プレーナー型マイクロピペットデバイスを開発した。これらのデバイスは、必要に応じて更なる微細化や電極数、形状等のデザインが可能であり、今後、電気生理研究における細胞局所性向上や多点計測等への進歩が期待できる。
- ④ チップ上で培養した細胞を瞬時に凍結させることにより、細胞膜の流動性および内部の生体分子の分布を固定させ、細胞の発現状態を保持したまま微視的計測ができる原子間力顕微鏡を開発し、観察用試料作製技術の検討まで進めたが、細胞の凍結観察までには至っていない。

#### 主要論文

- 1) Ichiki T., Taura R., Horiike Y., "Localized and ultrahigh-rate etching of silicon wafers using atmospheric-pressure microplasma jets", *Journal of Applied Physics*, 95(1), 35-39 (2004)

- 2) Takahashi K., Hattori A., Suzuki I., Ichiki T., Yasuda K., “Non-destructive On-chip Cell Sorting System with Real-time Microscopic Image Processing”, *Journal of Nanobiotechnology*, 2, 5 - 12 (2004)
- 3) Omasu F., Nakano Y., Ichiki T., "Measurement of the electrophoretic mobility of sheep erythrocytes using microcapillary chips", *Electrophoresis*, 26(6), 1163-1167 (2005)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 本研究とほぼ並行して行われた 2003 – 2007 年：科研費 特定領域研究「マイクロプラズマのマイクロマシン、バイオマイクシステムへの応用」では、携帯可能なチップ型プラズマ源を開発し、その高性能化ならびに当該プラズマ源の水溶液分析への適用の可能性を研究した。大気圧マイクロプラズマジェットを用いたシリコン高速エッチングにより革新的な局所高速プロセスの可能性を明示し、チップ方式の大気圧マイクロプラズマジェット源を搭載した走査型マイクロプラズマジェットプロセス装置を開発。また、走査型ラジカルジェット装置を開発してポリマー表面の親水化処理を行い、細胞のパターン化培養技術に応用するなどの成果を得ている<sup>1)2)</sup>。
- ② 2007 年：JST 産学連携・技術移転事業 良いシーズをつなぐ知の連携システム「つなぐしくみ」「大気圧 ICP 用プラズマジェットを用いた自動イグニッション装置の開発」では、半導体製造プロセスにおけるレジスト除去を行う大気圧 ICP 装置の、タングステンを使った手動の初期点火に代わるプラズマ自動発火装置に、小型プラズマジェットを用いる方式の実用化を行った<sup>3)</sup>。申請時には既に小型プラズマジェットの試作を行っていたが、大気圧 ICP 装置に小型プラズマジェットを組込んだ試作機を作成し、その結果、大気圧 ICP 装置が安定に動作することが確認でき、その結果リバーベル社との特許ライセンス契約が実現。現在、メーカーとの共同開発が開始されている。
- ③ 本さきがけ研究は引き続き 2008 – 2013 年：CREST「ナノ科学を基盤とした革新的製造技術の創成」研究領域における研究課題「ナノバイオチップ技術を利用する高速酵素分子進化システム創製」へと発展した。このプロジェクトは、高速分子進化工学のパラダイムと技術にナノバイオチップ、1 分子計測技術を融合することにより、酵素反応などの複雑な生化学反応における生体分子機能を効率良く大量にスクリーニングし、進化させることが可能な世界初のシステムの実現を目指している。変異 cDNA ライブラリを大規模マイクロアレイチップとして実装する技術、マイクロインタリオプリンティング法と無細胞合成系を利用した cDNA マイクロアレイチップからタンパク質マイクロアレイへの変換技術を構築した。また、量産可能な 1 分子イメージング用ナノ開口チップの開発、チップ上分子の選択的回収技術の開発や、緑色蛍光タンパク質を用いて高速分子進化システムの技術的有用性を確認するモデル実証実験を行っている。これらの研究は従来困難であった有用酵素の合目的進化を可能にする 汎用性の高い実用化技術の実現を目的とし、医薬品、洗剤、食

品加工、研究開発用試薬、臨床分析、さらにはバイオエネルギー、バイオセンサーなど 広範なバイオ応用分野への貢献が期待される。

- ④ 2010 - 2012 年 : 科研費 基盤研究(C)「生きたマウス脳 of 長期精密計測を目指したマイクロインターフェイスデバイス開発」では、2PLMS を軸とする *in vivo* 脳研究の技術的制限の大幅な拡張を可能にする、動物個体への埋め込み型インターフェイスデバイスを開発し、世界初の「*in vivo* マウス脳神経細胞の長期精密計測」の実現を目指している。すでに、ポリマー(エラストマー、ゲルなど)やガラス材料を微細加工して作製するマイクロ流体デバイス技術によりマイクロ流路(幅:~100  $\mu$  m)を集積化し、脳内への試薬投与を良好に制御可能な埋め込み型光学計測用デバイス( $\phi$ =2.7mm,t=300  $\mu$  m)を開発した。
- ⑤ 2009 - 2013 年 : 最先端研究開発支援プログラム「ナノバイオテクノロジーが先導する診断・治療イノベーション」では、共同提案者としてナノバイオチップ技術に基づくがんの早期診断デバイスの開発を進めている。がんの早期診断の標的分子として、細胞から分泌される小胞に包まれて血液などの体液中で安定に存在するマイクロ RNA が注目されているが、本研究者らは非侵襲的がんマーカーとしてのマイクロ RNA スクリーニングを迅速・低侵襲ながん検査法として確立させることを目指し、手間と時間のかかる微量の血液等体液からのマイクロ RNA の精製、増幅、解析までを一手に行うナノ診断デバイスを開発し、その実用化の基盤となるデバイス技術体系の構築を行っている。

<受賞>日本学術振興会第 153 委員会プラズマ材料科学賞 第 10 回奨励部門賞を受賞。

#### 主要論文

- 1) Ichiki T., Koidesawa T., Horiike Y., "An atmospheric-pressure microplasma jet source for the optical emission spectroscopic analysis of liquid sample", *Plasma Sources Science and Technology*, 12(4), S16-S20 (2003)
- 2) Tan H.M.L., Fukuda H., Akagi T., Ichiki T., "Surface modification of poly(dimethylsiloxane) for controlling biological cells' adhesion using a scanning radical microjet", *Thin Solid Films*, 515(12), 5172-5178 (2007)
- 3) Tajima S., Matsumori M., Nakatsuka S., Tsuchiya S., Ichiki T. "Optical and electrical characterization of pulse-modulated argon atmospheric-pressure inductively coupled microplasma jets", *Journal of Applied Physics*, 108, 83302 (2010).

### 3.1.8. バイオナノポアを用いた1分子センサーの開発（井出 徹）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

医薬品開発、遺伝子診断など多くの分野において、高感度でコンパクトなセンサーの開発が強く望まれている。本研究は、井出らがすでに開発したチャンネルタンパク分子1分子のイメージング・操作技術を応用して、多分子からの情報を加算、平均化して用いる従来型のセンサーとは全く異なる新しい原理に基づき、チャンネルタンパク1分子の構造揺らぎを電気・光学的に捉え、揺らぎの変化を解析することによりセンシングを行う、極めて感度の高い微小なセンサーを作成することを目的とした。また、生体膜上で起こる信号伝達を人工膜上に再構成し、このセンサーを用いて1分子レベルで観測することを試みた。研究結果を以下に示す。

- ① チャンネルタンパク1分子計測装置の小型化、高効率化については、数千分の一のサイズダウン、数百分の一の迅速化に成功し、測定の自動化への道も開かれた。
- ② 開発したセンサーを応用し、細胞内で起こる信号伝達を1分子レベルで観測することを試みた。気管平滑筋BKチャンネル（Ca依存性Kチャンネル）を蛍光標識し、人工膜に再構成することによって、機能しているチャンネル分子の1分子光学計測に世界で初めて成功した。
- ③ チャンネル分子-阻害剤相互作用の1分子可視化に不可欠のチャンネルの拡散抑制を行えるチャンネルタンパクの膜内固定（拡散阻害）法を開発した（ポリエチレングリコールによってチャンネルをガラス表面に固定する方法、及び膜結合タンパクアネキシン5により脂質の流動を止める方法）。これによってチャンネルタンパクと薬剤との相互作用（リアノジン受容体とリアノジンの結合解離）の検出に世界で初めて成功した。

#### 主要論文

- 1) Ide T., Ichikawa T., "A novel method for artificial lipid-bilayer formation", *Biosensors and Bioelectronics*, 21(4), 672-677 (2005)
- 2) Matsumori N., Eiraku N., Matsuoka S., Oishi T., Murata M., Aoki T., Ide T., "An amphotericin B-ergosterol covalent conjugate with powerful membrane permeabilizing activity", *Chemistry and Biology*, 11(5), 673-679 (2004)
- 3) Ichikawa T., Aoki T., Takeuchi Y., Yanagida T., Ide T., "Immobilizing single lipid and channel molecules in artificial lipid bilayers with annexin A5", *Langmuir*, 22(14), 6302-6307 (2006)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2009 – 2010年：科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)「1分子計測法によるチャンネルタンパクの構造揺らぎ・機能揺らぎ関連の研究」は、チャンネルタンパクの構造ゆらぎと機能の関係を見出すことを目的とした研究である。チャンネルタンパクは

生体膜を貫通するタンパクで、その中心にイオンを透過させる細孔を持つが、特定の刺激に応じて細孔を開閉させることにより膜の透過性を制御していることから、単一チャンネル電流計測技術と蛍光標識による1分子イメージング法を組み合わせれば、分子内運動による機能変化を従来法に較べてより直接的に示すことが出来るものと期待される。細菌のKチャンネル(KcsA)のCys置換変異体を数種類作成し蛍光標識を行った結果、これらのうちいくつかは、チャンネルの開確率が低い(pH7)条件と高い(pH4)条件下で蛍光強度に著しい差を生じさせることを確認した。この結果からゲーティングに伴いタンパクの構造が大きく変わることを見出した。しかし、構造揺らぎと機能揺らぎが同期していない、すなわち、構造と機能が1対1に対応しない(機能に対応しない構造が存在する)可能性を示している<sup>1)</sup>。

- ② 2012-2013年：科研費 基盤研究(B)「1分子計測法によるチャンネルタンパクのゲーティングダイナミクスの研究」では、イオンチャンネルタンパクの活性発現に伴う構造変化を解明するために、これまでに開発した単一チャンネルの電気・光学的同時計測システムを用いて、リガンドのタンパクへの結合解離、構造変化と機能変化を電氣的・光学的に同時計測することを目指している。チャンネルタンパク(ヘモリシンチャンネル)1分子と阻害剤(DNA)1分子の相互作用を電気・光学的に同時計測することに初めて成功した。DNA分子をQ-dotで標識しS/Nを上げることにより、チャンネル1分子のイオン電流と蛍光像を同時に得た。DNA分子はチャンネルを電気泳動的に閉塞することにより阻害する。電位を逆転させると、電流の阻害は瞬時に解けるが、DNAは0.8秒程度、何らかの相互作用によってチャンネル近傍に留まることが観測された。この結果は、チャンネルタンパク1分子への阻害剤の結合と効果を初めて同時に計測したものであり、1分子薬理学への道が開けたと言える。

#### 主要論文

- 1) Hirano M., Takeuchi Y., Aoki T., Yanagida T., Ide T., "Rearrangements in the KcsA cytoplasmic domain underlie its gating", *Journal of Biological Chemistry*, 285(6), 3777-3783 (2010)
- 2) Ide T., "Simultaneous Optical and Electrical Recording of Single Molecule Bonding to Single Channel Proteins", *ChemPhysChem*, 11(16), 3408-3411 (2010)
- 3) Aoki T., Hirano M., Takeuchi Y., Kobayashi T., Yanagida T., Ide T., "Single channel properties of lysenin measured in artificial lipid bilayers and their applications to biomolecule detection", *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*, 86(9), 920-925 (2010)

### 3.1.9. 精密分子認識に基づく人工 DNA の創製とナノ材料への応用 (井上 将彦)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、オングストローム解像度の合成化学と分子認識化学を基盤として、ナノメートルレベルの人工 DNA を組み立て、バイオサイエンスとバイオテクノロジーの発展に資する物質群の創成を目指した。サイエンスとしては、全ての核酸塩基を人工の水素結合能を有する分子に置き換え、人工的な“分子部品”で DNA 様の構造を構築。さらに人工 DNA の、天然の DNA ポリメラーゼ、もしくはそのミュータントへの適合性を調べ、自己複製が可能な人工分子システム (疑似遺伝子) へと展開した。テクノロジーとしては、電気化学的あるいは光化学的応答を有する人工分子部品を天然の DNA に組み込むことにより、センシング機能を有する人工 DNA を構築し、これを用いて有用な分子材料、例えば DNA プローブや分子センサーを開発することを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① ナノサイエンスの研究は、全ての核酸塩基を人工の水素結合能を有する分子に置き換え、またその水素結合分子と糖鎖との連結も非天然様式とする戦略によって、4種類の核酸塩基と相補的に相互作用する人工ヌクレオシド (人工 DNA ユニット) の合成法を確立した。本法は一般性があり、水素結合分子のみならず様々な芳香族化合物を連結できる力量のある合成法である。
- ② ここで開発した水素結合分子や連結法をテクノロジーに応用し、i) 蛍光分子の発光スイッチングを利用する DNA 分子センサー、ii) デジタル的な “on-off” 応答性を有する電気化学 DNA プローブ、iii) DNA 二重らせん構造を“足場”とする多様性のある分子認識センサー、といったナノテクノロジーのデバイスにつながることを示した。
- ③ また、これらの研究過程で偶然にも、非常に高い蛍光量子収率をもつピレン誘導体を発見した。本研究課題と直接的には関係しないが、タンパクや細胞膜に対する優れた疎水性蛍光プローブ分子へと研究を展開した。

#### 主要文献

- 1) Fujimoto K., Shimizu H., Inouye M., "Unambiguous Detection of Target DNAs by Excimer-Monomer Switching Molecular Beacons", *Journal of Organic Chemistry*, 69(10), 3271-3275 (2004)
- 2) Inouye M., Ikeda R., Takase M., Tsuru T., Chiba J., "Single-nucleotide polymorphism detection with "wire-like" DNA probes that display quasi "on-off" digital action", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(33), 11606-11610 (2005)
- 3) Fujimoto K., Muto Y., Inouye M., "A general and versatile molecular design for host molecules working in water: A duplex-based potassium sensor consisting of three functional regions", *Chemical Communications*, (38), 4780-4782 (2005)



## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006 – 2007年：科研費 基盤研究(B)「電気化学活性人工 DNA を用いる実用的 SNPs タイピング法の確立」では、本研究で成功した人工 DNA を電極上に固定化させて電気化学センサーとして用い正常遺伝子と SNP 遺伝子を判別するという新たな方法のネックとなっていたコストを削減するため、化学合成を徹底的に簡素化した実用的な SNP 検出システムの創製を目指し、新規ヌクレオシドの合成スキームの最適化と大量合成を実現した<sup>1)</sup>。
- ② 2006 – 2008年：科学技術振興調整費 科学技術連携施策群の効果的・効率的な推進「精密構造識別型の電気・光応答バイオセンサー」の研究では、ユニークな電気化学応答を有する遺伝子多型 (SNPs) 検出 DNA プローブや光反応基を搭載したタンパク質プローブを、センサーとして使用するための最適化を行った。さらに、これらのプローブを統合的に使用し、薬剤投与前に患者個々人の副作用を予測する「薬剤投与前副作用検出システム」の確立を目指し、実用に堪える SNPs 検出プローブの開発、高効率高速タンパク解析システムの開発という所期の目標レベルは達成した。電気応答プローブの開発では、測定周波数を変えることにより検出精度の向上が図れるという新しい知見も得られた。
- ③ 2008 – 2009年：科研費 特定領域研究「フェロセンπ共役 DNA-電極ナノコンタクト系の電気物性評価」。テーラーメイド医療の実現に向け、さまざまな生体分子を担持させた電気化学検出用チップが開発されているが、それらの多くは生体分子の導電性をはじめその詳細な検出機構がブラックボックスのまま、盲目的に研究現場で使用されている。本課題研究では本研究者が開発した DNA 連結金電極を利用して、電極上にリンクした DNA が示す電気物性を実験的に明らかにすることを目指した。特に電極界面における電荷輸送機構を精査し、ナノリンク分子の電気的特性を詳細に評価した。さらに、判明したメカニズムを活用し、SNPs ジェノタイピングや塩基欠損・挿入多型の検出へと展開した<sup>2)</sup>。
- ④ 2008年：科研費 特定領域研究「フォトクロミックペプチドを用いた協調的生体連鎖反応のメカニカル制御」においては、ジアリールエテンをはじめとするフォトクロミック色素をペプチド鎖に導入し、生体分子間相互作用の光制御、さらにはそこから派生する協調的生体内連鎖反応のメカニカル制御を目指し、ジアリールエテンのフォトクロミズムをトリガーとして、生体分子間の相互作用を光制御できる道筋を示した。
- ⑤ 2009 – 2010年：科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)「ホスト・ゲスト錯体の会合・解離を化学刺激として利用する DNA ナノ構造の超構造制御」では、DNA ナノアーキテクチャーを構築する唯一の駆動力は DNA 二重鎖形成であり、ここに別の駆動力を付与することができれば多彩な構造体への展開が期待できるので、新

たな駆動力としてホスト・ゲスト錯体の会合に着目し、ホスト・ゲスト錯体を組み込んだ DNA 超構造体の創成を目指した研究を行った。その結果、DNA 二重鎖の一方の 5'末端に  $\beta$ -シクロデキストリンを、その相補鎖の 5'末端にアダマンタン誘導体を代表的なクリック反応である Huisgen 反応で導入した修飾 DNA の合成に成功した。

- ⑥ 2010 – 2012 年：科研費 基盤研究(B)「電極基板に固定された生体高分子のダイナミクス変化を指標とする生体分子検出法の開発」では、本研究で開発した DNA プロブを用いる電気化学的 SNPs 検出法で、電極上に固定化したプローブ分子が示すダイナミクスを利用した電氣的検出系を、さまざまなターゲットに対して拡張し、これにより本手法の一般性を樹立することを第 1 の目標とし、そのため研究初年度には、挿入・欠損多型を用いて本手法の DNA に対する一般性を検証した。その結果、SNPs 検出に用いたオリジナルの DNA プロブを利用して、SNPs とは異なる挿入・欠損多型の検出へと展開が可能である事を立証した。同一プローブと同一検出原理に、より多様な DNA 多型の検出が可能になったことにより、多型検出の簡便性・汎用性などの側面から非常に大きな進展となった<sup>3)</sup>。
- ⑦ 本研究者らの研究グループによる、光スイッチ可能な DNA 結合ヘリカルペプチドに関する論文[Inouye M., et al., “Photoswitchable, DNA-binding helical peptides assembled with two independently designed sequences for photoregulation and DNA recognition”, *Chemistry - A European Journal*, 18 (32) 9834 – 9840 (2012)]が、*Chemistry – A European Journal* の Hot Paper に選ばれた。

#### 主要論文

- 1) Maeda H., Maeda T., Mizuno K., Fujimoto K., Shimizu H., Inouye M., "Alkynylpyrenes as improved pyrene-based biomolecular probes with the advantages of high fluorescence quantum yields and long absorption/emission wavelengths", *Chemistry - A European Journal*, 12(3), 824-831 (2006)
- 2) Ikeda R., Kobayashi S., Chiba J., Inouye M., "Detection of mismatched duplexes by synchronizing the pulse potential frequency with the dynamics of ferrocene/isoquinoline conjugate-connected DNA probes immobilized onto electrodes", *Chemistry - A European Journal*, 15(19), 4822-4828 (2009)
- 3) Chiba J., Akaishi A., Ikeda R., Inouye M., "Electrochemical detection of insertion/deletion mutations based on enhanced flexibility of bulge-containing duplexes on electrodes", *Chemical Communications*, 46(40), 7563-7565 (2010)

### 3.1.10. ナノ空間ネットワークの構築による超集積場の創製（大久保 達也）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

従来の機能を遙かに超えた機能性材料群の創出を実現するためには、原子-分子-イオン-クラスターといった異なる階層の物質系の「形」を整えて「秩序よく配置・配列」すること、すなわち「超集積」することが必要である。本研究は異次元ナノ空間のヘテロ接合手法を確立することにより、ナノ空間ネットワークを構築すること、ならびにこのようなネットワーク中に階層の異なるゲストを超集積することによって、これまでにない高機能性材料・デバイスを創出することを目的とする。研究結果を以下に示す。

- ① ナノ空間材料としてメソポーラスシリカ薄膜の三次元構造と一次元 hexagonal(p6mm)の基板垂直配向に着目し、製膜後のポストトリートメント時に相転移を進行させる戦略をたて、乾燥誘起相転移に加え、有機構造規定剤(SDA)の部分分解に伴う相転移を見出した。この方法を用いることで、大きなドメインを有する三次元配向膜の製膜に成功した。また、添加物の添加によるミセル構造の制御を考え、疎水性分子の添加の検討を行い、前述のものとは異なる空隙の大きな三次元構造を有する粒子及び薄膜の作製に成功した。
- ② 並行して従来の酸化膜表面では実現できない機能導入を行うために窒化反応の検討を行い、通常のシリカでは実現できない窒素による金属イオンの配位固定と金属イオンへの有機配位子の導入による機能創出に成功した。これらのナノ空間中に、階層の異なるゲストを集積することで、電界放出デバイス、光センサー、pH センサーの構築が可能であることを示すことができた。

#### 主要論文

- 1) Ogura M., Miyoshi H., Naik S.P., Okubo T., "Investigation on the drying induced phase transformation of mesoporous silica; A comprehensive understanding toward mesophase determination", *Journal of the American Chemical Society*, 126(35), 10937-10944 (2004)
- 2) Wakihara T., Yamakita S., Iezumi K., Okubo T., "Heteroepitaxial growth of a zeolite film with a patterned surface-texture", *Journal of the American Chemical Society*, 125(41), 12388-12389 (2003)
- 3) Chino N., Okubo T., "Nitridation mechanism of mesoporous silica: SBA-15", *Microporous and Mesoporous Materials*, 87(1), 15-22 (2005)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2005 - 2006 年 : 科研費 萌芽研究「センチメートルレベルのマイクロ多孔性単結晶薄膜の創製とナノホストとしての応用」においては、既に実用化されているセンチメートルレベルの単結晶基板を用い、ゼオライト及びその類縁物質の単結晶薄膜を合成すること、並びにこれらをホストとしてナノ構造体を創出することを目的とし

た研究を行った。マイクロ多孔性材料は、さまざまなナノ構造を作製する上での「ホスト」・「鋳型」として利用することに期待されているが、これらを達成するためには、従来の多結晶の薄膜ではなく、粒界が存在せずに、細孔が特定の報告に完全に配向した単結晶薄膜の創出が不可欠である。基板そのものをゼオライトに転換する方法を開発し、パターン化した基板をゼオライトに転換することで核の配向を制御することを試みた。その結果、シリコンウェハーを素材としその表面にテトラプロピルアンモニウム水酸化物(TPAOH)をコーティング、乾燥後、水蒸気下で処理することで、シリコンを Si-ZSM-5 に転換することに成功した。パターン化処理を施していない Si に対しては、面外に b 軸配向した薄膜を合成することに成功した<sup>2)</sup>。

② 2008 – 2010 年：科研費 基盤研究(B)「Step-by-Step 合成法の開発による新規ゼオライトの創出と応用」では、有機鋳型分子と無機物質の相互作用の制御と合成プロセスのシステム化を組み合わせることで Step-by-Step 合成法を開発し、広範な応用が期待される新規マイクロポーラス結晶の合成について検討した。研究の結果、ケージ状のシロキサンユニットを原料とし、層状結晶を中間体とする合成ルートにより純シリカ SOD 型ゼオライトの合成に成功した。また、種結晶を用いることにより有機鋳型分子を用いずに MTW 型や BEA 型ゼオライトを再現性良く合成する手法を確立した。ゼオライトに代表されるマイクロポーラス結晶は、産業・民生両分野で広範に利用されている現代の「基幹材料」であり、今後の持続可能な社会の実現に向け、これらの材料の更なる機能化にかかる期待は大きい<sup>3)</sup>。

③ さらに継続研究として、以下の研究が進行中である。

- ・ 2011 – 2013 年：科研費 基盤研究(B)「ナノビルディングユニットの精密合成とその自己集合による各種次元組織体の構築」
- ・ 2011 – 2012 年：科研費 挑戦的萌芽研究「ソフト化学的手法による革新的ゼオライト合成ルートの開拓」

これらの研究では、種結晶援用で OSDA(有機構造指向剤)を用いない合成法でゼオライトを得るための結晶化メカニズムを理解するために、異なった格子構造を持つゼオライトの種結晶の効果を検討した。その結果、OSDA なしでゼオライトをうまく合成するカギとなるのは、種結晶中及び種結晶なしで加熱したゲルから得られるゼオライト中の双方に含まれる共通の骨格ユニットであることがわかった。この結果をもとに、この合成法によってゼオライトの種類を拡大するための新しい作業仮説を提案し、また、この仮説の検証を実験的に行い、K アルミノケイ酸塩システムの ECR-18 をはじめ、数多くの新しいゼオライトを合成できることを実証した。<sup>4)</sup>

④ 2006 年 9 月 5 日付の日経産業新聞に「東工大など、ナノサイズのシリカ粒子、規則的な配列可能に——研磨材に応用期待」という記事で、本研究者及び東京工業大学の辰巳敬教授、横井俊之助手らの共同研究が紹介されている。それによると原料が結晶化の過程できれいにそろって並ぶ「自己組織化」という現象を利用し、ナノメートルサイズの同じ直径のシリカ粒子を規則正しく配列した構造の材料が開発さ

れた。研磨材や製薬などに使う効率の高い触媒などに応用が期待できるので、企業にも共同研究を呼びかけ実用化するという。

<受賞>「液相核生成現象の解明と制御によるゼオライトの新規合成プロセスの開発」の研究業績<sup>1)</sup>に対し、平成 21 年度化学工学会研究賞（玉置明善記念賞）を受賞。

#### 主要論文

- 1) Hoshikawa Y., Yabe H., Nomura A., Yamaki T., Shimojima A., Okubo T., "Mesoporous silica nanoparticles with remarkable stability and dispersibility for antireflective coatings", *Chemistry of Materials*, 22(1), 12-14 (2010)
- 2) Chaikittisilp W., Davis M.E., Okubo T., "TPA+-mediated conversion of silicon wafer into preferentially-oriented MFI zeolite film under steaming", *Chemistry of Materials*, 19(17), 4120-4122 (2007)
- 3) Moteki T., Chaikittisilp W., Shimojima A., Okubo T., "Silica sodalite without occluded organic matters by topotactic conversion of lamellar precursor", *Journal of the American Chemical Society*, 130(47), 15780-15781 (2008)
- 4) Itabashi K., Kamimura Y., Iyoki K., Shimojima A., Okubo T. "A working hypothesis for broadening framework types of zeolites in seed-assisted synthesis without organic structure-directing agent", *Journal of the American Chemical Society*, 134, 11542-11549 (2012).

### 3.1.11. 酸化チタン上に析出した銀ナノ粒子の多色フォトクロミズム～新現象の機構解明と応用展開 (大古 善久)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究者はさきがけ研究以前に、光触媒反応で酸化チタン上に析出させた銀微粒子（褐色）に対し、室温・空気下で特定の波長の光を照射することにより、照射した光の色と同じ色に試料が着色できる現象—多色フォトクロミズムを見出していたが、さきがけ研究ではこの新現象の機構解明と、可逆的に書き込み・消去のできる電子ペーパーなどのマルチカラー表示材料や多重記録材料としての応用展開を進めることを目的とし、以下の結果を得た。

- ① 個々の銀ナノ粒子が持つプラズモン共鳴特性が異なり、単色光照射によって選択的に光酸化を受けるものの紫外光照射によって元の銀ナノ粒子に戻るという反応機構のモデルを想定し、例えば青色光照射により生じた  $\text{Ag}^+$  を水に溶出させて青色の保持や再現する色固定技術の開発が可能であることを確認した。
- ② 発色・退色の化学的機構については、可視光照射により励起された銀の電子が空気中の酸素に捕捉され  $\text{Ag}^+$  が生成するものとの仮説を、オクタデカンチオール等を銀ナノ粒子へ吸着させて退色の減速を確認することで実証した。この試料に紫外光を照射すれば、チオール修飾剤は光触媒反応の酸化力で完全に分解されるため、また元のフォトクロミック特性が回復することを示した。
- ③ 電解析出法によって銀ナノ粒子担持した酸化チタン膜や酸化亜鉛膜でも、電析した銀に多色フォトクロミック特性があることを確認した。これは光触媒反応が多色フォトクロミズムの必要な条件ではないことを意味する。
- ④ さらに、本現象は酸化チタン微粒子膜の細孔内に銀ナノ粒子が生成することが必要条件ではなく、銀のプラズモン共鳴を光励起は酸化チタン膜の内部でも外部でも起こっていることを確認した。

#### 主要論文

- 1) Ohko Y., Tatsuma T., Fujii T., Naoi K., Niwa C., Kubota Y., Fujishima A., "Multicolour photochromism of  $\text{TiO}_2$  films loaded with silver nanoparticles", *Nature Materials*, 2(1), 29-31 (2003)
- 2) Naoi K., Ohko Y., Tatsuma T., "TiO<sub>2</sub> Films Loaded with Silver Nanoparticles: Control of Multicolor Photochromic Behavior", *Journal of the American Chemical Society*, 126(11), 3664-3668 (2004)
- 3) Naoi K., Ohko Y., Tatsuma T., "Switchable rewritability of Ag-TiO<sub>2</sub> nanocomposite films with multicolor photochromism", *Chemical Communications*, (10), 1288-1290 (2005)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

さきがけ研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006-2007年：NEDO 産業技術研究助成事業（若手研究 Grant）「光触媒能を有する多色調光材料の開発」では、酸化チタン光触媒と銀ナノ粒子の複合材料が示す多色フォトクロミズムという新しい現象を環境分野へ適用する試みた。その1つとして、光触媒性能(酸化分解活性・表面親水化活性)と超高性能を併せ持つ省エネルギー材料としての展開を行った。太陽光下で安定に着色する材料を開発した(特許出願)。また、白金ナノ粒子などと組み合わせることで、着消色速度の制御も可能であることを明らかにし、紫外線硬化(昼間)に数秒で着色し、蛍光灯下(夜間)に数分で退色する材料の開発を行った(特許出願)。この他、電子顕微鏡観察によって銀ナノ粒子の生成・消滅挙動、更に酸化チタン光触媒の活性サイトの分布を明らかにした<sup>1)</sup>。
- ② 2007-2009年：科研費 萌芽研究→挑戦的萌芽研究「X線励起による金属酸化物表面の高度親水化現象の機構解明と応用」は、原子力機構・量子ビーム応用研究部門・X線量子ダイナミクス研究グループの田村和久研究員との共同研究で、単結晶基板を用いた場合の紫外線励起光触媒性能の詳細を調べ、X線励起光触媒反応の特徴を改めて見出した<sup>2)</sup>。また、同時に酸化チタン表面が水に濡れやすくなっていること(超親水化)を確認し、これまでよく知られている光触媒反応が通常の光(可視光や紫外光)だけでなくX線照射でも起こり、さらに光の場合に較べて高効率(1個のX線で約15個の電子を発生した。紫外線では1個以下)であることを明らかにした。本成果は、これまで可視光もしくは紫外光照射下のみで用いられてきた光触媒が、放射線照射下でも同様な作用を発現し使用できることを示している。この成果を利用することにより、放射線と光触媒を組み合わせた水の分解による水素の生成など新しいエネルギー生産方法の展開や、放射線の強い透過力と光触媒の強い酸化分解力を組み合わせた新たな放射線治療の開発など、放射線の利用範囲の大きな拡大につながる可能性がある。

### 主要論文

- 1) Ohko Y., Nakamura Y., Fukuda A., Matsuzawa S., Takeuchi K., "Photocatalytic oxidation of nitrogen dioxide with TiO<sub>2</sub> thin films under continuous UV-light illumination", *Journal of Physical Chemistry C*, 112(28), 10502-10508 (2008)
- 2) Ohko Y., Nakamura Y., Negishi N., Matsuzawa S., Takeuchi K., "Photocatalytic oxidation of nitrogen monoxide using TiO<sub>2</sub> thin films under continuous UV light illumination", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 205(1), 28-33 (2009)
- 3) Yao Y., Ohko Y., Sekiguchi Y., Fujishima A., Kubota Y., "Self-sterilization using silicone catheters coated with Ag and TiO<sub>2</sub> nanocomposite thin film", *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 85(2), 453-460 (2008)

### 3.1.12. 集積-融合増幅型ナノ粒子センシングシステムの開発（尾上 慎弥）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、ナノ粒子表面に空間的、機能的に配置した有機被覆剤の特異部位において、ターゲット(生体関連物質、低分子、イオン、媒質などの環境変化)を認識して、被覆剤の脱離などによりナノ粒子を不安定化させ、その結果引き起こされる粒子の集積さらには粒子間の融合による分光学的な増幅効果を利用し、有機化学的アプローチおよびナノ粒子のハンドリング技術・作成技術を用いて、実用化に向けた超高感度ナノ粒子センシングシステムの開発を行うことを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① ナノ粒子の液体媒体中への分散性の向上と加熱による分散・集積の制御の検討を行った結果、これまでコロイド科学的アプローチではなく、分子と同様に扱う有機化学的処方ナノ粒子の集積やその機能を制御できることを見出した。
- ② 溶液中において金属ナノ粒子の一次元的な自己集積を精密制御する技術は、ナノ粒子の特異的な分光特性や(吸収特性、屈折率など)、異方性ナノ粒子の創生を計る上で必要不可欠であるが、水素結合性脂質を直接被覆分子とすることにより、自己組織性金属ナノ粒子を開発することに成功した。
- ③ 金属核間の融合現象は増幅度を向上させるため、強い外部刺激を与えナノ粒子を積極的に融合させた結果、鑄型構造とナノ粒子配置とうまく組み合わせることでラインや球、三次元構造物などナノファブリケーションができ、これらの融合構造がラマン分光 (SERS) を用いたセンシングにも有効であることを示した。

以上のようにナノ粒子の分散性に関して、炭化水素鎖の揺らぎを確保（溶媒和）することで高分散性が得られるようになり、種々の液状媒体にナノ粒子を混和することが出来た。また液晶中に分散させることで、自発的な三次元組織化を可能にした。その他、実用材料化に近い、金属ナノ粒子の集積方法および融合方法などを見出した。

#### 主要論文

- 1) Onoue S.-Y., He J., Kunitake T., "Fabrication of gold nanosheet and nanowire by oxygen plasma induced fusion of densely arrayed nanoparticles", *Chemistry Letters*, 35(2), 214-215 (2006)
- 2) Onoue S.-Y., "Formation of mesoscopic metal architectures via fusion of precisely-assembled metal nanoparticles", *Electrochemistry*, 74, No. 4 (2006)
- 3) Yonezawa T., Onoue S.-Y., Kimizuka N., "Adsorption-induced self-fusion of cationic gold nanoparticles on tobacco mosaic virus (TMV)", *Chemistry Letters*, 34(11), 1498-1499 (2005)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

プロジェクト終了後に本研究の継続、発展としての科研費などによる研究は行われていないが、本研究者は理化学研究所における以下のようなナノ粒子やナノフィルムなどの研



究に参加している。

- ① 「滑らかな中空球配列体を迅速に作る方法」の研究では、逆オパール<sup>1)</sup>の1種である滑らかな酸化チタンの中空球配列体を、広い面積 ( $\geq 1 \times 5$  cm) にスピンコーティングの手法を用いて(シンタリングを除き1分以内の)短時間で作成する方法を開発した。テンプレートには2次元コロイド結晶を用いた。酸化チタンのシンタリングプロセスのうちとくに昇温速度は、コロイド結晶構造の周期性をコピーするために重要であることがわかった。透過電子顕微鏡法による観察でとらえた電子回析画像は、この中空球配列体がアナターゼ型の結晶構造を持つことを示している<sup>1)</sup>。
- ② 「ラメラ構造のブロック重合体粒子の作成とその非可逆的ラメラ不均一化」の研究では、ブロック共重合粒子中に形成される相分離構造に対するアニーリングの効果について検討した。ラメラ構造をもつ粒子をポリ(スチレン-*b*-イソブチレン)のテトラヒドロフラン (THF) /水溶液から THF を蒸発させて作り、この粒子の走査透視型電子顕微鏡による観察と断面画像から、連続したラメラ構造が形成されていることを確認した。このナノ粒子を 50°C で 10 時間アニールしたところ、ラメラ相は非可逆的に不均一化した。この結果はナノ粒子内に形成されたラメラ構造は平面状フィルム中のものよりも安定性が悪いことを示している<sup>2)</sup>。
- ③ 「白金と白金パラジウム合金の自立型ナノフィルムの作成」の研究では、フレキシブルで空気中で変化しない白金と白金パラジウム合金の、厚みが 50nm の巨視的で自立するナノフィルムを作る簡単な方法を見出した<sup>3)</sup>。
- ④ 「効率良くプロトン伝導をする非晶性アルミノケイ酸塩の乾燥ナノフィルム」の研究では、ゾル-ゲルプロセスとポストアニーリングによって作成された非晶性のアルミノケイ酸塩ナノフィルムが、乾燥空気中の広い温度領域において高いプロトン伝導(面積抵抗値は 400°C において最小の  $0.24 \Omega \text{ cm}^2$ ) を示すことを確認した<sup>4)</sup>。

#### 主要論文

- 1) Matsushita S., Fujikawa S., Onoue S., Kunitake T., Shimomura M., "Rapid fabrication of a smooth hollow-spheres array", *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 80(6), 1226-1228 (2007)
- 2) Higuchi T., Yabu H., Onoue S., Kunitake T., Shimomura M., "Preparation of lamella-structured block-copolymer particles and their irreversible lamella-disorder phase transition", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 313-314, 87-90 (2008)
- 3) Li Y., Kunitake T., Onoue S., Muto E., Watanabe H., "Fabrication of large, free-standing nanofilms of platinum and platinum-palladium alloy", *Chemistry Letters*, 36(2), 288-289 (2007)
- 4) Aoki Y., Muto E., Onoue S., Nakao A., Kunitake T., "Efficient proton conduction in dry nanofilms of amorphous aluminosilicate", *Chemical Communications*, (23), 2396-2398 (2007)

### 3.1.13. 生体システムを集積化した素子・システムの創製と実用化（加藤 大）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

近年半導体集積化技術の発達により、各種ユニットを一体化した機能集積型マイクロチップの作製が可能になっているが、マイクロチップ上での機能発現に、複雑系における認識、捕捉、反応等が正確でかつ高効率であることが知られている生体分子を利用した例は少ない。本研究者は本研究採択時まで、高含水ゲルを用いることでタンパク質をその機能を保持したまま微小空間内に固定化する手法を開発し、固定化したタンパク質の機能を利用したバイオ素子・システムの開発に成功した。そこで本研究では、(i) 個体レベルに近づけたバイオ素子・システムの創製、(ii) タンパク質固定化システムの実用化、(iii) 生体物質の固定化に適した高含水ゲルの開発、を検討することで優れた分析素子やシステムの創製を目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① ミクロソームを利用し1つの生体反応に関与する生体群を固定化したアレイチップを開発した。これは洗浄により繰り返し利用でき、さらに長期間薬物代謝活性を維持することから、優れた実用性を有する薬物代謝活性評価用チップであると考えられる。さらにマイクロチップ上で細胞を利用した評価系をほぼ構築した。
- ② キャピラリーを利用しタンパク質を固定化したプロテオーム解析システム、薬物代謝評価システムを開発した。また、プラスチック製マイクロチップの表面に特殊な処理を施すことによって、アミノ酸、タンパク質等の生理活性物質を1分以内に検出できる臨床分析用マイクロチップや、リン脂質を有するポリマー利用したタンパク質固定化マイクロチップを開発した。
- ③ 生体物質の固定化には高含水ゲルをシリカのみならず天然由来の有機高分子が必要で、アルブミン固定化素子の場合は、高含水ゲル調製時に少量のキトサンを添加することで、固定化されたアルブミンとの相互作用がより強固となり、また安定性も増加し固定化素子の機能が改善することを見出した。また、固定化に利用する網目構造より大きい物質が良好に分析できないという問題を、多孔質支持体の表面に生体分子を含んだ高含水ゲルを被覆する新しい固定化法の開発により解決した。

#### 主要論文

- 1) Kato M., Sakai-Kato K., Jin H., Kubota K., Miyano H., Toyo'oka T., Dulay M.T., Zare R.N., "Integration of On-Line Protein Digestion, Peptide Separation, and Protein Identification Using Pepsin-Coated Photopolymerized Sol-Gel Columns and Capillary Electrophoresis/Mass Spectrometry", *Analytical Chemistry*, 76(7), 1896-1902 (2004)
- 2) Kato M., Gyoten Y., Sakai-Kato K., Nakajima T., Toyo'oka T., "Cationic starch derivatives as dynamic coating additives for analysis of amino acids and peptides using poly(methyl methacrylate) microfluidic devices", *Analytical Chemistry*, 76(22), 6792-6796 (2004)
- 3) Kato M., Inuzuka K., Sakai-Kato K., Toyo'oka T., "Monolithic bioreactor immobilizing trypsin

for high-throughput analysis", *Analytical Chemistry*, 77(6), 1813-1818 (2005)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2005 - 2006 年 : 科学研究費 若手研究(B)「精密設計したクロマトグラフィー用高分離カラムの開発」では、マイクロチップ等の微小空間内の分離場をボトムアップやトップダウンの手法を利用してナノメートルスケールで精密に作製することで、高分離可能なシステムを構築した。分離場の大きさを、分析対象物質と類似のスケールまで小さくすることで、物質の大きさに基づいた選択的・特異的な分離を実現した。本研究は、2011 - 2012 年 : 科学研究費 挑戦的萌芽研究「自己組織的につくられる規則的ナノ構造によるナノ物質の選択的な捕捉・濃縮・分離」の1つとして継続している<sup>2)</sup>。
- ② 2007 - 2008 年 : 科学研究費 若手研究(B)「ナノ物質の高効率・高精度な分離精製法の開発」では、キャピラリー電気泳動(CE)による $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )の重合体の迅速な分離を試みた。 $\beta$ アミロイドは、主に40もしくは42アミノ酸残基からなるペプチドであるが、生理的な条件で重合しマイクロメートルスケールの線維へと変化する。また重篤な神経疾患であるアルツハイマー病患者の脳内にはA $\beta$ 重合体が沈着することが知られている。そのため重合体の分析法、さらには重合反応の解析は、科学的、医療の分野など様々な面から興味を持たれているが、現在汎用されているA $\beta$ 重合体の分析法(スラブゲル電気泳動、ゲルろ過クロマトグラフィーなど)では、その分析に1時間以上要するため、構造が速やかに変化する重合体を正確に分析することが難しかった。そこでCEを用いたA $\beta$ 重合体の迅速な分析法を開発した。分離条件を最適化することで、5分程度で複数の重合体を分離検出することに成功し、反応時間と共に異なった重合体が生成することが示唆された。さらに反応溶液に、重合阻害剤を添加することで、生成する重合体由来のピークが減少したことから、本手法は阻害剤の阻害活性の評価やスクリーニングにも利用できる可能性が示唆された<sup>1)</sup>。この研究成果については、日本経済新聞(2007年6月8日)を始め、国内外の多数のメディアによって報道された。また、この研究は、文部科学省の2005 - 2010年「ナノバイオ・インテグレーション拠点」プロジェクトの1つとして継続している。
- ③ 2008 - 2009 年 : NEDO 産業技術研究助成事業(若手研究 Grant)「クロマトグラフィー法によるナノファイバー類の高効率な分離精製法の開発」では、カーボンナノチューブ(CNT)や $\beta$ アミロイドなどのナノ物質の高精度な分離法を開発し、CNTについては、僅か0.02nm太さの違いを識別する世界トップレベルの手法を開発し、さらに分離したナノ物質1個の構造決定に成功した<sup>3)</sup>。分析法の開発と共に、溶媒に分散しないため分離することが難しいCNTを溶液や乾固した状態で安定に孤立分散させる方法を開発した。さらに、さきがけ時に開発した生体物質固定化ゲルに、光照射によって崩壊する機

能を付加することで、タンパク質が機能を発現する“場所”、“時間”、“強さ”を光によって制御する技術を開発した。この技術によりタンパク質をはじめとする、様々な物質の機能を光で制御することに成功している。この技術を用いて、メタボリックシンドロームに関連する動脈硬化症の疾患タンパク質を固定化し、光照射前後で疾患タンパク質の濃度を変化させて健常状態／疾患状態のモデルを創り出すことに成功し、このモデルにおけるタンパク質濃度変化に対応した物質探索を行うことで医薬品候補物質の探索が飛躍的に進む可能性を示した。さらに医薬品探索にとどまらず、タンパク質は、産業、医療など様々な分野で利用されていることから、この研究の成果はインパクトが大きく、特にバイオテクノロジー分野への波及効果が非常に大きなものと考えられる。この研究成果については、朝日新聞(2010年3月5日)を始め、多数のメディアによって報道された。また、この研究は、2012-2014年科学研究費 基盤研究(B)「タンパク質内包光開裂性ナノ粒子を用いた細胞内タンパク質の制御と病態モデルの構築」として継続している。

④ 以下の研究は現在継続進行中である。

- ・ 2011-2012年：科学研究費 挑戦的萌芽研究「自己組織的につくられる規則的なナノ構造によるナノ物質の選択的な捕捉・濃縮・分離」
- ・ 2012-2014年科学研究費 基盤研究(B)「タンパク質内包光開裂性ナノ粒子を用いた細胞内タンパク質の制御と病態モデルの構築」

<受賞>「固定化生体物質を利用する高性能分離法の開発」の研究業績に対して、2006年度日本分析化学会表彰奨励賞を、また、「固定化した機能性物質を集積化した高性能分析法の構築」の研究業績に対して、平成19年度(2007年)日本薬学会奨励賞を受賞。さらに、「高性能分離分析法の開発とナノ物質への応用についての研究」で平成21年度(2009年)文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞。

#### 主要論文

- 1) Sakai-Kato K., Kato M., Nakajima T., Toyo'oka T., Imai K., Utsunomiya-Tate N., "Cationic starch derivatives as dynamic coating additives for protein analysis in capillary electrophoresis", *Journal of Chromatography A*, 1111(2), 127-132 (2006)
- 2) Kato M., Inaba M., Tsukahara T., Mawatari K., Hibara A., Kitamori T., "Femto liquid chromatography with attoliter sample separation in the extended nanospace channel", *Analytical Chemistry*, 82(2), 543-547 (2010)
- 3) Kato M., Kinoshita H., Enokita M., Hori Y., Hashimoto T., Iwatsubo T., Toyo'Oka T., "Analytical method for  $\beta$ -amyloid fibrils using CE-laser induced fluorescence and its application to screening for inhibitors of  $\beta$ -amyloid protein aggregation", *Analytical Chemistry*, 79(13), 4887-4891 (2007)

### 3.1.14. テーラーメイド分子集積による機能性三次元空間創製（竹内 俊文）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

生体高分子が機能を発揮するためには、生体高分子が折れ曲がり、標的分子が結合するのに都合のよい三次元空間を創り出すことが必要である。生体高分子と同じように三次元空間をテーラーメイド的に設計・合成することが出来れば、原理的には生体高分子がもっているすべての機能を人工的に再現できる。本研究は、分子インプリンティングの技術を駆使してこの生体機能の人工的再現を現実のものとして望みの三次元空間を創出し、ナノテクノロジーの基盤技術にすることを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① ドーパミンを標的分子にした人工レセプターを、ポストインプリント化学修飾を併用した分子インプリンティングの手法で開発、得られたインプリントポリマーは、ドーパミンを選択的に結合した。この手法はこれまでの分子インプリンティング法の中でも新しい手法であり、これからの応用が期待される。
- ② ①の手法を展開し、内分泌かく乱性のあるアトラジンを選択的に吸着し、分解反応を触媒するポリマーの設計と合成を行った。得られたポリマーをメタノールを含むアトラジン溶液に加えて攪拌すると、基質であるアトラジンの Cl 基が OMe 基に置換した毒性の低いアトラトンの生成が確認された。
- ③ 分子認識場の合成法として、テーラーメイド的に認識場を構築できる分子インプリント法を用い、シンコニジンをモデルターゲット分子、金属ポルフィリンを認識場構成分子として、認識場の再構築が可能なインプリントポリマーの合成に成功した。可逆的な人工分子認識場の再構築の初めての例である。
- ④ 2,6-ビス(アクリルアミド)ピリジンが、催眠薬シクロバルビタールと多点水素結合を形成して、その蛍光強度を増加させる効果を持つ蛍光機能性モノマーであることを見出し、その分子インプリントポリマーによるシクロバルビタールの蛍光検出が可能であることを確認、すなわち、ポリマー自体がセンサーとなる情報発信型ポリマーを実証した。

#### 主要論文

- 1) Ikegami T., Mukawa T., Nariai H., Takeuchi T. "Bisphenol A-recognition polymers prepared by covalent molecular imprinting", *Analytica Chimica Acta*, 504, 131-135 (2004)
- 2) Kubo H., Yoshioka N., Takeuchi T. "Fluorescent imprinted polymers prepared with 2-acrylamidoquinoline as a signaling monomer", *Organic Letters*, 7, 359-362 (2005)
- 3) Takeuchi T., Murase N., Maki H., Mukawa T., Shinmori H. "Dopamine selective molecularly imprinted polymers via post-imprinting modification", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 4, 565-568 (2006)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006年：科研費 特定領域研究「細胞間シグナル伝達に応答する GTPase 分子スイッチ機構解析ツールの開発」では、新規なピレン誘導体を蛍光プローブとしたタンパク質の選択的な検出を検討した。今回用いたピレン誘導体として、水中で高い量子収率を示すアルキニルピレンに水溶性エチレングリコール鎖を導入した化合物を合成した。様々なタンパク質で検討を行った結果、アルキニルピレン誘導体のスペクトル変化にはタンパク質選択性があることを実証した。シグナル伝達に關与する低分子量 GTP 結合タンパク質を添加した際においても蛍光スペクトル変化が観測された。以上のことより、アルキニルピレン誘導体はタンパク質と相互作用が可能であり、これを蛍光プローブとして用いることはタンパク質の選択的可視化に有効であることが立証された。
- ② 2006 - 2008年：科研費 基盤研究(B)「人工高分子レセプターナノ粒子を用いたタンパク質のセンシング」では、タンパク質に対する人工高分子レセプターをモレキュラーインプリンティングの手法を用いて合成し、表面プラズモン共鳴センサーによるタンパク質のセンシングに応用した。また、蛍光性の重合可能な金属錯体モノマーを用いて情報発信型タンパク質インプリントポリマーを合成し、蛍光変化でタンパク質の結合イベントが読み出せることを示した。さらに、異なるタンパク質を認識するインプリントポリマーを用いてアレイフォーマットでタンパク質を検出したところ、多変量解析を用いることで明快に認識できることがわかった<sup>1), 2), 3)</sup>。
- ③ 2006 - 2007年：JST シーズ発掘試験「転写型分子インプリンティングによるプロテインセンサアレイチップの開発」および 2007 - 2008年：JST シーズ発掘試験「タンパク質固定化ナノ粒子を用いた分子インプリントプロテインチップの開発」では、タンパク質人工レセプター開発において有用な手法である「分子インプリンティング法」を用い、目的タンパク質に対して認識能を有するナノ粒子を合成して新しいタンパク質解析チップを開発することを目指して、目的たんぱく質のみを選択的に吸着できる基板の開発を達成しており、今後の実用化・企業化が期待されている。
- ④ 2009 - 2010年：JST シーズ発掘試験 B(発展型)「マルチチャンネルタンパク質フィンガープリントセンシングシステム」では、複数種類のタンパク質インプリントポリマーを基板の決まった位置に形成させたマルチチャンネルタンパク質センサーを開発することを目的とし、多数のタンパク質に対するマルチチャンネルセンサの複数の応答パターンをフィンガープリント化することで複雑なタンパク質群のフィンガープリント分析が可能かどうか検討した。
- ⑤ そのほか 2011 - 2012年：JST A-STEP「窒素フリー人工高分子レセプターを用いるプロテインチップ質量分析システムの開発」や 2012 - 2013年：科研費 挑戦的萌芽研究「タンパク質認識空間のみに結合情報発信分子を配置した蛍光性ポリマー

アレイチップ」の研究が行われている。

<受賞>「分子インプリント蛍光性ナノ粒子と疎水性金コロイドを用いた特異的蛍光センシング」の研究業績に対して、2009年度 TANAKA ホールディングス研究助成金制度シルバー賞を受賞。

- 1) Takeuchi T., Hishiya T. "Molecular imprinting of proteins emerging as a tool for protein recognition", *Organic and Biomolecular Chemistry*, 6, 2459-2467 (2008)
- 2) Tatemichi M., Sakamoto M.-A., Mizuhata M., Deki S., Takeuchi T. "Protein-templated organic/inorganic hybrid materials prepared by liquid-phase deposition", *Journal of the American Chemical Society*, 129, 10906-10910 (2007)
- 3) Takeuchi T., Goto D., Shinmori H. "Protein profiling by protein imprinted polymer array", *Analyst*, 132, 101-103 (2007)

### 3.1.15. 強磁性金属ナノコンポジット膜を用いた Left-Handed Materials の実現と応用 (富田 知志)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

物質の電磁気応答を決定する誘電率と透磁率が共に負となる物質は、Left-Handed Materials (LHMs) と呼ばれ、この創製は物質の電磁気応答における従来の既成概念を打ち破り、将来的な光ディスクの超高密度化等に繋がる基盤技術へと発展すると期待される。本研究は強磁性金属ナノコンポジット膜を用いて、これまで実現不可能と言われてきた LHMs をマイクロ波領域で創製することを目的とする。研究の各段階での具体的な目標は、(i)強磁性金属ナノ粒子のサイズ及び体積充填率が制御されたナノコンポジット膜の作製、(ii)ナノコンポジット膜の構造及び物性の解明、(iii)マイクロ波領域での LHMs としての機能発現の確認、(iv)光の領域への展開も含めた応用展開、である。以下にそれぞれについての研究成果を示す。

- ① KOH 処理によるポリイミド (PI) 膜の表面改質、イオン交換反応を用いた Ni イオンの埋め込み、水素ガス中での熱処理によるイオン還元に伴う Ni ナノ粒子形成により、Ni ナノ粒子のサイズと体積充填率を独立かつ精密に制御できる Ni-PI 膜という新しいナノコンポジット膜の開発に成功した。
- ② Ni-PI 膜の構造と磁気特性及び EMR 特性との相関を実験的に明らかにすることが出来た。また計算機実験により物理的メカニズムの詳細を明らかにし新たな現象を予測した。
- ③ 無冷媒超電導マグネットを用いた新しいマイクロ波測定システムを用い、周波数掃引測定では初めての Ni ナノ粒子系からの EMR 信号の観測に成功した。
- ④ 光の領域での負屈折率媒質 (NIMs) の実現を目指して、貴金属ナノ粒子が埋め込まれた強磁性絶縁体薄膜 (Au-YIG 薄膜) を作製し構造と光学特性を調べた。また、極磁気 Kerr 効果を調べ、磁気光学効果と局在表面プラズモン共鳴とのカップリングの存在を示唆するデータを得た。

#### 主要論文

- 1) Tomita S., Akamatsu K., Shinkai H., Ikeda S., Nawafune H., Mitsumata C., Kashiwagi T., Hagiwara M., "Tuning magnetic interactions in ferromagnetic-metal nanoparticle systems", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 71(18), No. 180414 (2005)
- 2) Akamatsu K., Shinkai H., Ikeda S., Adachi S., Nawafune H., Tomita S., "Controlling interparticle spacing among metal nanoparticles through metal-catalyzed decomposition of surrounding polymer matrix", *Journal of the American Chemical Society*, 127(22), 7980-7981 (2005)
- 3) Tomita S., Hagiwara M., Kashiwagi T., Tsuruta C., Matsui Y., Fujii M., Hayashi S.,



"Ferromagnetic resonance study of diluted Fe nanogranular films", *Journal of Applied Physics*, 95(12), 8194-8198 (2004)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2007 - 2009 年：科研費 若手研究(B)「金属/誘電体極薄膜多層系メタ物質を用いた可視光域でのサブ波長イメージングの実現」では、 $\text{Al/MgF}_2$ および $\text{Ag/SiO}_2$ の極薄膜多層系メタ物質を作製し、金属/誘電体極薄膜多層系メタ物質での光輸送において、どのような結合 SPP モードが輸送を担っているのか、その輸送の効率が最も良いのはどのような構造かを明らかにした。全反射減衰/共鳴光トンネル法を用いて、金属膜での表面プラズモンポラリトンを用いた光の輸送を実験的に調べた結果、外因的損失のみならず内因的損失を考慮した場合、可視光領域では $\text{Ag/SiO}_2$ の多層膜系メタ物質の方が、損失が小さく光の輸送効率が高いことが明らかになった。また MIM 構造に置いては、導波モードと一体化する直前にトンネル光強度が最大となり、輸送効率が最も良いことが明らかになった。この他、 $\text{Ag/SiO}_2/\text{Ag}$  の MIM 構造を調べた結果、このような系に特異的な導波モードを介した共鳴光輸送があることを明らかにし、当初予想しなかった成果として MIM 構造での特異な導波モードを用いたハイパーレンズの提案した<sup>1)</sup>。
- ② 2011 - 2012 年：科研費 挑戦的萌芽研究「スピン波メタマテリアルの磁気ダイナミクスの解明」については研究進行中である。
- ③ これらの研究のほか、本研究者のホームページによれば、自然界には存在しない特性を実現する人工構造物質である、メタマテリアル（メタ物質）の以下のような実験的研究を引き続き行っている。
  - ・ カイラルメタ分子・カイラルメタ界面の可視光領域での光学活性：ウイルスと金ナノ粒子の複合体を作製し、ウイルス、および金ナノ粒子の単体では円偏光二色性が現れない可視光領域で、複合体を用いることで円偏光二色性が発現することを明らかにした。これはウイルスを構成する蛋白質が持つカイラリティと、金ナノ粒子の局在表面プラズモンによる吸収の「合わせ技」により、可視光領域で円偏光二色性を誘起したと考えられる。またウイルスをカイラル低分子（例えばグルコース）に置き換え、金ナノ粒子を色素（例えばローダミン）に置き換え、両者を混合した膜でも、色素の吸収波長域で円偏光二色性が誘起されることを明らかにした。
  - ・ 金属・絶縁体多層膜ハイパーボリックメタマテリアルでの光子の共鳴輸送：光の波長よりも十分薄い金属と絶縁体の薄膜を重ねた金属・絶縁体 (MI) 多層膜での、光の共鳴輸送（共鳴トランスポート）を実験的に調べている。このようなメタマテリアルは、金属層の表面での表面プラズモンポラリトン (SPP) の結合を用いて、エヴァネッセント光を運ぶことができる。最近、SPP をサポートする

金属・絶縁体・金属 (MIM) 構造で SPP の干渉により起こる波数の小さな導波モードの光を、I 層の膜厚を増加させることで、波数が大きなエヴァネッセント光に変換できることを見出した。これを逆に用いれば、エヴァネッセント光を伝搬光に変換できる新しい形のレンズ (ハイパーレンズ) が実現できる可能性がある。

- 物質の磁気共鳴を用いたチューナブルな左手系メタマテリアル (LHMMs) の実現と応用：強磁性金属ナノ粒子が埋め込まれた強磁性金属ナノコンポジットを用いて、LHMMs を実現することに実験・数値計算の両面から取り組んでいる。本研究の成果は、物質の電磁気応答における従来の既成概念を打ち破る将来的な光ディスクの超高密度化等に繋がる基盤技術へと発展すると期待される。
- 構造制御された金属ナノ構造の新規な作製方法の開発：これまでに主に高分子マトリクスを用いた系で、コンポジット中のナノ粒子のサイズと密度 (体積充填率) を自在に制御可能な手法を実現した。またコンポジットのみならず、光の領域でメタ原子・分子として機能する金属ナノ構造の作製にも力を注いでいる。特に最近では、タンパク質など生体超分子の助けを借りて貴金属ナノ構造を作製し、可視光の領域での三次元メタマテリアルを実現することを目的とした研究が進められている<sup>2), 3)</sup>。
- 貴金属ナノ構造を用いた新しい光と磁気：磁性ガーネットなど絶縁性の磁性体に貴金属ナノ構造を埋め込み、この光近接場と相互作用を用いることで、磁性体のもつ磁気特性を変化させることができると考えられる。このような系の物理を、新しいオプトマグネティズム (光磁気効果) として、光と磁気の新しい物理への展開につながる研究である。

#### 主要論文

- 1) Tomita S., Yokoyama T., Yanagi H., Wood B., Pendry J.B., Fujii M., Hayashi S., "Resonant photon tunneling via surface plasmon polaritons through one-dimensional metal-dielectric metamaterials", *Optics Express*, 16(13), 9942-9950 (2008)
- 2) Tomita S., Jonsson P.E., Akamatsu K., Nawafune H., Takayama H., "Controlled magnetic properties of Ni nanoparticles embedded in polyimide films", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 76(17), No. 174432 (2007)
- 3) Akamatsu K., Adachi S., Tsuruoka T., Ikeda S., Tomita S., Nawafune H., "Nanocomposite polymeric microspheres containing Ni nanoparticles with controlled microstructures", *Chemistry of Materials*, 20(9), 3042-3047 (2008)

### 3.1.16. ナノサイズ一次元構造の電子物性評価（長谷川 幸雄）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、微細デバイスへの究極としてのナノサイズ一次元構造の電子輸送現象の本質を解明すべく、走査プローブ顕微鏡（SPM）を駆使した二つの研究戦略を提案した。ひとつは、走査トンネル顕微鏡（STM）により、表面二次元電子系に形成された一次元パターンの電子状態を実空間で観察するもので、例えば、一次元リング構造におけるアハラノフ・ボーム効果（AB 効果）に絡む波動関数の実空間観察を目標とした。もう一つは、原子間力顕微鏡（AFM）による絶縁体表面上でのナノサイズ一次元構造作成とその電気抵抗・磁気抵抗の測定であり、STM など他の手法では得られないダイレクトな電気伝導特性評価を目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① Si 基板上に Si と Ag を適当な条件で蒸着することによって作成された  $\text{Si}(111)-\sqrt{3}\times\sqrt{3}\text{Ag}$  構造表面によるアイランド構造は、AB 効果観察に要する条件を満たしていることを示した。
- ② 全ての領域において一度にトンネル分光測定が行えるよう STS システムの高精度化を進めた結果、 $\sqrt{3}\text{Ag}$  構造上における微小な ( $<10\text{meV}$ ) 静電ポテンシャルの変化を表面準位のエネルギー値の変化として捕らえられることを見出した。さらに遮蔽効果によるポテンシャルの振動構造、いわゆるフリーデル振動を初めて実空間観察することに成功した。
- ③ 絶縁体表面上での一次元導体の電気伝導測定を目指して、超高真空低温磁場中で稼動する AFM 装置を開発した。探針先端形状を原子スケールで評価可能な電界イオン顕微鏡（FIM）を装備した AFM は、本さきがけ研究により初めて実現できたものである。
- ④ AFM の高空間分解能化や AFM リソグラフィによる絶縁体表面での電極作成、さらにはケルビンプローブ法における高精度化などを目的として、金属探針を持つシリコンカンチレバーを作成することに成功した。
- ⑤ 非接触型 AFM の高精度化を行い、Ge/Si(105)表面での AFM 像観察およびケルビンプローブ法によるポテンシャル分布評価によりその性能を確認できた。

#### 主要論文

- 1) Eguchi T., Fujikawa Y., Akiyama K., An T., Ono M., Hashimoto T., Morikawa Y., Terakura K., Sakurai T., Lagally M.G., Hasegawa Y., "Imaging of all dangling bonds and their potential on the Ge/Si(105) surface by noncontact atomic force microscopy", *Physical Review Letters*, 93( 26 I), No. 266102 (2004)
- 2) Akiyama K., Eguchi T., An T., Fujikawa Y., Yamada-Takamura Y., Sakurai T., Hasegawa Y.,

"Development of a metal-tip cantilever for noncontact atomic force microscopy", *Review of Scientific Instruments*, 76(3), No. 33705 (2005)

- 3) Ono M., Nishigata Y., Nishio T., Eguchi T., Hasegawa Y., "Electrostatic potential screened by a two-dimensional electron system: A real-space observation by scanning-tunneling spectroscopy", *Physical Review Letters*, 96(1), No. 016801 (2006)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2005 – 2006 年：科研費 基盤研究(B)「走査プローブ顕微鏡による表面ポテンシャル分布の高精度測定」では、走査トンネル顕微鏡(STM)や原子間力顕微鏡(AFM)といったプローブ顕微鏡を用いて、表面での静電ポテンシャル分布を 10mV 以下の高ポテンシャル分解能かつナノスケールの空間分解能で測定する技術を開発した。STM によるポテンシャル測定技術を用いて、表面電子状態に起因した二次元電子系により遮蔽されたポテンシャル分布やそれに伴うフリーデル振動を世界に先駆けて実空間観察することに成功し、二次元電子系の誘電関数などから理論的に予測されるポテンシャル変化と一致することを確認できた。また AFM では、静電気力の検出によるケルビン法を整備し、高ポテンシャル・高空間分解能でのポテンシャル測定を実現し、半導体表面原子間の電荷移動に伴うポテンシャル変化を検出することに成功した。さらに、プローブ作成に伴う探針先端加工技術についてもマイクロマニピュレーターや集束イオンビームを用いた新たな技術の開発を行った。
- ② 2007 – 2008 年：科研費 基盤研究(B)「走査プローブ顕微鏡による超精密ポテンシャル測定」では、走査プローブ顕微鏡におけるポテンシャル測定技術を精密化することによって、二次元電子系の存在する表面での遮蔽されたポテンシャルやフリーデル振動を観察することに成功した。また、ナノサイズ超伝導体における渦糸の実空間観察やそのふるまいのサイズ依存性について測定し、渦糸侵入の臨界磁場を数十ナノメートルの個々の超伝導体に対して測定することに成功し、さらに渦糸侵入に対する最少のサイズが存在することを見出した<sup>1)</sup>。
- ③ 2009 – 2011 年：科研費 基盤研究(B)「ナノサイズ超伝導体中の量子渦糸と近接効果の実空間観察」は、メゾスコピック超伝導体においてその存在が予測されている巨大渦糸状態や反渦糸状態を走査トンネル顕微鏡により実空間で観察し、それらの存在を実証することを目的としている。このためには、サイズがコヒーレンス長の数倍以上 (Pb 薄膜の場合には数十 nm から 1  $\mu$  m まで) のサイズを持つ超伝導物質のアイランド(ディスク)構造を作成する必要がある。また、量子反渦糸の観察では、四角形のアイランド構造を作成する必要がある。これまでにマスク蒸着により所望の形状・サイズを持つアイランド構造を作成できるよう新たな超高真空システムを設計・作製し立ち上げ、これによってこれまでより大きな Pb アイランド構造が作製でき、かつその制御ができることを確認するなど、ほぼ予定通り動作することを検証している<sup>2), 3)</sup>。

#### 主要論文

- 1) Nishio T., An T., Nomura A., Miyachi K., Eguchi T., Sakata H., Lin S., Hayashi N., Nakai N., Machida M., Hasegawa Y., "Superconducting Pb island nanostructures studied by scanning tunneling microscopy and spectroscopy", *Physical Review Letters*, 101(16), No. 167001 (2008)
- 2) Hasegawa Y., "Ultrathin films: The thinnest superconductor", *Nature Physics*, 6(2), 80-81 (2010)
- 3) Ono M., Nishio T., An T., Eguchi T., Hasegawa Y., "Observation of the screened potential and the Friedel oscillation by low-temperature scanning tunneling microscopy/spectroscopy", *Applied Surface Science*, 256(2), 469-474 (2009)

### 3.1.17. シリコンをベースとする新光機能素子の創製（深津 晋）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

シリコンの間接遷移バンド構造に起因し、シリコンは光発生に向いていないとされてきた。本さがけ研究では、シリコン・ベースのヘテロ構造における電子・正孔系と PHz 電磁場との相互作用をデザインし、シリコンの「光発生・増幅」機能を実現することで、真の”シリコン” フォトニクス of 早期形成に資することを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① V 族/Si 界面に発生する双極子は強い短距離電子トラップとして働くが、III-V 族物質内へエバネセント電子波が浸出するため、直接バンド端成分が電子に継承される。この効果によって「Si の電子」であるにも拘わらず電子・正孔系に直接遷移特性を発現させることにはじめて成功した。
- ② 分子線エピタキシ(MBE)法により、GaSb/Si 量子ドットの形態がほぼ系統的に制御できること、および量子ドットのバンドプロファイルが、歪の符号に無関係にキャリアを遠方から引き寄せる効果を新たに見出し、励起法に依存しない構造設計が可能であることを示した。
- ③ GaS/Si 量子ドットは、Si サブギャップ(1.1-1.7  $\mu\text{m}$ )に強いブロードバンド蛍光を呈するが、赤外カメラによるイメージングが可能なほどの高い外部効率 (>0.3%,@10K) を持つことを明らかにした。
- ④ シリコン系では初めてとなる近バンド間遷移の光利得を検証した。ポンプ・プローブ配置で、スラブ導波路のシングルパス on-off 利得を評価し、低温(10K)で、光励起。電流励起ともに 10dB/cm 以上の値を得た。また、プローブ光強度依存性、利得スペクトルから界面 3 準位電子系の反転分布を検証した。さらに、SOI 導波路搭載の量子ドットにおいて増幅自然放出光(ASE)の観測に成功し、共振器化を待つレーザー発振検証を行う準備が整った。
- ⑤ SiGe/Si の反電子型バンド接続を通じて電子が電場敏感となる性質に注目し、光学利得のない光源でも適用可能な、新しい波長制御法を案出した。電子のみの分布を縦電場で制御すると、電子の欠乏した井戸が消光する効果を利用する。インパクトイオン化を利用した双方向性 LED 構造において、3 波長までの波長スイッチング動作を検証した。

#### 主要文献

- 1) Jo M., Ishida K., Yasuhara N., Sugawara Y., Kawamoto K., Fukatsu S., "A Si-based quantum-dot light-emitting diode", *Applied Physics Letters*, 86(10), 1-3 (2005)
- 2) Yasuhara N., Fukatsu S., "Triggered luminescence in a strained Si<sub>1-x</sub>Ge<sub>x</sub>/Si single quantum

well with surface as an electron reservoir", *Journal of Crystal Growth*, 278( 1-4), 512-515 (2005)

- 3) Sugawara Y., Kishimoto Y., Akai Y., Fukatsu S., "Influence of band alignment on recombination in pseudomorphic Si<sub>1-x</sub> Ge<sub>x</sub> Si quantum wells", *Applied Physics Letters*, 86(1), No.11907, 1-3 (2005)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2005 – 2007 年：科研費 基盤研究(B)「シリコンを障壁とする高輝度半導体量子ドットのシリコンベース光増幅器への応用」では、極低温で動作するシリコン光増幅器(SiSOA)のプロトタイプ構築を試みた。分子線エピタキシ法で作製した試料を使った実験では、バット結合させた1組のチップにおいてポンプ・プローブ配置のオンオフ利得を評価した。励起配置の工夫によって光・電流励起ともに増幅度の向上(10-13dB/cm以上)を達成した。SOI導波路では15dB/cm以上の利得係数を得た。電流励起動作では3準位系の存在と符号する励起飽和が観測され、強励起では自由キャリア吸収の損失が過剰となった。さらにアンプ用チップをサブナノ秒パルス幅のマイクロチップ光源(532nm、8kHz)を用いて線状に光励起したところレーザー発振の前駆現象である増幅された自然放出光(ASE)の発生が観測された。これを裏付けるようにASEの発生とオンオフ利得発生の閾値は一致し、さらに時間ドメインでは反転分布形成にもなってスペクトル幅全域で減衰の初期加速が観測された<sup>1)</sup>。
- ② 2010・2012年：科研費 基盤研究(B)「{311}欠陥量子細線ロッド電子系の発光特性を利用したシリコン光増幅器の研究」では、シリコン中に自発形成する{311}欠陥量子細線ロッドを制御してシリコン導波路LEDとシリコン光増幅器(Si-SOA)へ進化を模索した。{311}欠陥の発生方位特異性と量子細線ロッド電子系の非プロッホ的な性質を利用することでシリコン生来の間接バンド間遷移の克服を目指し、初年度は{311}欠陥導入制御法の確立を試み、光利得評価法の整備を行った。まず、SOI導波路基板への段階的アニール(100→600~900°C)による{311}欠陥量子線ロッド導入の様子を系統的に調べた。雰囲気、温度、時間の関数として欠陥密度を調べ、細線構造と基板との方位関係を電子顕微鏡で同定した。構造評価と並行して蛍光強度・利得の温度変化、プローブ光・ポンプ光強度依存性、励起長・励起波長依存性を調べ、反転分布に寄与する量子細線ロッドマルチ準位電子系の弁別を試みた<sup>2)</sup>。
- ③ 2011 – 2012 年：科研費 挑戦的萌芽研究「光通信用ファイバコンポーネントを利用した周波数自由度による量子通信アーキテクチャー」の結果はまだ発表されていない。
- ④ 本研究者のHPによると、シリコンフォトンクスとよばれる研究分野の最後の難関である光エミッタに関して、現在シリコン導波路とその非線形光学効果を利用して全シリコンベースのコヒーレント光発生・光増幅を狙った研究を行っている。一方、

シリコンの加工性を活かしてフォトニック格子とよばれる周期的な屈折率分布を構築できるので、光波長間隔の配列調整によって光を長時間物質中にとどめられれば、強結合の光・物質系が実現でき、今後、物質制御の新しい技術として結実することが期待される。この他、導波路・共振器複合化構造を利用して電子状態が介在しないフォトン主体の量子現象の発生を試みている<sup>3)</sup>。

- ⑤ また、直接遷移半導体とのトンネル結合を利用した近接効果型直接遷移化と結晶欠陥の電子状態を使い、電流注入で光利得を得る方法が開発されているが、光利得発生が極低温に限定されるという難点があるので、室温で光利得を達成すべく究極の結晶欠陥の一形態であり状態密度が大きくとれてかつ制御性の高い、表面・界面の利用を最近開始している。

#### 主要論文

- 1) Tayagaki T., Fukatsu S., Kanemitsu Y., "Photoluminescence dynamics and reduced Auger recombination in Si<sub>1-x</sub>Gex Si superlattices under high-density photoexcitation", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 79(4), No. 41301 (2009)
- 2) Murata K., Yasutake Y., Nittoh K.-I., Sakamoto K., Fukatsu S., Miki K., "Hybrid laser activation of highly concentrated bi donors in wire- $\delta$ -doped silicon", *Applied Physics Express*, 3(6), No. 61302 (2010)
- 3) Murata K., Yasutake Y., Nittoh K.-I., Fukatsu S., Miki K., "High-density G-centers, light-emitting point defects in silicon crystal", *AIP Advances*, 1(3), No. 32125 (2011)



### 3.1.18. 光応答型インテリジェント核酸を用いた遺伝子操作法の開発 (藤本 健造)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

現代の遺伝子工学は酵素を用いた遺伝子操作に基づくものであり、生体内細胞中での操作、マイクロマシン上での操作には限界がある。本研究は遺伝子操作の「脱酵素化」に取り組み、光応答型遺伝子操作という新しい方法論の開発を行うことでこれらの問題を解決し、細胞内での遺伝子治療、マイクロチップ上での遺伝子診断、バイオコンピューティング等へ展開することを目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① 延べ 100 種類の人工核酸塩基及びヌクレオチドを合成し、「脱酵素化」を可能にする光応答性人工核酸ライブラリーを作製した。
- ② それらを用いて今まで作ることの出来なかった、枝分かれ核酸、キャップされた核酸、相補鎖 DNA へのクロスリンク核酸などのユニークなナノ構造の構築に成功した。また、RNA を鋳型とした DNA 光連結反応が進行することを見出した。
- ③ 酵素を用いる基盤上での遺伝子操作では、酵素濃度、pH、温度といった既約条件により様々な制限を受けるので、これまでの遺伝子操作とは全く異なる DNA チップ上での可逆的光連結を行った。4 種類全ての塩基に対して特異的に選別可能であるだけでなく 1 塩基欠損したものについても正確に選別できることを見出し、DNA チップ上での光遺伝子診断への応用に成功した。
- ④  $\psi$ U を含むオリゴデオキシヌクレオチド (ODN)、鋳型 ODN 及び連結対象 ODN の混合溶液への 366 nm の光照射により光[2+2]環化反応させ、その連結体 ODN に 312 nm の光を照射すると結合部位が開裂を起こす特性を応用し酵素を使わずに DNA を連結、切断することで DNA コンピューティングへの展開の可能性を示した。

#### 主要論文

- 1) Yoshimura Y., Noguchi Y., Sato H., Fujimoto K., "Template-directed DNA photoligation in rapid and selective detection of RNA point mutations", *ChemBioChem*, 7(4), 598-601 (2006)
- 2) Ogasawara S., Fujimoto K., "A novel method to synthesize versatile multiple-branched DNA (MB-DNA) by reversible photochemical ligation", *ChemBioChem*, 6(10), 1756-1760 (2005)
- 3) Fujimoto K., Yoshimura Y., Ikemoto T., Nakazawa A., Hayashi M., Saito I., "Photoinduced DNA end capping via N 3-methyl-5-cyanovinyl- 2' -deoxyuridine", *Chemical Communications*, (25), 3177-3179 (2005)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本さきがけ研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2005-2006年: 科研費 特定領域研究「光遺伝子操作法を用いた分子コンピューティング」では、処理過程でのエラーを抑制できる可逆的光連結反応を用いた DNA

コンピューティング法を開発した。ハイブリダイゼーション・熱変性で行ない、候補 DNA のキャッチ&リリースを照射による連結・切断に置き換えた系を設計し充足可能性問題を解いた結果、処理過程でのエラーがなく非常に S/N 比の高いコンピューティングに成功した。本法は、DNA の分枝型連結を使うことで実現可能な系であり、酵素による代行はできず、可逆的光連結反応でのみ構築が可能である。また、ハイスループットコンピューティングを可能にする分枝型 DNA の新規合成法を開発した<sup>1)</sup>。

- ② 2006 - 2007 年：科研費 若手研究(A)「光応答型人工核酸を用いた高感度遺伝子解析システムの開発」では、光応答型人工核酸を用いた高感度遺伝子解析システムの開発に向けて光応答型人工素子の開発を行なった。光応答性核酸誘導体の一つである 5-カルボキシビニル-2'-デオキシウリジン(cvU)は DNA や RNA の配列に対して特異的かつ高収率での光連結が可能であるが、本課題研究でより高速な遺伝子解析に向けた反応性の高い新しい光応答性人工核酸塩基のデザイン及び合成に成功した。光応答性塩基の共役系が大きくなるにつれ光連結の速度が速くなり、今までの「分」単位の操作から「秒」単位の操作へと高速遺伝子解析が可能となった。この ODN(<sup>mtv</sup>U)を用いれば、光連結をもちいたアプリケーションがより有用なものになると考えられる<sup>2)</sup>。
- ③ 2006 - 2009 年：JST 重点地域研究開発推進プログラム「光ライゲーションを用いた高感度遺伝子解析システムの開発」では、副反応が無く収率で最大 1.5 倍の効率化と、反応時間では最大 75 倍の時間短縮を可能にした光ライゲーション分子素子を開発。この光ライゲーションを用いメチルシトシンとシトシンに対するライゲーション効率の差から迅速かつ正確に識別できる手法の開発を行った。さらに、光応答性遺伝子解析のための照射とハイブリダイゼーションを同時に行うことが可能な装置のシステム化に成功した。また、農作物ゲノムを評価系として二本鎖 DNA をターゲットとした一塩基多型検出を行った結果、一本鎖 DNA の一塩基多型検出と同様に、高感度な遺伝子解析に成功した。光ライゲーション素子および遺伝子解析システムを診断分野へ適用する具体例として、植物における細菌感染検出について、現在使用されている他の手法との比較評価を進めることで、企業化に際しての課題を抽出し必要な対策を行い、将来的には動物やヒトを対象とした診断分野への展開を推進していく<sup>2)</sup>。
- ④ 2010 - 2011 年：科研費 挑戦的萌芽研究「自律的な光駆動型 DNA 分子計算系の開発と応用」では、自律的な光駆動型 DNA 分子計算を開発において必要となる正確なシステム制御のための基盤反応である、光応答性人工塩基であるシアノビニルカルバゾール(cnvK)を用いた DNA 光クロスリンク反応の架橋構造について NMR 解析を行った。今後は新たな cnvK ODN の設計を行い、選択性と増幅抑制効率のさらなる向上を図り、最終的には光駆動型 DNA 分子計算システムを用いた変異型遺伝子の定量検出を行う予定である<sup>3)</sup>。

- ⑤ 2011 – 2013 年: 科研費 基盤研究(B)「フォトサーマル効果を利用した光化学的 RNA 情報編集システムの開発」と 2012 – 2013 年: 科研費 挑戦的萌芽研究「光誘起による核スピン偏極を利用した 19F-MR 核酸類イメージング法の開発」は研究進行中である。

<受賞>「光化学的な DNA 及び RNA 操作システムの研究」の研究業績に対して、平成 21 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞。「Highly Efficient Method for Constructing a Single-Stranded Comb-Like Oligonucleotide via Reversible Photocrosslinking (可逆的光クロスリンク反応を用いた分岐 DNA 構造構築法の開発)」の論文に対して、日本化学会 BCSJ 賞を受賞。さらに、第 7 回バイオビジネスコンペ JAPAN において、「光を用いた遺伝子操作法の開発及び新規バイオ産業の創出」の提案に対して最優秀賞および協賛企業特別賞を受賞。

#### 主要論文

- 1) Yoshimura Y., Noguchi Y., Sato H., Fujimoto K., "Template-directed DNA photoligation in rapid and selective detection of RNA point mutations", *ChemBioChem*, 7(4), 598-601 (2006)
- 2) Ogasawara S., Fujimoto K., "SNP genotyping by using photochemical ligation", *Angewandte Chemie - International Edition*, 45(27), 4512-4515 (2006)
- 3) Thuy N.T.B., Yokogawa R., Yoshimura Y., Fujimoto K., Koyano M., Maenosono S., "Surface-enhanced Raman spectroscopy for facile DNA detection using gold nanoparticle aggregates formed via photoligation", *Analyst*, 135(3), 595-602 (2010)

### 3.1.19. Si ナノ結晶を増感材とした光導波路増幅器の創製（森脇 和幸）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、SiO<sub>2</sub>膜中に Si ナノ結晶と Er イオンをドーブした膜を光増幅器コア膜として用い、Si ナノ結晶が含まれていない従来の膜では達成できなかった大きな実用的ゲインを持つ光通信用の平面型光増幅器を実現することを目的とする。SiO<sub>2</sub>中に Er イオンをドーブした材料を用いた光ファイバーアンプは既に実用化されているが、この平面導波路型増幅器が作製できれば、増幅やレーザー等の能動機能を組み込んだ石英系光集積回路を実用的なレベルで初めて実現でき、きわめて大きな分野に発展することが期待される。研究結果を以下に示す。

フォトリソをマスクとした RIE (Reactive Ion Etching) 法による SiO<sub>2</sub>/Si/Er 膜の加工について検討を行った。単純な SiO<sub>2</sub>膜については、6 μm 程度の深さの加工が可能であるが、SiO<sub>2</sub>/Si/Er 膜の場合エッチングレートが低下し、表面や側面の荒れも大きかった。また、酸素プラズマ処理が原因で Si の過剰酸化による屈折率が低下するなどのトラブルもあったが、RIE 条件を検討し最終的に 4 μm 深さの SiO<sub>2</sub>/Si/Er 膜アンプコアパターンを作製することができた。励起方式は Ar レーザの 488nm 波長の励起光を導波路上面から照射した。SiO<sub>2</sub>/Si/Er 膜を作製する条件は、主に Si および Er の添加量と成膜後のアニール温度で、これら作製条件を網羅的に変えて励起光非照射時と照射時の光導波損失を測定したが、いずれの場合にも損失を上回るゲインまでは至らず、励起光を照射すると損失が全て増える結果となった。以上のように、物性的に優れた特徴を示す材料が得られたものの、当初の目標であったリッジ、スラブ構造導波路での光増幅の確認はできなかった。

研究総括は、「膜の作製や評価を行った結果として得られた成果を将来活かせるように整理するとともに、網羅的な実験に加えて理論的な裏づけを行うことを期待する。シミュレーションなどを行って、目標を達成できなかった要因を定量的に明らかにし、その改善策を提示してほしい。粒子と母胎材料との屈折率差を無くすなどの構造的な工夫ができるはずである。基礎的な研究なのか応用開発なのか、目標があいまいであり、論理的に研究・開発が進められなかったと判断される。」との見解を述べている。

#### 主要論文

発表されたものはない。

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

論文発表、特許出願、助成金獲得、新聞報道等に関する情報がなく、さきがけ終了以降の状況については不明である。

<受賞>「ナノインプリント技術を用いたリッジ型光導波路の作製」の論文に対して、2008 年度電気関係学会関西支部連合大会において優秀論文発表賞を受賞。

## 3.2. 2004 年度採択課題 (2 期生)

### 3.2.1. 特異的な DNA 配列に結合する蛋白質の設計システム開発 (河野 秀俊)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、計算機シミュレーションにもとづき、新規ナノ機能分子、DNA 配列特異的に結合するタンパク質の設計システムを構築することを目的とする。DNA 配列に対する特異性を持つタンパク質ができれば、DNA の切断機能など異なる分子機能を持つタンパク質を融合することによって、さまざまな分子機能を特定の DNA 配列に作用させることができる。本研究では、この DNA 結合蛋白質がどのように DNA と配列特異的に結合しているかを天然タンパク質に学び、それにもとづいて特定の DNA 配列に対して結合するタンパク質の創製を目指した。研究結果を以下に示す。

- ① 構造バイオインフォマティクスのアプローチにより、塩基に対するアミノ酸残基の空間分布にもとづく単純なポテンシャルで、DNA 結合タンパク質のターゲット DNA 配列の推定、および DNA の構造変形能にインプリントされた蛋白質-DNA 認識における配列選択性への寄与の定量的評価が可能であることを実証した。さらに、テトラマー配列の系統的な構造特性を世界に先駆けて発表することができた。
- ② 開発したポテンシャルをもとに、亜鉛結合フィンガー型蛋白質のひとつ Zif268 を設計のテンプレート構造としてアミノ酸配列の設計を行った。望みの DNA 配列を認識するタンパク質の設計に成功するには、想定どおりの立体構造をとることと、望みの配列を選択的に認識することの二つの条件をクリアしなければならない。前者は本研究採択前に開発した与えられた立体構造に矛盾しないアミノ酸配列を計算する方法を用い、後者は直接、間接認識ポテンシャルを用いて配列選択性を設計し、設計の正しさを検証するためにタンパクを合成もしくは大腸菌で発現させ、その構造と DNA 結合能を調べた。その結果、計算シミュレーションにもとづき、高々5回の試行により安定な構造をとるタンパクを創製できること、しかも DNA に結合するタンパクを創製できることを示した。

#### 主要論文

- 1) Sarai A., Kono H., "Protein-DNA recognition patterns and predictions", *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 34, 379-398 (2005)
- 2) Fujii S., Kono H., Takenaka S., Go N., Sarai A., "Sequence-dependent DNA deformability studied using molecular dynamics simulations", *Nucleic Acids Research*, 35(18), 6063-6074 (2007)
- 3) Arauzo-Bravo M.J., Fujii S., Kono H., Ahmad S., Sarai A., "Sequence-dependent conformational energy of DNA derived from molecular dynamics simulations: Toward understanding the indirect readout mechanism in protein-DNA recognition", *Journal of the American Chemical Society*, 127(46), 16074-16089 (2005)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006 - 2007 年：科研費特定領域研究「中性子散乱実験と分子動力学計算による蛋白質-DNA 認識機構における水の挙動解析」では、4 塩基配列の全配列パターン(136 通り)について分子動力学計算を行い、DNA の柔らかさと水和パターンの関係を系統的に調べた。その結果、それらの間には明確な相関があり、その様子は副溝における水のブリッジの 4 つのパターンでうまく説明できることを見出した。さらに、この相関が見られる原因を調べるため、塩基の水素結合アクセプター原子の電荷を仮想的にゼロにした計算を行なった結果、ブリッジ形成が DNA の柔らかさを決定づけるというよりはむしろ、DNA の柔らかさが水和パターンを決定づけていることが示唆された。この結果は、生体分子の構造変化を理解するためには、その水和状態を知る必要があることを示している<sup>1)</sup>。
- ② 2008 - 2010 年：科研費 基盤研究(B)「転写因子の結合とヌクレオソーム構造にもとづく遺伝子転写制御機構の推定」では、遺伝子の発現を制御している転写因子の特定 DNA 配列への結合とヌクレオソーム構造のうち、研究が進んでいないヌクレオソームの位置を DNA の配列に依存した物理化学的な性質（アナログ情報）にもとづいて予測する方法を開発し、酵母ゲノムに対して適用した。その結果、予測されたヌクレオソーム位置の転写開始点付近での分布から、酵母遺伝子の転写パターンは大きく 5 つに分類されることがわかった。GC 配列の含有量が多いものほどヌクレオソーム構造を形成しやすい傾向にあり、この含有量と特定の 2 塩基配列の周期性がヌクレオソーム形成に深く関わっていることが示唆された<sup>2), 3)</sup>。
- ③ 2009 - 2010 年：科研費 挑戦的萌芽研究「DNA 配列に特異的に結合するタンパク質分子設計」では、計算機による分子設計にもとづき、任意の塩基配列に結合する DNA 結合タンパク質を創製し、ゲノム中の特定の場所へタンパク質を誘導する技術基盤を作ることを目指した。20 の 15 乗通りのアミノ酸配列の中から、1)フィンガー構造を安定に保つこと、2)認識したい塩基配列に対する結合エネルギーが最も低くなること、3)結合エネルギーが最も低い塩基配列と 2 番目に低い塩基配列の間に十分な結合エネルギーの差があること、の 3 つの条件を満たすアミノ酸配列を探した結果、これらの条件をすべて満たすアミノ酸配列は一部の 3 塩基対に対してのみ存在することを示した。これは鑄型構造を満たす条件と特異的に塩基配列を認識する条件がアミノ酸配列の中でカップリングしていることを意味する。3 つの条件をすべて満たした TGG 塩基配列に結合するアミノ酸配列を無細胞系で発現、精製し、2 次構造及び DNA との結合能を調べ、想定通りの結果を得ることができた。本結果は、フィンガー型タンパク質では当初考えていた前後のフィンガーの影響に加えて、鑄型構造自体が特異的に結合できる塩基配列を制限していることを示唆している。
- ④ 2009 - 2010 年：科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)「シミュレーション計算

によるヌクレオソーム構造形成の自由エネルギー地形解析」は、ヌクレオソームコアの構成要素であるヒストンタンパク質と DNA の相互作用を分子動力学計算によって解析し、ヌクレオソーム構造形成の素反応の自由エネルギー地形を明らかにすることを目的とした。ヌクレオソームを構成している DNA は約 150 塩基対であることが知られているが、最近、リモデラータンパク質 RSC を作用させたモノヌクレオソームの原子間力顕微鏡観察や電子顕微鏡像から、約 180 塩基対の DNA が巻きついた緩んだ状態があることが示されている。本研究では、そのような状態を計算機上で作り、ヌクレオソームの位置変化の自由エネルギー計算を行った結果、自由エネルギーへの寄与は静電相互作用が支配的で、マイナーグループとヒストンが好ましい相互作用をしている状態が準安定状態であることを見出した。

- ⑤ 2011 - 2012 年：科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)「ヌクレオソーム構造の自由エネルギープロファイル解析」は結果が発表されていない。

#### 主要論文

- 1) Yonetani Y., Maruyama Y., Hirata F., Kono H., "Comparison of DNA hydration patterns obtained using two distinct computational methods, molecular dynamics simulation and three-dimensional reference interaction site model theory", *Journal of Chemical Physics*, 128(18), No. 185102 (2008)
- 2) Yamasaki S., Terada T., Shimizu K., Kono H., Sarai A., "A generalized conformational energy function of DNA derived from molecular dynamics simulations", *Nucleic Acids Research*, 37(20), e135-e135 (2009)
- 3) Yonetani Y., Kono H., "Sequence dependencies of DNA deformability and hydration in the minor groove", *Biophysical Journal*, 97(4), 1138-1147 (2009)

### 3.2.2. 電流誘起磁壁移動型磁気メモリの開発に向けた理論研究（多々良 源）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

大容量不揮発メモリは、コンピュータの常識と IT 技術を革新的に変えるものと期待されているが、本研究ではナノサイズの磁石を用いた省電力不揮発性の新型高集積磁気抵抗メモリ(MRAM)の開発に向けた基礎研究を行った。書き込みはナノの世界に特有な磁石と電気の強い相互作用を利用し電流で行い、読み出しはナノ接合の著しい信号増幅効果を用いるという新しいメカニズムを提案し、革新的なメモリの開発を目的とした。研究結果を以下に示す。

- ① 情報書き込みには、磁石と電子の持つ微小磁石（スピン）との間の強い量子力学的相互作用を利用した電流誘起磁化反転法をとるが、この現象の記述に非平衡グリーン関数を用いた量子多体論の厳格な定式化を行うことに成功した。これにより、磁石に電流を流すことでどのようなトルクが磁化（スピン）に働くのかを明らかにすることができ、電流による磁化変転の効率化に向けた指針を得ることができた。
- ② 一方、情報読み取りに関しても、物質中の量子相対論効果は電流と磁性を強く結びつける性質を利用した新たな動作原理が発見されており、これを利用すると磁石の持つ磁気情報を直接電気信号に交換することが可能であることも最近明らかになってきた。量子相対論効果であるスピン軌道相互作用を用いることで磁気情報をスピンの流れ（スピン流）や電流に変換できる可能性が本研究者のグループも含む研究により明らかになってきた。これは逆スピンホール効果とよべる現象で、磁場をかけるだけで電圧を全くかけずに電流が取り出せる、スピン電池ともいえる磁気エネルギーを電氣的エネルギーに変換する新しいメカニズムである。このアイデアは実際に慶応大斎藤英治講師との共同研究により実験的検証がされ、またこのメカニズムの理論的裏付けも半導体の Rashba 型スピン軌道相互作用の場合などで行った。

#### 主要論文

- 1) Tataru G., Kohno H., "Theory of Current-Driven Domain Wall Motion: Spin Transfer versus Momentum Transfer", *Physical Review Letters*, 92(8), 86601-1-86601-4 (2004)
- 2) Saitoh E., Miyajima H., Yamaoka T., Tataru G., "Current-induced resonance and mass determination of a single magnetic domain wall", *Nature*, 432(7014), 203-206 (2004)
- 3) Saitoh E., Ueda M., Miyajima H., Tataru G., "Conversion of spin current into charge current at room temperature: Inverse spin-Hall effect", *Applied Physics Letters*, 88(18), No. 182509 (2006)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2007 - 2010 年：科研費 特定領域研究「逆スピンホール効果の微視的理論と応用」では磁化構造ダイナミクスから生じるスピン流と電流の理論的評価を行った。具体的な課題としては、強磁性接合において磁化から生じるスピン流と電流、磁壁ダイ



ナミクスから生じるスピン流と電流、磁壁ダイナミクスから生じるスピン流と電流の2つである。逆スピンホール効果を金属中の不純物によるスピン軌道相互作用の場合を考え解析を行った結果、確かに磁化ダイナミクスから生じる電流があることがわかり、1部は局所的な寄与、つまり有効電場からの寄与で、残りは不均一電荷分布の誘起に伴う拡散的な電流と解釈されることがわかった。また、スピンプンピングによって生じるスピン流が、有効場により駆動されているかどうかについても微視的解析を進め、その結果通常の状態では有効場の寄与は小さく、むしろ電子の拡散運動でスピン密度が伝播することで生じるスピン流が主であることがわかった<sup>1), 2)</sup>。

- ② 2010 - 2012 年 : 科研費 基盤研究(B)「スピン流輸送現象の微視的理論」においても継続研究が進行中である。
- ③ 2010 - 2013 年 : JST 戦略的国際科学技術協力推進事業「電流誘起磁壁ダイナミクスに関する日英共同研究」は、磁性ナノ細線中の電流誘起磁壁移動現象におけるスピン軌道相互作用を解析することにより、高効率な磁壁移動を実現することを目的としたプロジェクトである。磁性ナノワイヤ中に電流を流した際に発生するスピン移動トルクについて、日本側は非断熱スピン移行トルクに注目した理論的解析を担当し、英国側は電流誘起磁壁移動の実験的解析を担当した。両国の研究チームが相互補完的に取り組むことで、電流誘起磁化反転の省電力化と高速化が実現し、現在のメモリが持つ問題点を解決した大容量不揮発メモリの実用化が期待される。
- ④ 2012 年 2 月 27 日付の首都大学東京のプレスリリースによれば、本研究者と日本学術振興会特別研究員 竹内祥人は、N 極または S 極だけをもつ磁石（磁気モノポール）を、普通の磁石と白金を組み合わせた簡単な構造で作ることができることを理論的に示した。モノポールを磁石と白金の接合という簡単な構造で作ることができれば、情報機器中で N 極だけをもつ磁石を作ることが可能になり、資源の埋蔵に問題のあるレアアース金属を利用せずに高密度デバイスを作成できる可能性がある。またモノポールを操作し流れを作れば、磁場と電場を対等に操作することができるようになり、これまでの動作原理を超えた新しい情報伝達や情報記録が可能になると期待される<sup>3)</sup>。

#### 主要論文

- 1) Tataru G., Kohno H., Shibata J., "Microscopic approach to current-driven domain wall dynamics", *Physics Reports*, 468(6), 213-301 (2008)
- 2) Takeuchi A., Hosono K., Tataru G., "Diffusive versus local spin currents in dynamic spin pumping systems", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 81(14), No. 144405 (2010)
- 3) Takeuchi A., Tataru G., "Magnetic monopole in spin pumping systems", *Journal of Applied Physics*, 111(7), No. 07C509 (2012)

### 3.2.3. プラズモニック光学素子の解析と設計（田丸 博晴）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

新しい光機能材料の開拓で光の回折限界を下回るサイズの素子も現実的なものとなりつつあるが、外部との光インターフェースに不可欠の光近接場の制御に関しては、微小な金属構造によって、ナノメートルスケールで光が局在し、かつ強大な電場増強効果を生じることが定性的に示されているに留まり、ナノ光学素子として実際のデバイスで使用し得る具体的な設計指針を与えるには全く不十分なままである。本研究では、実験によって検証された信頼性の高い計算システムを FDTD 法を用いて構築し、網羅的な計算を行うことによって、特に金属の局在プラズモンを利用した光学素子について、具体的な構造設計とそのチューニングパラメータを提供することを目的とした。また、この過程において光近接場の相互作用の理解・モデル化への寄与を行い、光近接場を利用した極微量検体検出などへの応用へ繋がる知見を得ることを目指す。以下に研究結果を示す。

- ① 光-金属系に特化した FDTD プログラムの開発を行った。まずは解析的厳密解の存在する単純な球形粒子について、FDTD の計算精度の指標を検討した結果、実験的検証の面も考慮し、遠方で実際に観測可能な量である、吸収・散乱・消衰の各光学断面積を元に議論することとし、種々のサイズ・材料・離散化条件を含む計算条件の下で、解析的厳密解への収束性について経験的な 5 つの条件を求めた。これまで無検証に広く使われていたこの手法の問題が明らかになり、その解決の道筋をつけることができた。この結果は、空間的に時間的に並進対称性の無い環境における電磁気学の解法が、モードの概念を使うことが出来ないために非常に困難な問題であることを表しており、そこに今後大きな波及効果のある新たな処方箋を提供できた。
- ② 金ナノ球の光学応答の計測と環境の効果を含めた定量的解析を行い、環境の影響を正しく考慮すれば、金ナノ球自身については、バルクと同じ誘電率の表面が滑らかな真球であるとして扱った場合に、絶対値を含めて定量的に議論できることを示した。環境の影響としては、近接場相互作用はもちろんのこと、通常無視されている伝搬光の干渉効果も大きな寄与があることが確認でき、すなわち、基板表面と球の重心の間の 10 nm スケールの距離も敏感に観測に現れることが明らかになった。

#### 主要論文

- 1) Takubo N., Ogimoto Y., Nakamura M., Tamaru H., Izumi M., Miyano K., "Persistent and reversible all-optical phase control in a manganite thin film", *Physical Review Letters*, 95(1), No. 17404 (2005)
- 2) Uozu Y., Wakabayashi Y., Ogimoto Y., Takubo N., Tamaru H., Nagaosa N., Miyano K., "Intrinsic colossal magnetoresistance effect in thin-film Pr<sub>0.5</sub>Sr<sub>0.5</sub>MnO<sub>3</sub> through dimensionality switching", *Physical Review Letters*, 97(3), No. 37202 (2006)
- 3) Munakata K., Takubo N., Tamaru H., Miyano K., "Inhomogeneous transport properties in phase-separated manganite thin films", *Applied Physics Letters*, 89(5), No. 52105 (2006)

## (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2008年：科研費 特定領域研究「金属ナノ構造の光学応答の定量解析」では、金属ナノ構造の光学応答について、遠方場でのスペクトルやその強度について定量的な測定を行ない、基板や配列など、現実の観測環境の影響を考慮した定量解析を行った。構造が数十ナノメートルのスケールであるため、基板と構造の距離は無視するには大き過ぎるが、コヒーレンス長の短い古典光源を用いたとしても、十分に干渉を示す程度には短いという特徴的な領域にあることが確認された。このことによって基板上の試料は透過分光と反射分光において異なるスペクトルを示し、また、反射分光においては表から入射する場合と裏から入射する場合でもスペクトルが異なることが、実験的にも解析的にも良い一致をもって示された。特にアンサンブルの系では、構造間の相互作用として、光近接場相互作用、伝搬波相互作用、基板や雰囲気からの近接場相互作用など多くのパラメーターの影響が強く現れ、マクロな系としての応答を議論する上では単にナノ構造の形状のみを議論するのでは必ずしも十分ではないことが分かった<sup>1)</sup>。
- ② 2009 - 2010年：科研費 特定領域研究「金属ナノ構造の光学応答の定量解析と設計」では、金属ナノ構造のプラズマ共鳴のような電磁気学的に記述されるマクロな系と有機分子のような量子力学的に記述されるミクロな系が混在した系について、その相互作用をどのように捉えれば整理できるかを検討し、金属などの微細な構造による、光波の伝搬と局在の制御に関する設計論を一般化するための考察を行った。現象の解釈に重要な要素として2つを挙げた。第1はエネルギーの流れに注目する場合、その担い手が電子か光かという担体の区別よりも、それが共鳴体として振舞うか伝搬波として振舞うかという状態の区別のほうが重要そうであるということ。第2は、従来は波動の振る舞いに注目し、共鳴子の影響を伝播子に繰り込む形で整理されてきたが、ナノ構造の近傍のように近接場が主役となる場面では共鳴子に伝搬子の効果を繰り込むことが重要そうであることである。そもそも物質の光学応答を表す誘電率自体が、物質内部に電磁場のエネルギーを閉じ込める効率を表すが、多くの場合これを電磁波の伝搬速度に関する量として扱う。これを、伝搬速度、あるいは物質の存在による伝搬時の位相遅れと、そこに局在する担体によるエネルギーの閉じ込め効率の関係であると捉えれば、系が誘電率によるエネルギー閉じ込め・屈折・散乱(反射)を示す場合のみならず、物質の界面を利用した構造共鳴によるエネルギー閉じ込めを示す場合も、波の干渉現象として等価に扱うことを容易にする。このような扱いは、具体的な構造形状による電磁場の散乱や分布の解析といったミクロな立場からの解析と対をなし、マクロなエネルギー収支についての考察の基本となることを示した<sup>2), 3)</sup>。

### 主要論文

- 1) Tamaru H., Ishida K., Ogawa N., Kubo Y., Miyano K., "Pump-and-probe study in LaMnO<sub>3</sub> thin

- films", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 78(7), No. 75119 (2008)
- 2) Yoshida K.-I., Itoh T., Tamaru H., Biju V., Ishikawa M., Ozaki Y., "Quantitative evaluation of electromagnetic enhancement in surface-enhanced resonance Raman scattering from plasmonic properties and morphologies of individual Ag nanostructures", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, 81(11), No. 115406 (2010)
  - 3) Higuchi T., Kanda N., Tamaru H., Kuwata-Gonokami M., "Selection rules for light-induced magnetization of a crystal with threefold symmetry: The case of antiferromagnetic NiO", *Physical Review Letters*, 106(4), No. 47401 (2011)

### 3.2.4. アナログ&デジタル融合高分子ナノシミュレーション (増淵 雄一)

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

本研究は、からみあった高分子液体のダイナミクスを予測するシミュレーション技術を開発することを目的とした。高分子系では形態エントロピーの寄与が自由エネルギーにおいて支配的なため物性が分子の形態により決まる。従って理論でモデル化が困難な系を作成して DNA でモデル実験することで、無極性屈曲性高分子の系のシミュレーションの代替が可能となり、また代替シミュレーションによって系の研究が進めば新しい理論モデルへ展開できると考えた。具体的には、i) 理論の拡張と結果の検証 (デジタルシミュレーション部分)、ii) DNA 水溶液を用いたモデル実験系の検討 (アナログシミュレーション部分)、iii) 双方のリンクによる新手法の開発、を計画し、シミュレーションで扱える系の拡大をもくろんだ。研究結果を以下に示す。

- ① 分岐系、共重合系、二様分布系、非線形粘弾性などについてモデルの改良と検証を行った。
- ② DNA の濃厚水溶液系が無極性屈曲性の合成高分子と同じふるまいを見せるのかを検証し、直接観察により濃度を変化させて拡散定数や慣性半径をはかり、ポリスチレンで得られている結果および無極性屈曲性高分子の理論から予測される結果と同じ普遍的な法則性に従うことを確認した。また、DNA の蛍光画像から得られる分子の形態を応力光学則に基づいて解析する手法を開発した(特許申請)。
- ③ 上記②において開発した DNA の可視化の手法により取得した DNA の分子形態から、①の理論モデルに基づいて応力を計算する方法 (高分子の応力テンソルの時間変化の推算方法、高分子の三次元構造の構築方法、プログラム、情報記憶媒体、およびシステム) を開発した (特許申請)。

#### 主要論文

- 1) Masubuchi Y., Ianniruberto G., Greco F., Marrucci G., "Quantitative comparison of primitive chain network simulations with literature data of linear viscoelasticity for polymer melts", *Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics*, 149(1-3), 87-92 (2008)
- 2) Masubuchi Y., Ianniruberto G., Greco F., Marrucci G., "Primitive chain network model for block copolymers", *Journal of Non-Crystalline Solids*, 352(42-49 SPEC. ISS.), 5001-5007 (2006)
- 3) Masubuchi Y., Ianniruberto G., Greco F., Marrucci G., "Primitive chain network simulations for branched polymers", *Rheologica Acta*, 46(2), 297-303 (2006)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2008 - 2010 年 : 科研費 基盤研究(B)「分岐高分子の新規分子モデル」では、高分子科学の基礎的な興味の対象であるだけでなく、高分子材料の成形加工性を支配す

る工学的にも重要な課題であるのに定量的に記述できていない分岐高分子のダイナミクスについて、申請者独自の高速粗視化分子シミュレーションを分岐高分子に対して適用し、モデルの妥当性の検証と分岐点のダイナミクスの検討を行った。その結果、このシミュレーションは実験で得られる粘弾性を定量的に予測することが示された。また、分岐点近傍における動的管膨張の重要性を示した<sup>1), 2), 3)</sup>。

- ② 2011 - 2013 年: 科研費 基盤研究(B)「高分子の流動下での緩和」の研究は継続中で、結果はまだ報告されていない。
- ③ 2002 年度さきがけ「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」(研究総括: 土居 範久) で京都大学の山本量一准教授は「ハイブリッド型分子動力学シミュレーションの開発」の課題を実施し、粒子分散系の革新的な計算手法を確立していた。そこで本研究の高分子計算手法と組み合わせて高分子液体中に分散した粒子のダイナミクスを計算可能にし、さらに両手法で欠けている物質の化学的個性を取り入れ、また化学工学的なプロセスシミュレーターと連携させることで、多階層計算を行うための新しい手法の開発をもくろみ、2006 年度 CREST 研究領域「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」(研究総括: 矢川元基) 研究課題「ソフトマターの多階層/相互接続シミュレーション」(研究代表者: 山本量一) を立ち上げた。
- ④ 本プロジェクトで得られた成果(粒子分散系への拡張は除く)を CREST プログラム、さきがけプログラム混合型領域「シミュレーション技術の革新と実用化基盤の構築」(研究総括: 土居範久) 研究課題「多階層的バイオレオシミュレータの研究開発」(研究代表者: 土井正男) において開発されたシミュレーションプラットフォーム OCTA 対応版シミュレーターとして、2007 年 3 月にリリースした。株式会社日本総研による OCTA 実用化版である高分子材料シミュレーションパッケージ J-OCTA の 2007 リリース版にも含まれ、実用利用に供される。
- ⑤ DNA 分子運動の解析手法(高分子の応力テンソルの時間変化の推算方法、高分子の三次元構造の構築方法、プログラム、情報記憶媒体、およびシステム、特願 2006-193770) については、蛍光顕微鏡システムの画像解析プログラムとして実用化できる可能性がある。

<受賞>2009 年に分子シミュレーション研究会学術賞(受賞業績「高分子液体の高速分子シミュレーション法」)、2010 年に日本レオロジー学会論文賞(受賞論文: *Nihon Reoroji Gakkaishi*, 36, 181-185, 2008)、2011 年に第 2 回ブリヂストンソフトマテリアルフロンティア賞・奨励賞を受賞(受賞業績「高分子ネットワークのシミュレーション手法の開発」)。

#### 主要論文

- 1) Masubuchi Y., Furuichi K., Horio K., Uneyama T., Watanabe H., Ianniruberto G., Greco F.,

- Marrucci G, "Primitive chain network simulations for entangled DNA solutions", *Journal of Chemical Physics*, 131(11), No. 114906 (2009)
- 2) Masubuchi Y., Watanabe H., Ianniruberto G., Greco F., Marrucci G, "Comparison among slip-link simulations of bidisperse linear polymer melts", *Macromolecules*, 41(21), 8275-8280 (2008)
  - 3) Masubuchi Y., Yaoita T., Matsumiya Y., Watanabe H., "Primitive chain network simulations for asymmetric star polymers", *Journal of Chemical Physics*, 134(19), No. 194905 (2011)

### 3.2.5. メタマテリアルの熱伝導率予測（宮崎 康次）

#### (1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

自然界には存在し得ない極めて特殊な物性を持つ物質は、総称してメタマテリアルと呼ばれている。本研究ではこのメタマテリアルの概念を熱工学に適用し、ナノ構造によって熱伝導率を物性の壁を越えて低減させること、その熱伝導率を数値解析により予測すること、さらには予測を通してマルチスケールな熱伝導計算を確立することを目的とした。これまで超格子構造や量子ドット超格子構造に見られるような薄膜技術に基づいて生み出されたナノ構造で、その高効率化が達成されたことは記憶に新しいが、メタマテリアルの熱伝導率予測を通して、ナノ多孔体のような薄膜技術に頼らないナノ構造による熱電半導体の物性改善も本研究のねらいである。研究結果を以下に示す。

- ① フォノン輸送解析の境界条件を工夫することによって薄膜に限らないナノ構造に解析を適用できるようにした。また、分子動力学計算によってフォノンの平均自由行程を見積もり、フォノンの分散関係を求めることでナノ多孔体が熱伝導に及ぼす影響を原子レベルから検討した。これらのメカニズムが解明されたことにより、例えば硬い物質すなわちヤング率が大きい物質には音速を低くする設計、フォノン平均自由行程が長い Si のような物質には、ナノ構造でフォノン輸送を人工的に跳ね返す設計が熱伝導率を低減させるのに有効であることを示した。
- ② ビスマステルライド熱電半導体とコバルト酸ナトリウムをそれぞれナノサイズにまで湿式粉碎机で砕き、それを固めてナノ孔をもつ構造体を作製、熱伝導率を 3 $\omega$  周期加熱熱伝導率計測法で調べた結果、共に（従来のフーリエの法則からは予想できない）バルクの熱伝導率の 1 割程度にまで低減されていることが確かめた。

#### 主要論文

- 1) Takashiri M., Takiishi M., Tanaka S., Miyazaki K., Tsukamoto H., "Thermoelectric properties of n-type nanocrystalline bismuth-telluride-based thin films deposited by flash evaporation", *Journal of Applied Physics*, 101(7), No. 74301 (2007)
- 2) Takashiri M., Shirakawa T., Miyazaki K., Tsukamoto H., "Fabrication and characterization of bismuth-telluride-based alloy thin film thermoelectric generators by flash evaporation method", *Sensors and Actuators, A: Physical*, 138(2), 329-334 (2007)
- 3) Miyazaki K., Arashi T., Makino D., Tsukamoto H., "Heat conduction in microstructured materials", *IEEE Transactions on Components and Packaging Technologies*, 29(2), 247-253 (2006)

#### (2) プロジェクト終了後の継続と発展状況

本研究の成果に引き続き、以下のような研究が継続されている。

- ① 2006 – 2008 年：科研費 若手研究(A)「ナノ細孔構造を利用した超高効率熱電素子の開発」では、本研究の計算結果に基づき、微粒子の自己組織化を利用したナノ細



孔構造熱電素子の作製を通して、熱電素子の特性を人工的に改善することを目的とする研究を行った。超格子構造やナノワイヤーでは全体のサイズが数 mm 程度と極めて小さいため応用先が限定され、熱電発電に利用されることがなく、局所マイクロ領域の冷却にのみ応用が提案されている程度が現状である。サブミクロン粒子の自己組織化によって、製造コストを抑えながらナノ細孔構造を制御し、かつ実用的な大きさの素子を作り上げることは、日常生活に密着した熱電発電を具現化する上で極めて重要である。研究の結果、平均直径 60nm の  $\text{Bi}_2\text{Te}_3$  ナノ粒子を利用してナノ細孔構造熱電材料を作製した。このナノ結晶薄膜の熱電特性を測定したところ、ナノ結晶によって電気伝導度よりも熱伝導を大きく低減させることで無次元性能指数  $ZT$  を改善できることを示す結果を得、超高効率熱電材料に必須な熱伝導率の物性の壁を超えた低減を達成した。一方で電気的特性を高く保つことが課題であり、ナノ結晶熱電薄膜を作製、ナノ構造を利用した熱電特性の改善手法を見出した。さらに熱電薄膜の応用として in-plane 型熱電発電デバイスを作製し、高効率熱電デバイスの可能性を示した<sup>1), 2)</sup>。

- ② 2010 – 2012 年：科研費 基盤研究(C)「ナノ構造を利用したフォノン・電子の平均自由行程解析」では、フーリエの法則が適用できないナノ構造物の熱伝導現象に対し、フォノン輸送（フォノンの弾道輸送）を解くことで、ナノサイズ効果の熱伝導に与える影響を研究している。SOI ウェハの  $\text{SiO}_2$  層を犠牲層に利用し、Si の熱伝導率と電気伝導度を同時測定できる自立膜パターンを作製した。この熱的に孤立した自立膜に電流を印加して自己発熱させ、平均温度上昇を測定することで熱伝導率を測定する手法で、カーボンナノチューブの熱伝導率測定に既に利用されている。大きさ  $1\mu\text{m}$  程度の矩形孔構造を設け、孔のないサンプルの測定結果と比較したところ、孔構造のあるサンプルの熱伝導率と電気伝導度がともに低下していた。電気伝導度は、充填率によって整理している従来の Eucken の式や Russel の式でよく低下を説明できた。一方で熱伝導率は、従来の式では説明できないほど大幅に低下していた。微細構造が Si の熱伝導率に与える影響として、熱を輸送するフォノンの平均自由行程を実験で得る手掛かりを得たことになる。
- ③ 実用化に向けた熱電材料の製造方法としては、熱電半導体の国内トップメーカーのコマツエレクトロニクスを傘下に持つ小松製作所の中央研究所と共同研究を進め特許を出願した。他にも複数国内メーカーとも研究を進めている。さらに 2007 年度からは、福岡地区が採択された文部科学省地域科学産業振興施策的クラスター創成事業（第 II 期）（2007～2011 年度）に「ナノテク無機材料の高性能化と LSI 応用の研究開発」として参加している。知的クラスターでは地元メーカーとナノテクによる高効率熱電半導体の実現を目指して、取り組みを進めていく計画である。一方、出口技術として太陽熱を利用した海水淡水化技術に熱電発電を組み込み、太陽熱で淡水と電気を生み出すシステムを東京工業大学、日揮、ササクラとの共同研究として特許出願し（「蒸気発生装置及びこれを用いたエネルギー供給システム」、国際公開番号 WO2011/121852）、2012 年 5 月 23 日付日経産業新聞で取り組みが紹介された。

- ④ さきがけ研究遂行中にもフランスの Ecole des Mines de Nancy のグループと連携して、2005～2006年度は日仏交流促進事業(SAKURA)を推進、イギリスの Surrey 大学から留学生を受け入れた。JASSO の枠組みで博士後期課程を Ecole des Mines de Nancy へ定常的に派遣、2012年度には、日本学術振興会外国人招へい研究者(短期)でアメリカのコロラド大学 Ronguii Yang 教授を研究室に受け入れるなど国際交流も活発に行っている。
- ⑤ NEDO BEANS プロジェクトの助成を受けて本研究者は、九州大学最先端有機光エレクトロニクス研究センター (OPERA) と共同で物性の壁を越えた優れた特性を持つ熱電材料 ( $ZT=1.8$ ) の開発に成功した<sup>3)</sup>。この材料はナノポーラス構造を自己組織化プロセスで生成し、生成したナノ構造によって電気の輸送を保ちながら、熱の輸送を抑えるメカニズムを利用しており、室温のようなわずかな温度差も効率的に電気に変えることができる熱電変換素子の開発を目指している。これが実現すれば、太陽電池が使えない暗所にも利用できるという期待がある。新物質を発見することなく構造で特性を改善でき、熱電変換効率の低い安価な材料の高効率化に期待できることなどから、2010年8月27日付日本経済新聞および9月22日付日経産業新聞で、その成果が取り上げられている。

<受賞>2008年にターボ機械協会 貢献賞、日本機械学会 熱工学部門 講演論文表彰を受賞。2009年に日本熱物性学会 論文賞(受賞論文: Thermoophysical properties, 29, 134-136, 2008)を受賞。

#### 主要論文

- 1) Takashiri M., Miyazaki K., Tanaka S., Kurosaki J., Nagai D., Tsukamoto H., "Effect of grain size on thermoelectric properties of n -type nanocrystalline bismuth-telluride based thin films", *Journal of Applied Physics*, 104(8), No. 84302 (2008)
- 2) Takashiri M., Miyazaki K., Tsukamoto H., "Structural and thermoelectric properties of fine-grained Bi<sub>0.4</sub>Te<sub>3.0</sub>Sb<sub>1.6</sub> thin films with preferred orientation deposited by flash evaporation method", *Thin Solid Films*, 516(18), 6336-6343 (2008)
- 3) Kashiwagi M., Hirata S., Harada K., Zheng Y., Miyazaki K., Yahiro M., Adachi C., " Enhanced figure of merit of a porous thin film of bismuth antimony telluride ", *Applied Physics Letters*, 98(2), No. 23114 (2011)

### 3.3. 第3章のまとめ

当研究領域は、初めに述べたように情報通信、バイオテクノロジー、環境に係わるナノテクノロジー分野において、これまでにない新技術、新物質、新システム等の創製を目指した新しいルートを切り拓く挑戦的な研究を対象としているもので、具体的には、ナノスケールにおける物理現象に係わる研究、化学や生物系新材料の機構・機能等に係わる研究、センシング、操作、制御等の技術の基盤となる研究、既存技術の限界に挑戦する新しい情報通信、バイオ、環境の技術の創出に向けた研究、現在まだ原理の解明等の段階にとどまっている現象を次世代のデバイスやシステムのコンセプトに結びつける研究等が含まれる。

新物質、新技術、新システムの創製という観点より、アゾベンゼンを導入した光応答性 DNA や光応答性を有する様々なインテリジェント核酸などの新物質、独自のアイデアに基づいた表面局在相互作用分光法、超臨界流体を用いた超音速ジェット法、SNPs (DNA 多型) を電気化学的に識別できる DNA プローブ技術や MRAM 開発に向けた磁壁移動のミクロメカニズム解明の理論などの新技術、細胞のソーティングやゼータ電位の評価などの有用なツール、水晶振動子の極限的高性能化によるセンシングシステムなどの新システムのような多くの優れた研究成果が得られ進展した。また、本研究に参加した研究者によって、プロジェクト期間中、期間後を通して全体として 897 件の論文発表、149 件の特許出願を生んでいる。