

戦略的創造研究推進事業  
－CRESTプログラム－

研究領域

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

研究領域中間評価用資料

平成18年3月14日

## 1. 戦略目標

戦略目標：非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製（平成14年度設定）

### 1. 名称

「非侵襲性医療システムの実現のためのナノテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」（平成14年度設定）

### 2. 具体的な達成目標

DNA、タンパク質などの生体分子の動作原理等を活用した各種の機能性材料、生体適合性材料、バイオデバイス、システム等の開発及び、ナノマシントクノロジー技術を活用した細胞手術、遺伝子治療システム、バイオアクチュエーター等の開発に向けた技術の確立を目指す。

このため、2010年代に実用化・産業化を図るべく、以下のような成果等を目指す。

- ・人間の五感に匹敵する又は五感を超える感度を持つ高感度な外場応答材などによるインテリジェントなセンサ技術の開発及び、情報処理機能を持つ使い易いマンマシンインターフェースとして、高感度かつ知的なセンサの開発
- ・ドラッグデリバリーの標的精度を単一細胞レベルにまで高めるとともに、細胞・遺伝子治療の要素技術の開発を通じた、ナノテクノロジーを設計基盤とする安全・無痛・高効率医療効果を得るトータルなシステムの提案
- ・タンパク質分子やその複合体が関与する生体内反応を手本に、分子構造及び分子間相互作用の柔軟な変化を利用した、素子自体が状況を判断して最適な動作をするナノソフトマシンの開発
- ・遺伝情報に基づいて生体が行うようなプログラムに基づく自己組織化現象によるナノ構造制御の物質・材料構築技術の探索を通じた、生体を超える分子モーター、分子デバイス、五感センサ、脳型デバイス等の人工生体情報材料の開発

### 3. 目標設定の背景及び社会経済上の要請

経済のグローバル化と国際競争の激化等に伴う産業競争力の低下、雇用創出力の停滞といった現下の経済社会の課題を科学技術、産業技術の革新により克服し、我が国の産業競争力を強化し、経済社会の発展の礎を着実に築くことが不可欠である。このような革新的な科学技術、産業技術の発展の鍵を握るものとして、ナノレベルで制御された物質創製、観測・評価等の技術であるナノテクノロジーが、近年急速に注目されている。

具体的には、

- ①新たな医療システムとして期待の高い極小システムの構築が急がれる一方、
- ②ライフサイエンスとナノテクノロジー、電子技術などとの融合等が、次代の科学技術革命を拓くものとしての期待が高い。

また、これらの実用化・産業化の目標を達成するためには、ナノレベルでの計測・評価、加工、数値解析・シミュレーションなどの基盤技術開発や、革新的な物性、機能を有する新物質創製への取組みが必須である。

なお、総合科学技術会議分野別推進戦略（平成13年9月）においても、ナノテクノロジー・材料分野においては、国家的・社会的課題の克服のため、「医療用極小システム・材料、生物のメカニズムを活用し制御するナノバイオロジー」が5つの重点

領域の1つとして位置づけられているところである。

#### 4. 目標設定の科学的な裏付け

創薬、再生医療等の医療への応用が期待されるライフサイエンス分野において、ゲノム技術の活用、疾病予防・治療技術開発、生物機能を高度に活用した物質生産、食料科学・技術開発等に加えて、新たな技術や手法の開発が求められており、そのためにナノテクノロジーの利用が不可欠である。

このようなナノバイオテクノロジーは、米国においては、2000年からCornell大学を拠点として、Nanobiotechnology Centerプロジェクトを開始している他、英国でも、オックスフォード大学、グラスゴー大学を中心としたナノバイオテクノロジーへの総合的な取り組みが開始されている等、昨今、欧米における取り組みの強化が目立つ分野である。ナノバイオテクノロジーについては、バイオテクノロジーと物理、ナノテクノロジー、電子技術などの融合が次代の科学技術革命を拓くものとして期待が高く、我が国においてもこのような新たな分野において、世界のトップを目指すべく、緊急かつ戦略的な取り組みを開始すべき領域である。

具体的には、

- ・高感度かつ知的なセンサーに関しては、情報を検知するセンサーについての開発は進んでいるところであるが、さらに多様な情報を超高感度で検知し、情報を処理伝達できる知的センサー及び材料の開発が重要度を増している。
- ・IT化医療に関しては、個々のDNA分子に対して自由に人工操作を加えるトップダウン型ナノテクノロジー的方法の開発が急務であるとともに、ドラッグデリバリーシステムとしては、高度なターゲット制度、放出医薬のモニター方法、ナノマニピュレータの開発が待たれている。
- ・ナノソフトマシンについては、既に個々のタンパク質の動態を観察、操作し、分析するための1分子テクノロジーはほぼ確立しているが、これを発展させ、細胞内での個々の生体分子複合体レベルでの機能解明と相互の分子の作用ネットワークのメカニズムの解明及びその医療応用等への取り組みが求められている。
- ・プログラム自己組織化については、最近では複数の分子種を構造制御しながら配列しようとする研究がなされているところであるが、人工分子を機能デバイスとして発展させていくためにより高密度に集積するとともに、集積した機能物質を利用したセンサー、メモリー等の開発等が求められる。

#### 5. 重点研究期間

ナノテクノロジー分野については、競争が激しく多くの研究領域を推進する必要があるため初年度のみ公募とし、次年度以降には新たに同じ研究領域での公募は行わない。1研究課題は概ね5年の研究を実施する。(なお、優れた研究成果をあげている研究課題については、厳正な評価を実施した上で、研究期間の延長を可能とする。)

## 2. 研究領域

「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」  
(平成14年度発足)

## (領域の概要)

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

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

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

## 3. 研究総括

氏名 茅 幸二

(所属：(独) 理化学研究所 役職：和光研究所 所長・中央研究所 所長)

#### 4. 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究代表者	終了時 所属・役職	研究課題	予定研究費 (全期間)
平成 14年度	伊藤 耕三	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授	トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製	270
	川合 知二	大阪大学産業科学研究所 所長、教授	プログラム自己組織化による人工生体情報材料創製	657
	栗原 和枝	東北大学多元物質科学研究所 教授	固-液界面の液体のナノ構造形成評価と制御	305
	芝 清隆	(財) 癌研究会癌研究所蛋白創製研究部 部長	プログラマブル人工蛋白質からの組織体構築	290
	下村 政嗣	北海道大学電子科学研究所 ナノテクノロジー研究センター長、教授	高分子の階層的自己組織化による再生医療用ナノ構造材料 の創製	234
	徳永 史生	大阪大学大学院理学研究科 教授	分子配列による蛋白モジュールの開発と展開	238
	富永 圭介	神戸大学分子フォトサイエンス研究セン ター 教授	ナノスケールにおける反応制御の基本原理の構築	248
	林崎 良英	(独) 理化学研究所 林崎生体分子機能 研究室 主任研究員	ゲノムレベルの生体分子相互作用探索と医療に向けた ナノレゴ開発	520
	藤田 誠	東京大学大学院工学系研究科 教授	自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳	450
	山下 一郎	松下電器産業(株) 先端技術研究所 主幹研究員	バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス	477
			<b>総研究費</b>	3,690

## 5. 研究総括のねらい

本領域は、自己組織化などの分子の秩序配列を利用したナノレベルでの構造制御により、医療、環境保全あるいは情報・通信などの分野での機能材料の創製に資することを目的とした研究グループである。一分子素子などがデバイスとして実用化されうるためにナノからマクロに達する道筋には、いかにナノ機能物質を自己組織化的に配列するか問題がある。このことは生命機能物質が DNA のプログラムに従って精緻な道筋を取り、階層構造を越えて構築されていることに例示されている。本領域では、ゲノム情報という生命科学の基本から、あるいは分子配列という化学の基本からシステム化しつつ機能材料を作り上げる試みがなされている

## 6. 選考方針

研究の狙いにあるように、本研究を遂行するために、ゲノム解析から物作りを狙うという基本的な部分、あるいはゲノム情報を部分的に利用しながら機能材料を構築するタンパク工学的研究、さらに分子化学的手法から巨大機能分子にいたる方向など、生命科学と合成化学の叡智を集めた挑戦を対象とした。選考にあたっては、計画の難易に関わらず明確かつ意義ある挑戦的テーマを掲げ、その実現に対し周到な考察と理念を持つ研究者を選考した。

## 7. 領域アドバイザー

領域アドバイザー名	所属	役職	任期
石谷 炯	(財) 神奈川科学技術アカデミー	専務理事	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
入江 正浩	九州大学大学院工学研究院	教授	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
大峰 巖	名古屋大学大学院理学研究科	研究科長、教授	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
岡野 光夫	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	教授、所長	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
中西 二郎	東北大学多元物質科学研究所	所長、教授	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
永山 國昭	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター兼生理学研究所	教授	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
吉原 経太郎	(財) 豊田理化学研究所	フェロー	平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月

### 人選・依頼に当たっての考え方

前記のように本プロジェクトは、生命科学あるいは物質科学の枠を超えており、広い視野から研究を進める生命科学あるいは物質科学の先駆的研究者がアドバイザーとして参加されることを希望した。

## 8. 研究領域の運営

上記のような方向で人選した研究グループは、いままで学会あるいは研究会で顔を合わせる事が少ない、多様で広い分野に分散している。この領域を円滑に運営するために、総括あるいはアドバイザーが頻りにチームリーダーに接触し、研究進捗に関し議論する体制を作る、さらには各グループの若手研究者を集め、若手グループとして独自の活動により、連携を図ることなどを心がけた。代表者およびアドバイザーは、各チームの研究進捗状況を詳細に把握し、その状況に応じた研究内容へのアドバイスをおこなっている。たとえば徳永チームは、タンパクから組織形成までの大きな計画を持っていたが、チーム内の先端的な要素技術開発の目覚しい進歩をより強化し、その一部はベンチャー化しつつ、細胞増殖機構などのより具体的なテーマの達成へ変換を図った。藤田チームは、比較的小規模な提案からスタートしたが、同チームの目覚しい進展と世界的な影響力を評価し、チーム規模を含めて拡大を図った。

## 9. 研究の経過

本領域が「自己組織化」というナノからバルクに至る過程で遭遇する最大のテーマを研究目標にしているため、領域内はかなり多様な研究がなされている。

3年目の段階では、化学領域の提案が目標を超えた成果を出している。藤田グループの化学翻訳された自己組織化による巨大分子は世界的な注目を浴び、その中に引用回数 7000 を超えるものがあるし、一部は薬品として製品化が試みられている。伊藤グループの環動ゲルは、すでにベンチャー化され、ソフトコンタクトレンズ、人工血管などへの応用段階にある。

生命科学分野の研究はゲノムからの情報翻訳という本質的な難関があるため、化学からの提案に比べると目覚しいものには見えない。しかし、林崎グループはわが国のゲノム解析の先導者としてゲノムからスタートした機能タンパク創製に挑戦し、最近、目的の形状をもったタンパクを作り出すことに成功した。徳永グループ、川合グループはグループ内の優れた要素技術開発によって、それだけでも目覚しいといえる成果をだしているが、本来のゴールに目がけて着実な進展をしている。山下、芝グループはタンパク工学手法による材料作りにユニークな独創性を発揮し、メディアなどにも取り上げられている。

富永、栗原グループは、テラヘルツ分光、ナノサイズの物性計測の新手法を生み出し、注目を浴びている。

また、若手グループによる共同研究もなされ、各グループ間の連携が3年目になりやっと進展している現状である。

## 10. 総合所見

本領域の研究内容は、(1) ゲノムからタンパク機能物質へ (2) 自己組織化によるナノデバイスとその医療応用 (3) 自己組織化手法を用いた合成化学と機能物質創製 (4) 新しい計測手法の開発の4つに分類される。

- (1) はゲノムという国家規模でのプロジェクトの成果をいかに応用し、医療にいたる道筋を作れるかという壮大なテーマであり、林崎、芝チームが挑戦をしており、ナノレゴ、MolCraftという新手法を基盤に研究がなされているが、糸口を掴んだ段階であり、5年のプロジェクト終了後にも継続されるべきテーマである。徳永チームは、この一端を担っているが、階層問題を解く鍵となる手法を見出したことは特筆できる。
- (2) はナノバイオロジーの正統派ともいえるべきテーマであり、わが国のこの面を代表する川合、山下グループが担当している。すでに応用に近いものから、端緒的なものまでさまざまな成果がでている。下村チームは本テーマの学理的側面と、より応用的な細胞培養において成果がみられる。
- (3) は前述した藤田、伊藤チームがおこなっており、傑出した成果を得ている。すでに実用段

階への展開を期待している。

- (4) は富永チームがテラヘルツ分光およびフェムト秒レーザー分光など分子科学の先端研究を自己組織化過程の探索手法として取り入れ、遠距離の情報交換の検出手法を確立する段階である。また栗原グループはナノざり共振法という独特の手法により固体・液体界面のナノ構造探索に今までになかった光を当て、注目すべき成果として国の内外から関心を持たれている。

これらの成果と同時に領域全体の若手研究者が次世代の研究を目指した活動を行っていることも指摘したい。

領域評価用資料 添付資料 (CRESTタイプ)  
 研究領域「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」

1. 応募件数・採択件数

平成14年度～平成16年度にかけての応募件数・採択件数

(1) 平成14年度

課題名「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」  
 応募件数 46件 採択件数 10件

(2) 平成15年度

課題名「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」  
 応募件数 17件 採択件数 0件

(3) 平成16年度

課題名「数学的手法に基づくモデル化・シミュレーションによりナノテクノロジー分野別バーチャルラボの研究の推進に寄与・貢献しうる研究提案」

応募件数 55件 採択件数 6件

上記のうち、戦略目標名「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」

応募件数 17件 採択件数 2件

上記のうち、領域名「医療に向けた自己組織化等の分子配列制御による機能性材料・システムの創製」の採択件数 0件

採択年度	応募件数	採択件数
平成14年度	46	10
平成15年度	17	0
平成16年度	17※	0
採択数 計		10

※ 平成16年度は戦略目標（3目標）毎に公募し、ナノテク分野別バーチャルラボ9領域全体で選考した。

## 2. 主要業績

(1) 外部発表件数と特許出願件数 (H14年11月1日～H17年12月31日) .

### A, 研究代表者別

	論文発表		口頭発表		その他出版物		外部発表	特許出願	
	国内	国際	国内	国際	国内	国際	合計	国内	PCT
伊藤	2	54	226	80	37	8	407	42	0
川合	5	55	180	138	26	1	405	12	8
栗原	1	21	125	50	16	0	213	4	0
芝	1	22	75	35	24	1	158	8	5
下村	3	44	266	53	30	0	396	45	8
徳永	13	26	117	60	10	2	228	7	3
富永	1	48	149	63	6	6	273	0	0
林崎	0	7	27	2	7	2	45	2	0
藤田	0	162	118	82	8	0	370	7	1
山下	0	14	58	30	9	0	111	3	0
合計	26	453	1341	593	173	20	2606	130	25

### B, 年度別

	論文発表		口頭発表		その他出版物		外部発表	特許出願	
	国内	国際	国内	国際	国内	国際	合計	国内	PCT
H14	4	32	134	34	11	1	216	7	4
H15	12	116	386	160	51	6	731	30	3
H16	7	153	436	187	63	11	857	39	12
H17	3	152	385	212	48	2	802	54	6
合計	26	453	1341	593	173	20	2606	130	25

## (2) 代表的な論文

### A、伊藤チーム

- ① Takeshi Karino, Mitsuhiro Shibayama, Yasushi Okumura and Kohzo Ito; “SANS Studies on Spatial Inhomogeneities of Slide-Ring Gels”, *Macromolecules*, **37**, 6177-6182(2004)

トポロジカルゲル（環動ゲル）のナノスケールにおける構造を、中性子小角散乱を用いて調べたところ、トポロジカルゲル（環動ゲル）では、架橋密度の増加とともに不均一構造が解消されることを見出した。通常の化学ゲルの場合には、架橋密度とともに不均一性が増大することが知られている。トポロジカルゲル（環動ゲル）では、架橋点が自由に動くことができるため、応力の不均一性が自動的に緩和することを示したものである。

- ② Takeshi Karino, Yasushi Okumura, Changming Zhao, Toshiyuki Kataoka, Kohzo Ito and Mitsuhiro Shibayama; “SANS studies on deformation mechanism of slide-ring gel”, *Macromolecules*, **38**, 6161-6167(2005)

通常の化学ゲルでは、ゲルを一軸方向に伸長すると、伸長方向と平行な散乱パターン（アブノーマルバタフライパターンと呼ばれている）が現れるのに対して、トポロジカルゲル（環動ゲル）の場合には、伸長方向と垂直な散乱パターン（ノーマルバタフライパターンと呼ばれている）が観察されることを見出した。これは、架橋されたゲルとしては初めての報告である。滑車効果により、ゲル内部の応力不均一性が緩和されていることを示しており、滑車効果の有力な検証実験になっている。

- ③ Jun Araki, Changmin Zhao and Kohzo Ito; “Efficient Production of Polyrotaxanes from  $\alpha$ -Cyclodextrin and Poly(ethylene glycol)”, *Macromolecules*, **38(17)**, 7524 – 7527(2005)

トポロジカルゲル（環動ゲル）の前駆体であるポリロタキサンについて、効率的合成法を見出した。原料のポリエチレングリコール換算で、収率は80%を超える。この発見のおかげで、ポリロタキサンの低価格・大量生産が可能になったため、トポロジカルゲル（環動ゲル）の繊維や塗料などを含めた広範囲な応用が飛躍的に進展した。

### B、川合チーム

- ① Shinichi Tanaka, Masateru Taniguchi, Susumu Uchiyama, Kiichi Fukui and Tomoji Kawai “Synthesis of Long Poly(dG)Poly(dC) DNA Using Enzymatic Reaction” *Chemical Communication.*, (2004), 2388-2389.

DNAをナノデバイスに応用するためには、欠陥の無いDNAを合成する必要がある。従来の合成法では、欠陥フリーの poly(dG)poly(dC)の合成は困難であったが、段階的酵素反応を開発することで、500塩基対の欠陥フリーDNAの合成に成功した。

- ② J.M.Kim, H.S.Jung, J.W. Park, H.Oka, T.Yukimasa, H.Y.Lee and T.Kawai “Spontaneous Immobilization of Liposomes on Electron-Beam Exposed Resist Surfaces” *Journal of the American Chemical Society*, **127** (2005) 2358-2362.

電子ビームにより基板上の表面電荷をマイナス化し、90%の陽性と10%陰性電荷を持つ脂質二分子膜と静電的な引力により基盤と固定化すると共に陰性電荷との反発力による凝集体の生成を防ぐことに成功した。本研究は人工的な生体膜である脂質二分子膜を利用することで、生体膜の界面で起こる生命機能の発見や配列技術を活用した生体情報センサーへの応用が期待される。

- ③ H. Touyama, H. Tanaka, T. Kawai and M. Kanai “Suppresing low-frequency noise in La<sub>0.8</sub>Ba<sub>0.2</sub>MnO<sub>3</sub> films by a simple method of controlling film thickness”, *Applied Physics Letters*, **87** (2005) 102504.

遷移金属酸化物薄膜（LaBaMnO<sub>3</sub>薄膜）において、薄膜の膜厚を減少させるだけで室温付近で抵抗温度係数が4～5%/Kと高くなり、またより低いノイズを示すことを見出した。これは非冷却の赤外線センサ材料として非常に有望であり、代表的な酸化バナジウム薄膜に比較し約一桁近く高い赤外線センサ性能指数を示す。

### C、栗原チーム

① Masashi Mizukami, Yasuhiro Nakagawa and Kazue Kurihara

"Surface Induced Hydrogen-Bonded Macrocluster Formation of Methanol on Silica Surfaces" *Langmuir* **21**, pp.9402-9405(2005)

近年我々は、シクロヘキサン中のシリカ表面に吸着したエタノールが水素結合により直鎖状につながった 10 nm 以上の厚みにおよぶ組織構造(表面分子マクロクラスター)を形成することを見いだしている。本研究では、相溶性の低いメタノール-シクロヘキサン 2 成分液体(メタノール濃度約 8~90 mol%の範囲で相分離)を用い、エタノールと対比し 2 成分液体の相溶性の効果について検討した。相分離濃度より遙かに低いメタノール濃度 0.03 mol%において、エタノールと同様にメタノールマクロクラスター吸着層が形成され、その吸着層による引力が  $42 \pm 5$  nm より観測された。相分離条件(メタノール濃度 9.0 mol%)では全くことなる相互作用力が観測された。これらの結果より、表面分子マクロクラスター形成はバルク中での 2 成分液体の相分離とは無関係に、表面の効果により誘起される現象であることが示された。

② Zhong, M. Mizukami, I. Fukuchi, T. Miyahara, K. Kurihara "Preparation of Nano-films by in situ Polymerization of Hydrogen-bonded Macroclusters of N-isopropylacrylamide on Silica Surfaces" *Chem. Lett.*, 34(2), 228-229 (2005)

非極性溶媒中のシリカ表面にアルコール、カルボン酸などが吸着し、水素結合により数 10 nm にもおよぶ厚みの組織構造(表面分子マクロクラスター)を形成することを見いだしている。またこの現象の応用として、シリカ表面に吸着した重合性モノマーをその場で光重合して、厚み数 10 nm、無欠陥、分子レベルで平滑な高分子ナノ薄膜の調製に成功している。本研究では、本法の展開として、温度応答性を示すことで知られるポリ(N-イソプロピルアクリルアミド(NIPAAm))の調製を吸着 NIPAAm モノマーのその場重合により行った。その結果、厚み数 nm のポリ(NIPAAm)膜が得られ、この膜上の水の接触角は室温で  $35^\circ$ 、LCST より高温の  $34^\circ$ では  $62^\circ$  となり、温度応答性の親-疎水性変化を示した。本法は簡便で基板形状を選ばないという利点を持ち、先端材料・技術においてますます重要となってきたナノコーティング技術として有効な手法となると考えられる。

③ Hiroshi Sakuma, Kenshiro Otsuki, and Kazue Kurihara "Viscosity and lubricity of aqueous NaCl solution confined between mica surfaces studied by shear resonance measurement" *Physical Review Letters* in press

固体表面に挟まれた液体の物性は、細管中の流れ制御、生体内潤滑およびマイクロ~ナノスケールの部品の摩擦・潤滑の理解・制御において重要である。我々は雲母表面に挟まれた NaCl 水溶液の薄膜の粘弾性を共振装置を用いて測定した。表面間距離が約 2 nm 以下から水分子の構造化に伴い徐々に NaCl 水溶液の粘性が増大し始め、表面間距離が 1 nm 以下における有効粘性率はバルクの値より 2~4 桁ほど大きな値 (0.1~10 Pa s) を示した。また表面間距離が 1 nm 以下の共振ピークは低く、負荷(0.55~2.15 mN)を与えた状態における NaCl 水溶液が高い潤滑効果を示すことがわかった。これらの結果は生体内の潤滑の理解においても重要であると考えている。

### D、芝チーム

① Sano K, Sasaki H, Shiba K "Utilization of the pleiotropy of a peptidic aptamer to fabricate heterogeneous nano-dot-containing multilayer nanostructures" *J Am Chem Soc*, ASAP web edition (2006)

チタン結合ペプチドが、チタンやシリコンの表面に結合する機能と、酸化シリコンの構造体をつくりだす機能を持つことに着眼し、これらふたつの機能を交互に利用した超薄膜の BioLBL 法の開発に関する報告。更に、この手法を用いて、多種の無機物ナノ粒子による超薄膜の多層化に成功。

- ②Saito H, Honma T, Minamisawa T, Yamazaki K, Noda T, Yamori T, Shiba K  
“Synthesis of functional proteins by mixing peptide motifs”  
*Chem Biol* 11(6): 765-773 (2004)

モチーフを組み合わせて人工タンパク質を創出する手法に関する報告。細胞移入モチーフと細胞死誘導モチーフを組み合わせたライブラリーを作製し、この中から細胞株に強い細胞死誘導能力をもつクローンを探し出す。モチーフが、ある順番で連結しないと期待した活性が得られないことから、この主の人工タンパク質構築に、組み合わせ（コンビナトリアル）的なアプローチが重要であることを示した。

- ③Sano K, Shiba K “A hexapeptide motif that electrostatically binds to the surface of titanium” *J Am Chem Soc* 125(47): 14234-14235 (2003)

チタン表面に特異的に結合する12残基のペプチドを、進化分子工学的手法から取得。変異体を用いた解析から、ペプチドがチタン表面に静電的相互作用で結合しているモデルを提出。

#### E、下村チーム

- ①H. Yabu, M. Shimomura “Simple Fabrication of Micro Lens Arrays”  
*Langmuir*, 21(5), 1709-1711 (2005)

高加湿度下で界面活性剤を添加したポリスチレン溶液からフィルムを製膜すると、ハニカム状に配列した空孔を持つ多孔膜が得られる。加湿空気から結露した水滴を鋳型として高分子膜に孔が形成される。水滴が溶液界面で毛管力で配列するため、周期性の良い多孔膜となる。この孔は水滴を鋳型としているため、球状の構造を持っている。本論文では、この球状空孔をレンズの鋳型として使用し、シリコンラバーで鋳型を取ることで、簡便にマイクロスケールのレンズ構造を作製し、そのレンズとしての物性を証明した。

- ② H. Yabu, T. Higuchi, M. Shimomura “Unique Phase-separation Structures of Block-copolymer Nanoparticles” *Advanced Materials*, 17(17), 2062-2065 (2005)

ブロック共重合体は異なる2つ以上の高分子セグメントが共有結合でつながった高分子であり、各高分子セグメントが溶解しない場合、数nm～数十nmのマイクロ相分離構造を形成する。既存のマイクロ相分離の研究は主にフィルム中でなされてきた。しかしながらブロック共重合体をナノサイズの微粒子中に閉じこめた場合、どのような相分離構造形成するかは長らく不明であった。ブロック共重合体の合成は精密で高純度の環境を必要とするため、ブロック共重合体の微粒子は、両親媒性ブロック共重合体のミセル構造しか知られていなかった。本論文中で我々はブロック共重合体の溶液に貧溶媒を加え、良溶媒を蒸発させるという簡便な手法により、疎水性のブロック共重合体からなる微粒子を作製できることを世界で初めて見出した。さらにその内部構造を透過電子顕微鏡で観察すると、縞状の構造体が形成されており、微粒子内部に極を持つ構造が自発的に形成されていることを突き止めた。これは微粒子内部に異方的な構造を持つ微粒子を、ブロック共重合体から作製した初めての例である。

- ③H. Yabu, M. Shimomura “Single-step Fabrication of Transparent Superhydrophobic Porous Polymer Films” *Chemistry of Materials*, 17(22), 5231-5234 (2005)

ハスの葉の表面は疎水性の脂質が突起状の構造を形成しており、凹凸のある表面を形成している。凹凸のある疎水性表面はハスの葉と同じように、水を良くはじく物性：超撥水性を示す。しかしながら表面に凹凸を形成すると、可視光が散乱するため、フィルムは白濁してしまう。我々は高湿度下で高分子フィルムをキャスト製膜すると、溶液表面に結露した水滴が鋳型となり、ミクロンサイズのハニカム状多孔体が見出されることを見出している。本論文では、フッ素樹脂からハニカム状の多孔体を形成し、さらに空孔サイズを可視光波長以下のサイズにすることで、透明でありながら超撥水性を示すフィルムを作製できることを示した。溶媒の蒸発速度を早め、結露した水滴の成長を抑制することで、最小20nmの空孔を形成できることを見出した。またこのフィルム上での水滴の接触角は160度と、非常に高い撥水性を示した。

## F、徳永チーム

- ①Hajime Mori, K. Ikeda et al., "Immobilization of diverse foreign proteins in viral polyhedra and potential application for protein microarrays" *Proteomics*, 2006, 6, 54-66,

カイコウイルス由来の蛋白質結晶の多角体に外来蛋白質を導入することに成功した。本論文では、GFP の導入も行い、GFP 由来の蛍光を多角体中に確認した。すなわち多角体中に導入された外来蛋白質は、生理活性を保持したまま取り込まれていることが推察される。このことを利用することで蛋白質アレイの実現が期待される。

- ②Hiroaki Adachi, Satoshi Murakami, Ai Niino, Hiroyoshi Matsumura, Kazufumi Takano, Tsuyoshi Inoue, Yusuke Mori, Akihito Yamaguchi and Takatomo Sasaki  
"Membrane Protein Crystallization Using Laser Irradiation"

*Jpn. J. Appl. Phys.* 43 (2004) L1376-L1378,

レーザー照射による結晶化技術 LIGHT を用いて膜タンパク質である多剤排出トランスポーターAcrB の高品質結晶の作製に成功した。低過飽和溶液内で成長した結晶は品質がよく、X線回折分解能が大幅に向上した。

- ③H. Adachi, Ai Niino, S. Murakami, K. Takano, H. Matsumura, T. Kinoshita, M. Warizaya, T. Inoue,

Y. Mori and T. Sasaki "Protein Crystallization by Combining Laser Irradiation and Solution-Stirring Techniques" *Jpn. J. Appl. Phys.* 44 (2005) 1365-1366

レーザー照射による結晶化技術 LIGHT と溶液攪拌を融合させた Combination of laser-irradiated growth and stirring (COLAS)を開発した。本技術を用いたところ、ADA Native の結晶作製の効率が飛躍的に向上した。

## G、富永チーム

- ① K.Yamamoto, Md. H. Kabir, M. Hayashi, and K. Tominaga, "Low-Frequency Spectra of the Hexamethylbenzene/Tetracyanoethylene Electron Donor-Acceptor Complexes in Solution Studied by Terahertz Time-Domain Spectroscopy" ,  
*Phys. Chem. Chem. Phys.* 7, 1945-1952, (2005).

テラヘルツ電磁波を用いた遠赤外分光により溶液中および固体結晶中におけるヘキサメチルベンゼンとテトラシアノエチレンの電荷移動錯体の分子間振動や錯体の構造揺らぎを観測することに成功した。電荷移動相互作用は分子の自己組織化の一つの原動力となる相互作用であり、その詳細な知見は錯体の生成機構や構造・電子状態についての理解に不可欠である。電荷移動錯体の分子間振動は分子間相互作用を直接反映する物理量であるため、1950年代以来、多くの研究がなされてきたが、遠赤外領域では、分子の吸収係数が小さく、また検出器や電磁波発生源が十分な機能を持っていなかったため、議論に曖昧さが多く残っていた。我々は高精度の遠赤外領域の分光器をテラヘルツ電磁波を用いて製作し、分子軌道計算との比較を行い、錯体の低振動領域のスペクトルを精査することができた。

- ② K.. Ohta and K. Tominaga, "Dynamical Interactions between Solute and Solvent Studied by Three-Pulse Photon Echo Method" , *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 78, No. 9, 1581-1594 (2005).

フェムト秒レーザーを用いて赤外領域における三次の非線形分光法を開発することにより、水素結合性液谷における溶質分子の振動遷移エネルギーの揺らぎの相関関数を決定した。液体中では常に分子は熱的に揺らぎその揺らぎは液体中でおこる化学反応や生体反応に極めて重要な役割を演じる。溶媒の揺らぎにより反応体は遷移状態にあがることができ、また反応後余剰エネルギーを揺らぎを通してすばやく媒質に放出することができる。この揺らぎを振動状態の遷移エネルギーをプローブとして精密に求めることに成功した。その結果、揺らぎの大きさ、すなわち溶媒と振動子の相互作用の大きさは溶質と溶媒の両方に依存するが、揺らぎの時定数は溶媒のみに依存し、溶質にはよらないという結果を得た。

- ③ Furutani, M. Shibata, and H. Kandori “Strongly Hydrogen-Bonded Water Molecules in the Schiff Base Region of Rhodopsins”, *Photochem. Photobiol. Sci.* 4, 661-666 (2005).

ATP 合成に直接関わるプロトンポンプの実現には、膜蛋白質という高度に組織化された反応場の中で、内部結合水を含む水素結合ネットワークの組み換えが重要であることは自明であるものの、その作動機構は現在も明らかになっていない。筆者らは、光駆動プロトンポンプであるバクテリオロドプシン研究のトップランナーとして、赤外分光法を駆使した研究を行ってきた。これまで、バクテリオロドプシン中で「異常に」強い水素結合を形成する水分子を見出したが、同様の解析をバクテリオロドプシン変異体や種々のロドプシンに対して行う中で、このような水分子はプロトンポンプ活性のあるロドプシンにのみ存在することを発見した。この事実は、プロトンポンプというナノメートルサイズで起こる複雑な過程が、1個の水分子の水素結合によって決定されることを示唆するものである。

#### H、林崎チーム

- ① Alimjan Idiris, S. Kidoaki, K. Usui, T. Maki, H. Suzuki, M. Ito, M. Aoki, Y. Hayashizaki, T. Matsuda. “Force measurement on antigen-antibody interaction by atomic force microscopy using photograft-polymer spacer”, *Biomacromolecules*, 6, 2776-2784, 2005.

種々の高分子をその鎖長をよく制御しつつ微小な探針の先端（ナノスケール）に化学固定する方法を考案した。そのような高分子探針の先端に蛋白質を化学固定することにより、活性をよく保持した状態で蛋白質一分子を捕足・移動・操作すること（ソフトハンドリング）を可能とした。ナノレゴ研究におけるタンパク質間相互作用力の精密測定とタンパク質ナノレゴの複合体構築操作（ナノマニピュレーション技術）において高い応用の可能性を有している。

- ② Kengo Usui, Shintaro Katayama, Mutsumi Kanamori-Katayama, Chihiro Ogawa, Chikatoshi Kai, Makiko Okada, Jun Kawai, Takahiro Arakawa, Piero Carninci, Masayoshi Itoh, Koji Takio, Masashi Miyano, Satoru Kidoaki, Takehisa Matsuda, Yoshihide Hayashizaki, Harukazu Suzuki, “Protein-protein interactions of the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus horikoshii* OT3,” *Genom Biology*, 6, R98 (2005)

ナノレゴタンパク質選択のために超好熱細菌 *Pyrococcus horikoshii* OT3 の遺伝子クローンをを用いてタンパク質間相互作用解析を系統的に行った。沖縄トラフ沖海底噴出孔より単離された *Pyrococcus horikoshii* OT3 は、98°Cでの最適生育温度を示す超好熱古細菌である。同菌株は、全ゲノム解析が完了し、2061 遺伝子がゲノム上にコードされているものと推定されているが、半数以上の遺伝子の機能が明確にされていない。本研究では、*P. horikoshii* OT3 の各 ORF から発現するタンパク質について、mammalian 2-hybrid (M2H) 法を用いてタンパク質-タンパク質間相互作用 (PPI) 解析を行い、相互作用の結果をもとに機能未知タンパク質の機能を予測した。

細胞内タンパク質と予測された *P. horikoshii* OT3 の 980 ORF に関して M2H 解析を行った結果、107 の PPI が検出された。それらのタンパク質に関し、75°C, 30 分間の熱処理を与えた後の相互作用を *in vitro* pull-down 法を用いて調べ、熱処理を与えない場合と比較した結果、どちらの場合でも同程度の相互作用が検出された。よって、M2H によって PPI が検出された *Pyrococcus* のタンパク質は、常温下でも優位に相互作用して機能するタンパク質であることが明らかとなった。PPI 解析の結果、得られた 57 のヘテロ相互作用データから、13 個の機能未知タンパク質の機能予測が可能となった。さらに、ヘテロ相互作用が検出されたタンパク質を真核生物、真正細菌及び古細菌の各生物腫におけるオーソログの存在レベルに応じて分類した結果、同じオーソログレベルで相互作用するタンパク質の割合が多いことが明らかとなった。

- ③ Kawai J. and Hayashizaki Y., “DNA Book”, *Genome Research*, 13, 1488-1495, 2003

DNAブックはDNAを水溶紙にスポットして書籍として綴じたものであり、遺伝子リソースに関連する情報と共に利用者に簡便かつ迅速に提供するとともに保管にも便利な常温

流通システムの媒体として開発された新しい技術である。この技術を利用して、ナノレゴチームでは有用資源である超好熱細菌 *Pyrococcus horikoshii* OT3 の遺伝子クローンを収載したパイロコッカス DNA ブックを作成し、頒布した。

#### I、藤田チーム

- ① M. Tominaga, K. Suzuki, M. Kawano, T. Kusukawa, T. Ozeki, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, and M. Fujita "Finite, Spherical Coordination Networks that Self-Organize from 36 small Components", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 621-5625  
M12L24組成 (Mは金属、Lは有機配位子) を持つ数ナノメートル径の巨大中空構造体の自己組織化に成功した。構造は質量分析法と放射光X線を用いた単結晶構造解析により明らかにした。一義構造を有し、結晶構造解析された中空構造体としては、世界最大の化合物である。配位子の頂点にポルフィリンまたはフラーレンを導入することで、配位子の数と同じ24個の官能基で球状錯体の外部を修飾できることも示した。

- ② M. Tominaga, K. Suzuki, T. Murase, and M. Fujita "24-Fold Endohedral Functionalization of a Self-assembled M12L24 Coordination Nanoball", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11950-11951

上述のM12L24巨大中空錯体を構成する配位子にアセチレンスパーサーを導入し内部空間を拡張した。これにより、内面24官能基化が可能になった。オリゴエチレンオキシド鎖の導入により球内部には疑PEGポリマーが一義構造 (形状および分子量が単一) として得られた。このPEGナノボールは金属イオンを吸蔵する性質が見られた。同様に内面を24本のフルオロアルキル鎖で修飾した「フルオラスナノボール」も自己組織化構築した。球内部への選択的なフッ素化合物の取り込みがみられた。

ナノスケール分子内面を活用したカプセル重合、生体分子 (タンパク) 包接等々、基礎および応用研究として、さまざまな展開が可能であることを示した成果である。

- ③ M. Yoshizawa, K. Kumazawa, and M. Fujita "Room-Temperature and Solution-State Observation of the Mixed-Valence Cation Radical Dimer of Tetrathiafulvalene, [(TTF)<sub>2</sub>]<sup>+•</sup>, within a Self-Assembled Cage", *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13456-13457

自己組織化中空錯体の内部で包接を介してさまざまな分子を近接させることにより、通常の液相、固相では発現しない新たな物性や反応性を観測でき。本研究では、箱型の内部空間を持つ錯体内に、電子供与性のテトラチアフルバレン (TTF) が2分子集積されることを見出した。包接TTF 2量体を1電子酸化したところ、通常、室温では観測されないTTF 2量体カチオンラジカルの混合原子価状態を極めて安定な状態で直接観測することに成功した。同様の原理で、2分子間のスピンスピン相互作用、金属—金属相互作用、高選択的[2+2]および熱[2+4]反応が観測できることも示した。分子性の材料、素子、反応場としての有用性を示した。

#### J、山下チーム

- ① Miura, A., Hikono, T., Matsumura, T., Yano, H., Hatayama, T., Uraoka, Y., Fuyuki, T., Yoshii, S., Yamashita, I., "Floating Nanodot Gate Memory Devices Based in Biomineralized Inorganic Nanodot Array as a Storage Node" *Japanese Journal of Applied Physics*, **45(1)**, L1-L3, (2006)

フェリチン内の空洞で合成したコバルトナノ粒子をMOSトランジスタのチャネル領域の熱酸化膜の直上に配置し、これを制御酸化膜に埋め込み、さらにその上にゲート電極を配置したフローティングナノドットゲート型のメモリを試作し、そのメモリ動作を世界で始めて確認した。この成功により、タンパク質を利用したナノデバイス作製手法がこれまでのシリコンプロセスと整合性が取れることをはじめて示した。

- ② Tsukamoto, R., Iwahori, K., Muraoka, M., Yamashita, I., "Synthesis of  $\text{Co}_3\text{O}_4$  Nanoparticles Using the Cage-Shaped Protein, Apoferritin," The chemical Society of Japan, **78(11)**, 2075-2081 (2005)

球殻状タンパク質フェリチンを用いてコバルト酸化物  $\text{Co}_3\text{O}_4$  の合成を、緩衝液を用いたワンポット方式で成功したことを始めて報告した。コバルトイオンは錯イオンを形成しやすいため緩衝液の選択が重要であることを示し、HEPES 緩衝液を利用することで、溶液の交換が不要で大量生産が可能な、緩衝液中でのコバルト酸化物作製を可能にした。

- ③ Iwahori, K., Yoshizawa, K., Muraoka, M., Yamashita, I., "Fabrication of ZnSe Nanoparticles in the Apoferritin Cavity by Designing a Slow Chemical Reaction System" Inorganic Chemistry, **44(18)**, 6393-6400, (2005)

球殻状タンパク質フェリチンを用いて、粒子径のそろった II-VI 族化合物半導体 ZnSe ナノ粒子を始めて合成し、さらに突然変異体を用いてその合成メカニズムの仮説を報告した。これまでの Yamashita らの CdSe の合成手法を発展させることで精度をあげ、さらにフェリチン内部空間でまず Zn イオンが蓄積された後に Se イオンが進入することで ZnSe 核形成が行われることを示した

### 3. 受賞等

平成 18 年 1 月 31 日現在

受賞者名	賞の名称	授与者名	受賞日 (時期)
川合 知二	紫綬褒章	内閣総理大臣	平成 15 年 4 月
川合 知二	日本応用磁気学会学術奨励賞 (内山賞)	日本応用磁気学会	平成 15 年 12 月
川合 知二	第 43 回日本産業映画・ビデオコンクール経済産業大臣賞	(社) 日本産業映画協会・毎日新聞社	平成 16 年 6 月
芝 清隆	武田研究奨励賞	(財) 武田計測先端知財団	平成 14 年 11 月
芝 清隆	癌研究会学術賞	(財) 癌研究会	平成 18 年 1 月
林崎 良英	文部科学大臣賞	文部科学大臣	平成 16 年 4 月
林崎 良英	科学技術への顕著な貢献 in2005	科学技術政策研究所	平成 17 年 12 月
藤田 誠	E.L.Muetterties Lecture (UC Berkeley 化学科 Lectureship 賞)	カリフォルニア大学バークレー校化学科	平成 15 年 4 月
藤田 誠	名古屋メダル シルバーメダル賞 (国際賞)	名古屋メダル組織委員会、万有生命科学振興国際交流財団	平成 15 年 11 月
藤田 誠	International Izatt-Christensen 賞 (国際賞)	大環状化学国際会議	平成 16 年 7 月
藤田 誠	G.W.Wheland Award (シカゴ大学 Lectureship 賞)	シカゴ大学化学科	平成 18 年 4 月 (予定)

#### 4. シンポジウム等

平成 18 年 1 月 31 日現在

シンポジウム名	日時	場所	入場者数	特記事項
第 1 回研究代表者会議	H15.1.25	JST 八重洲通りビル 6 F 会議室	非公開 (総括・アドバイザー、研究代表者・メンバー、JST 関係者)	領域のキックオフ ミーティング 参加者数 30 名
第 2 回研究代表者会議	H15.6.21 ～6.22	ホテル法華クラブ 藤沢	同上	参加者数 51 名
第 1 回研究成果報告会	H15.12.27	チサンホテル新大阪	同上	参加者数 47 名
第 1 回若手研究討論会	H16.5.28 ～5.29	チサンホテル新大阪	同上	参加者数 50 名 (内、若手 41 名)
第 3 回研究代表者会議	H16.6.19 ～6.20	北海道大学ナノテクセンター	同上	参加者数 51 名
第 2 回若手研究討論会	H16.7.30 ～7.31	ウエルシティ湯河原	同上	参加者数 38 名 (内、若手 30 名)
第 3 回若手研究討論会	H16.11.12 ～11.13	熱海ビレッジ	非公開 (総括、アドバイザー、研究メンバー)	参加者数 24 名 (内、若手 21 名)
第 1 回公開シンポジウム	H17.2.1	国連大学	300 名	講演 4 題 パネルディスカッション ポスター発表 31 題
第 4 回若手研究討論会	H17.2.4～ 2.5	ホテル阪急エクス ポパーク	非公開 (総括、招聘者、研究メンバー)	参加者数 35 名 (内、若手 30 名)
第 5 回若手研究討論会	H17.7.20 ～7.21	ホテル大観荘	非公開 (総括・アドバイザー、研究代表者・メンバー)	参加者数 38 名 (内、若手 35 名)
第 4 回研究代表者会議	H17.7.21 ～7.22	ホテル大観荘	非公開 (総括・アドバイザー、研究代表者・メンバー、JST 関係者)	参加者数 63 名
第 6 回若手研究討論会	H18.1.27 ～1.28	ホテル舞子ビラ	非公開 (総括、招聘者、研究メンバー)	参加者数 34 名 (内、若手 30 名)

## 5. その他の重要事項（新聞・雑誌・テレビ等）

- (1) 「25倍伸びる素材 東大教授が起業」 2004年5月11日 日経新聞朝刊（伊藤チーム）
- (2) 「東京大学 ゲルでベンチャーを育成」2004年9月2日 NHK おはよう日本（伊藤チーム）
- (3) 「温度で応答の高分子ゲル」 2004年3月16日 日刊工業新聞（伊藤チーム）
- (4) 「オーダーメイド治療に威力 画期的DNAチップ開発 阪大グループ ナノテクを駆使」平成16年3月2日 産経新聞（川合チーム）
- (5) 「五感並みセンサー 将来は・・・「イライラ」→ハーブの香り 「におう」→成分検知し警告 世界初、阪大が開発」平成16年6月21日 産経新聞（川合チーム）
- (6) 「赤外線センサー 感度6倍の素子 阪大産研 電気抵抗の変動幅拡大」平成18年1月27日 日経産業新聞（川合チーム）
- (7) 「癌研究会・癌研究所 人工ペプチドを利用 半導体名の粒子多層化 再生医療への応用も」平成18年1月19日 化学工業日報（芝チーム）プレス発表
- (8) 「進化を模倣する人工遺伝子・人工タンパク質」平成15年3月22日 週間ダイヤモンド（芝チーム）
- (9) 「分子生物学会、癌研、がん細胞にアポトーシスを引き起こす人工蛋白質を作製」平成14年12月16日 バイオテクノロジー・ジャパン（芝チーム）
- (10) 「北大の下村教授G, ハニカム材料で細胞分離に成功」2004-6-14 日経先端技術（下村チーム）
- (11) 「高分子とナノ粒子、北大・JST水と有機溶媒で簡単・安価に製造」2004-12-12 日経産業新聞（下村チーム）
- (12) 「北大の下村教授、自己組織化を利用するきわめてシンプルなナノ・マイクロ構造の創製法を解説」2005-2-15 日経ナノテクノロジーPD（下村チーム）
- (13) 「起業のまち 大阪—大阪大学発ベンチャー 株式会社創晶」（2005-09-18） テレビ大阪（徳永チーム）
- (14) 「挑戦者」異分野の知を持ち寄って革新的な結晶化技術を確立」（2005-08-15） 日経バイオビジネス（徳永チーム）
- (15) 「フェムト秒レーザー利用、培養細胞の配列、阪大、水中で高精度に」（2005-10-17） 日刊工業新聞（徳永チーム）
- (16) 「混ぜるだけでナノテク素材 - ウイルス手本に構造組み立てー」平成15年9月17日、朝日新聞 朝刊（藤田チーム）
- (17) 「いきいきサイエンス ナノケミストリー」平成15年11月25日、読売新聞（藤田チーム）
- (18) 「ナノ世界の「自己組織化」技術 心地良さ求め形状自在」平成18年1月25日 読売新聞（藤田チーム）
- (19) 「バイオナノプロセス」（2004年12月3日 日本経済新聞）（山下チーム）
- (20) 「ナノマシンを創る生体超分子が実現する未来の電子素子」2003年11月号 日経サイエンス（山下チーム）
- (21) 「ナノとバイオで次世代半導体」 2003年1月6日号 日経ビジネス（山下チーム）

## 6. その他の添付資料

なし

## 7. 中間評価結果

### 平成14年度採択平成17年度中間評価

1-1. 研究課題名：トポロジカルゲルを利用した医療用生体機能材料の創製

1-2. 研究代表者名：伊藤 耕三

1-3. 研究概要

本研究は、外部刺激により架橋点の運動の制御が可能な環動ゲルを創製し、医療などへの応用を図るものであり、特に、化学修飾した環動ゲルの特性をさまざまな手法で決定し、その特性に応じた実用化を図るものである。

これまで、環動ゲルが従来のゲルの特性を大幅に変化させることを見出し、ソフトコンタクトレンズ、人工血管、軟骨などへの展開を可能とした。

本研究は、本研究領域のなかでも、実用化への道筋がもっとも近く、ベンチャー企業の立ち上げが現段階でなされており、画期的なものである。

1-4. 中間評価結果

1-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

プロジェクト発足3年で、提案事項のほとんどが解明され、それを土台に次々と面白い有用な現象を発見している。現象の解明がしっかりと行われ、それ故、その応用が確実に展開されるという理想的な進捗状況である。

ただ、光応答のためにアゾベンゼンを利用した環動ゲルは、いまだ成功しておらず、その見込みが立っていないことは、やや問題である。

すでに、応用展開のためのベンチャー企業を設立している。そのため、応用の成果についてはここで報告することができないが、本研究が与える国内外へのインパクトは、伊藤教授の国際学会等での招待講演の激増によく反映されている。

1-4-2. 今後の研究のあり方

光応答環動ゲルの実現が今後の研究のポイントの一つであろう。いずれにせよ、今後ますますこのユニークなゲルの応用を拡大すべく、連携の輪を広げる必要がある。

1-4-3. 総合評価

前述したように、本研究は予想以上の速度で進展し、ベンチャーへの展開にまで進んでいる。今後は応用の加速を行うこと、さらに基礎を固め、特性を解明することが求められる。

2-1. 研究課題名：プログラム自己組織化による人工生体情報材料創製

2-2. 研究代表者名：川合 知二

2-3. 研究概要

生体はDNAが発するプログラムにより生体分子の自己組織化によって、精緻な機能をもつシステムを構築している。本研究は生体の持つプログラム自己組織化のメカニズムを模倣し、高機能物質、デバイス、システムを創製することを目的としている。ボトムアップナノテクノロジーが立ち向かうべきもっとも重要な問題（階層問題）に正面から挑戦する研究であり、正攻法ゆえの困難を抱えつつも着実に進展している。

2-4. 中間評価結果

2-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

(1) バイオ分子デバイスグループ、(2) 生体情報ナノデバイスグループおよび(3) 多次元自己組織化五感センサー・メモリーグループの3つが平行して研究をおこなっている。

- (1) ではきわめて多くの要素技術が必要であるが、位置決め、部品製作、電極、電極と分子の接合（これは特に重要）、測定用のプローブ顕微鏡技術の開発など、いずれもの困難をかなり解決している。特に分子と電極の接合問題に一石を投じたことは注目すべきである。
- (2) では感度向上のための薄膜でのウェル生成など、明るい方向を見出している。
- (3) では特に感度の高い赤外センサーが開発されたことなどが特筆される。  
味覚センサーの初期的開発は成功し、より高度の五感センサーへの期待がなされている。

#### 2-4-2. 今後の研究のあり方

かなり大きな目標と規模を持った研究であるが、総合的に着実に進展している。おそらく、バイオ分子デバイス開発は、階層問題を伴うなど今後がやや懸念されるものである。

#### 2-4-3. 総合評価

要素技術開発ではかなり多くの成果がでている。この研究が総合的で着実に進展していることを勘案すると、総花的な研究ではなく、五感センサーの初期過程などで目に見える成果を挙げることが望まれる。

### 3-1. 研究課題名：固一液界面の液体のナノ構造形成評価と制御

#### 3-2. 研究代表者名：栗原 和枝

#### 3-3. 研究概要

ナノ共振ずり測定という手法を用いて、固体と液体界面のナノ構造を測定する開発研究である。本手法は走査型トンネル顕微鏡など、従来から用いられている手法とは別のナノ構造観測手法であり、微細空間へ閉じ込めた液体内のナノ構造研究に適合するものである。提案者らは、本手法を本研究領域におけるさまざまな機能分子の界面における構造変化に応用すべく、精力的な研究を行い、液体のような柔らかい物性を捉えることに成功しており、今後の展開が期待される。

#### 3-4. 中間評価結果

##### 3-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

ナノ計測手法として独自のものであり、今後国際的な評価が高まることが期待され、当初の見込み以上に応用が開けていることが、評価委員の一致した見解であった。

ナノ共振ずり測定ツインパス型装置、フーリエ変換による迅速測定方法の開発など、計画以上なものが、着実に進捗し、今後の共同研究、応用などが期待できる。本研究に理論Gが参加しているが、現段階では、その寄与が見えないことにはいささかの問題がある。

##### 3-4-2. 今後の研究のあり方

閉じ込め空間でのナノ液体構造は生命体、ナノ液体など、今後研究がなされる重要領域であり、本研究で開発した手法が将来に果たす役割は大きなものである。

##### 3-4-3. 総合評価

ナノ共振ずり測定法など、従来測定が容易でなかった固一液界面のナノ構造に対するユニークな手法を開拓したことは高く評価される。

STMなどとは違って、アトムレベルという立場より、むしろメソスコピックレベルからのアプローチであることがこの研究をより意義あるものにした。地道な展開を続けているが、より大胆に（たとえば生体膜界面など）テーマを選択することが望まれる。

### 4-1. 研究課題名： プログラマブル人工蛋白質からの組織体構築

#### 4-2. 研究代表者名：芝 清隆

#### 4-3. 研究概要

骨の代替として利用されるチタンの高機能化を可能とする、「チタン結合能力」、「骨化誘導能力」、「ヒドロキシアパタイト誘導能力」をもつ人工タンパク質を開発し、歯科領域での新しいチタンインプラント素材を開発することを目的にした研究である。ゲノム情報からスタートして人工的にタンパク質をつくり、骨に優しい素材を提供するという、実用にいたるものである。

多くの試みから目的の機能を引き出すという難作業を繰り返すため、かなりの試行錯誤がなされ、チタン結合能力をもつタンパク質を見出している。3年を経過している現状で、さらなる発展を遂げることが求められている。

#### 4-4. 中間評価結果

##### 4-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

人工タンパク質創製技術である MolCraft 法に基づいてタンパク創製が行われている。チタンに親和性のあるタンパク質を見出したことは評価できる。今後は骨化誘導能力などを持つタンパク質の創製などが求められる。

また、この手法を応用して Bio-LBL 法と呼ばれる手法を開発し、交互集積層薄膜を創製することに成功している。さらに、山下チームと共同で電子素材の開発も進めている。これらは本研究の本来の方向ではないが、今後連携研究として積極的に進展されるべきであろう。

##### 4-4-2. 今後の研究のあり方

骨化誘導能力、ヒドロキシアパタイト誘導能力のあるタンパク質を見つけるという重要課題があるが、これは難問題である。

##### 4-4-3. 総合評価

MolCraft 法の有効性が確立されるためには、まだ多くの問題があるが、チタン親和性のあるタンパク質が見出された成果を高く評価したい。

あと2年で、実用材料としてのインプラント材料創製の可能性を第一目標として研究がなされるべきである。

#### 5-1. 研究課題名：高分子の階層的自己組織化による再生医療用ナノ構造材料の創製

#### 5-2. 研究代表者名：下村 政嗣

#### 5-3. 研究概要

本研究はボトムアップナノテクノロジーにおける自己組織化手法の有効性の実証として、高分子微粒子、高分子薄膜を作成し、さらにそれらの複合からハニカム状高分子フィルム、ナノ構造を持つ高分子微粒子を作成し、その学理解明と、医療への応用を図るものである。

ハニカム構造薄膜の医療応用は医学との連携を行う段階、学理探求は数理科学グループの参画を図るなど意欲的なグループ作りを行ったが、この2つの目的が平行に進行しつつあるという問題を抱えている。

#### 5-4. 中間評価結果

##### 5-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

(1) 微粒子作製・集積化 G、(2) 構造解析 G、(3) 数理シミュレーション G、(4) 再生医療 G の4グループ体制で、研究を行っている。

(1) のグループは研究代表者の従来の研究から得られた成果にもとづくものであり、微粒子、ハニカム構造の薄膜の生成に成功しているが、その構造はナノサイズとしては大きなものであり、わが国で他のグループが達成しているより小さなハニカム構造への挑戦はみられていない。

(2) のグループは微粒子内部構造解明などに一定の進歩が見られる。

(3) のグループは、学理的な基礎研究であり、独自性があり、今後のこのグループの存在

の重要性は予見できるが、現状では実験を説明するにはあまりにも距離がある。

(4) のグループはいろいろ興味ある結果が得られているが、ハニカム構造そのものとの関連の解明が急務と思われる。

#### 5-4-2. 今後の研究のあり方

再生医療へのハニカムの応用は重要に思われる。より突っ込んだ解析が必要である。その反面、自己組織化の学理は再生医療研究とかけはなれたものであり、両者のマッチングがありえるのか、グループのまとめ方を検討する必要がある。

#### 5-4-3 総合評価

自己組織化の学理追及と医療応用両面から研究を遂行するという大きな目標があるが、3年を過ぎた現段階では、医療応用に主眼を置き、学理面は長期戦略をたてつつ、現状でなしうる限りを明確にしつつ研究すべきである。

### 6-1. 研究課題名：分子配列による蛋白モジュールの開発と展開

#### 6-2. 研究代表者名：徳永 史生

#### 6-3. 研究概要

生体での階層構造で、各階層をモデル化したモジュールとして創製するため、タンパクモジュールから出発して、細胞さらには組織創製を目指す。

そのために、タンパク素子作製G、モジュール作製G、モジュール機能発現G班、細胞増殖誘導Gの4グループが共同して研究を遂行する。レーザーマニピュレーション技術を用いることに独自性を持ち、ある程度の成果が期待されるが、最終目標への道は遠い。

#### 6-4. 中間評価結果

##### 6-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

きわめて壮大な目標で、タンパクから細胞、組織へと階層を超えた生命機能創製を図るものである。

本研究内でタンパク結晶作成手法に革新的な進歩を遂げたこと、多角体結晶のタンパク素子を開発したこと、レーザーマニピュレーションにより、タンパクのみならず細胞のハンドリングを成功させたなど、要素技術は目覚ましいものがあるが、あまりにも大きなテーマ設定のため、研究が遅々として進展していない。

##### 6-4-2. 今後の研究のあり方

計画を見直して、より目的を明確に絞り込む必要がある。

##### 6-4-3. 総合評価

各グループが独自に要素技術を開発し、結晶化の手法、レーザーハンドリングなどに見るべき成果がある。しかし、代表者がリーダーシップを発揮し、明確な研究ターゲットを絞り込み、そこに邁進することなしに、進展は望めない。

### 7-1. 研究課題名：ナノスケールにおける反応制御の基本原理の構築

#### 7-2. 研究代表者名：富永 圭介

#### 7-3. 研究概要

さまざまな分光学的手法を駆使し、分子論的レベルから自己組織化された系の構造や機能発現機構を解明する手法を開発することを目的とする。

本チームは、わが国の分子分光学的の代表的研究者によって構成されており、最新の分光法が複雑で、遠距離の相互作用を理解するための有用な手法であることを示すことが図られた。現

在では、比較的近距离での相互作用について明確な結果が得られているが、この問題をより遠距離にまで及ぼす試みなどが求められている。

#### 7-4. 中間評価結果

##### 7-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

新規に赤外フェムト秒パルス装置が稼動し、その有用性が示された。溶液での溶媒分子と溶質分子との相互作用など、いくつかの新しい成果が得られた。

本チームには、独自の手法を持つ分光研究者が参加しており、たとえば、バクテリオロドプシンの光駆動プロトンポンプの機構が解明されているなど、各グループの成果は高く評価できる。今後、これらグループの連携による自己組織化された系でのダイナミクス研究が推進されることが望ましい。

##### 7-4-2. 今後の研究のあり方

この研究はわが国を代表する分光研究者によって進行されており、各人の研究は世界に誇るものである。しかし、本領域での研究方向にむけた、的を絞った連携研究が望まれる。

##### 7-4-3. 総合評価

各人の高い研究能力を結集し、テーマを絞ってピークを作りあげることによって物理化学的手法の有用性が示されるであろう。

#### 8-1. 研究課題名：ゲノムレベルの生体分子相互作用探索と医療に向けたナノレゴ開発

#### 8-2. 研究代表者名：林崎 良英

#### 8-3. 研究概要

ゲノム解析から解明された親和性のあるタンパク素子（ナノレゴ素子）の複数個から人工融合タンパク（ナノレゴ）を設計・作成し、自己組織化能力のある新しい機能材料を作成することを試みるものである。

生命体が40億年かけて作成した知恵を模倣するもので、ゲノム解析の次段階で物質科学がなすべき基本的問題であり、わが国のゲノム解析の第一人者が研究代表者として挑戦する。現状では、さまざまな問題点が見出されているが、このような地道で困難な道筋がゲノム研究者によってなされることを高く評価する。

#### 8-4. 中間評価結果

##### 8-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

スタート時点でナノレゴ概念の基本としてタンパク間相互作用を定量化する試みを行うなど、基礎から積み上げ、生命科学から物質科学への道筋を開く努力がなされた。結果として、タンパク間相互作用は定量化できる見込みが付き、同時に直線的なタンパク集合が実現されたことは、まだこの研究が端緒であるとはいえ、一応の道が開けたと評価できる。

生物学的に大きな意味のある研究を材料科学に移すための努力は、本領域研究以降も継続されるべきであろう。

##### 8-4-2. 今後の研究のあり方

ナノレゴという新しい概念は多くの研究者にインパクトを与える。しかし、蛋白質の集積体作成が幾何学的発想によるデザインだけではうまくいかないことは、山下チームが抱えるのと同様の問題であり、熱力学原理を基礎とした計算科学のシミュレーションをもっと多用すべきである。

##### 8-4-3. 総合評価

ナノレゴ素子の開発は成果を得ている。今後この応用に全力をつぎ込むことが望まれる。

9-1. 研究課題名： 自己組織化分子システムの創出と生体機能の化学翻訳

9-2. 研究代表者名：藤田 誠

9-3. 研究概要

生体系の精密な自己組織化の仕組みを人工的に取り入れ、精密設計された小分子がナノ領域で自己組織化し、生体分子に匹敵する自己組織化分子システムを創製し、その機能性を実証するものである。

本研究は、化学分野の論文引用度を含め世界的に最高の評価を得たものであり、わが国が世界に誇る成果である。

9-4. 中間評価結果

9-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

収率 100%のデザインされた巨大分子創製技術により、提案内容をはるかに超えた、さまざまな興味ある物質、機能、現象が見出されており、合成化学の醍醐味を誇る結果であり、評価委員全体が高い評価を与えた。

本研究代表者ととも質量分析グループが参加し、研究代表者の研究の質を高めている。

9-4-2. 今後の研究のあり方

本研究で創製された巨大分子系がさらに有用な応用がなされることを、他グループとの積極的な連携などでなされるべきである。

9-4-3. 総合評価

現段階で最高であることが評価委員一同の結論である。

10-1. 研究課題名： バイオのナノテクノロジーを用いたナノ集積プロセス

10-2. 研究代表者名：山下 一郎

10-3. 研究概要

生物の持つナノテクノロジーを活用し、ナノサイズの無機ナノ構造、特に、電子デバイス構築に応用できるナノ構造をフェリチンタンパク質を主として利用し、構築しようとするものである。

バイオミネラリゼーションを利用し、フェリチン内に金属、半導体を詰めこみ、フェリチンを規則的に配置し、電子メモリーデバイスあるいはその他の能動デバイスへと応用を試み、かなりの成果を得ている。

10-4. 中間評価結果

10-4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

フェリチンを用いたナノ構造、バイオミネラリゼーション、デバイス応用へと研究が発展しつつある。本研究は、応用への基礎段階を固めるものであり、バイオミネラリゼーションの機構解明がなされるべきであるとの意見が多くの評価委員から提出された。

その他、特異な形をしたタンパク集合体の合成が試みられ、チューブ形などの創製に成功しているが、基板表面に十分な大きさの2次元規則パターンを作り出すデバイスとしての使用に耐える手法開発が遅れている。

10-4-2. 今後の研究のあり方

本研究は本研究代表者が行っている応用研究と対を成しているものである。より基礎的という意味で、機能タンパク合成、バイオミネラリゼーション機構の解明、および単純にナノ構造2次元パターンを作る自己組織化手法開発に力点を置くべきである。

#### 10-4-3. 総合評価

電子デバイス応用可能なナノ構造をタンパクの自己組織化により効率よく作成するための要素技術確立のための研究としては着実に進行していると評価する。基礎的な過程のメカニズム解明を行う必要があることを付記する。