

独立行政法人**科学技術振興機構**
国際共同研究事業
追跡評価用資料
(追跡調査報告書)

分子転写プロジェクト(1997～2001)
代表研究者 新海 征治

目 次

| | | |
|--------|------------------------------------|----|
| 1. | はじめに..... | 1 |
| 2. | プロジェクトの研究成果とその後の展開 | 2 |
| 2.1 | プロジェクトの狙いとプロジェクトで達成された成果..... | 2 |
| 2.1.1 | 発足時の課題を取り巻く研究・技術水準..... | 2 |
| 2.1.2 | プロジェクトが目指したこと | 2 |
| 2.1.3 | 成果の概要と目標達成状況 | 2 |
| 2.2.3 | 特許出願 | 9 |
| 2.2.4 | オランダ側成果の例..... | 9 |
| 2.2 | プロジェクトの展開状況 | 12 |
| 2.2 | プロジェクト終了後の基礎研究としての発展 | 13 |
| 3. | プロジェクトのアウトカムとインパクト..... | 16 |
| 3.1 | 科学技術の進歩への寄与..... | 16 |
| 3.1.1. | プロジェクトから生まれた潮流—..... | 16 |
| 3.1.2 | 多糖類 / 核酸相互作用とその応用研究 | 18 |
| 3.1.3 | 新学会の創設..... | 19 |
| 3.1.4 | その他..... | 19 |
| 3.1.5 | 統計資料に見た科学技術への影響 | 19 |
| 3.1.5 | 表彰 | 26 |
| 3.2 | 経済・社会的な効果効用と波及効果 | 26 |
| 4. | 研究交流状況および科学技術活動への波及効果..... | 27 |
| 4.1 | プロジェクト主(共)催の国際会議(共同シンポジウムなど) | 27 |
| 4.2 | 日本 - オランダ間の技術交流, 技術移転 | 27 |
| 4.2.1. | 日本からオランダへ..... | 28 |
| 4.2.2 | オランダから日本へ..... | 28 |
| 4.3 | 研究者の相互派遣 | 28 |
| 4.4 | プロジェクト成果の波及効果 | 29 |
| 4.4.1 | ナノテクノロジーへの寄与..... | 29 |
| 4.4.2 | 新研究機関 Nano Ned の設立 | 29 |
| 4.4.3. | 産学協同研究体制 MESA+の発足 | 29 |
| 4.5 | 人材育成 | 29 |
| 4.5.1 | プロジェクトから育った人材の状況..... | 29 |
| 4.5.2 | 学位取得..... | 30 |
| 4.6 | その他..... | 30 |

1. はじめに

ICORP 分子転写プロジェクトが開始された 1997 年は、時あたかもホスト・ゲスト化学の成長期にあり、関連報文数も年々増加の一途を辿っていた(3.1.5 統計資料に見た科学技術の影響の各項参照)。新海代表研究者自身も、これに先立って ERATO「新海包接認識プロジェクト」(1990~1995)を主宰し、カリックスアレーンやフェニルボロン酸を用いた分子認識のテーマで業績を重ね、この分野の発展の一翼を担っていた。また ERATO の「国武化学組織プロジェクト」(総括責任者:国武豊喜教授,1987~1992)では、界面の分子認識、超薄多層フィルムや分子組織性セラミックスなど超分子構造を自己組織的に構築することが試みられた。これら一連の研究成果は、現代のナノテクノロジーの基盤形成に大きな役割を果たした。

分子転写プロジェクトでは、ERATO での成果をふまえて、さらに「ゲスト分子を鋳型に用い、まずホスト分子の断片と相互作用させた上でしかるべきマトリックス上に組織化し『精密配列した分子組織』を得、これをマトリックスに固定化してゲストに対する分子記憶を刷り込む」という従来のホスト - ゲスト化学の一般的手法とは全く逆の視点に立脚したコンセプトを設定した。具体的には、分子記憶を高効率に固定化する手段とそのためマトリックスの探索を進め、併せて分子記憶をもつ表面・界面を最新の物理化学的手法を駆使して解析し、刷り込みの方法と分子組織の関係をナノレベルで解明することを主たる研究テーマとした。

また、鋳型に用いるゲスト分子として生理活性物質、発がん性物質、酵素(タンパク質)、遺伝子、リボソーム、糖質、水性ゲル超構造体などの生体関連物質を選ぶことにより、生体系にアクセスするための接点を探索した。

分子転写法的な研究としては、本プロジェクト以前にもクラウンエーテル¹やポルフィリン-Zn 錯体を用いた鋳型合成法²、あるいはスチレンボロン酸による鋳型重合法³などの試みがあったが、いずれも個別的な色彩が強く、分子転写の用語自体も定着の段階には達していなかった。本プロジェクトは、タイトルに「分子転写」を掲げるにより、上述のコンセプトや方法論を中心に総合的・体系的なアプローチを試み、ホスト - ゲスト化学の分野に新たな潮流を起こすことを目標に推進された。

なお、共同研究の相手国オランダ側からは、代表研究者としての D.N.Reinhoudt 教授(Twente 大学)の他に R.J.M.Nolte 教授(Nijmegen 大学)、E.W.Meijer 教授(Eindhoven 大学)、B.L.Feringa 教授(Groningen 大学)と、この分野で国際的に著名な研究者が参加した。

¹ G.Illuminati et al; 105,555(1983)

² S.Anderson et al; Acc.Chem.Res.,26,469(1993)

³ G.Wulff et al; J.Chromatogr.,167,171(1978)

2. プロジェクトの研究成果とその後の展開

2.1 プロジェクトの狙いとプロジェクトで達成された成果

2.1.1 発足時の課題を取り巻く研究・技術水準

本プロジェクトが発足した 1997 年当時のホスト・ゲスト化学研究の主流は、新海代表研究者自らが ERATO「包接認識」プロジェクトで進めていたように、ゲスト分子の形状に応じてホスト分子ないし集合体を設計・合成した上でそのスペースにゲストを取り込む方法によっていた。このやり方ではホスト分子(集合体)の設計に大きな制約を伴い、かつ合成が極めて困難であった。

またゲスト分子をテンプレートとして利用する方法も前章で述べたように鑄型合成法や鑄型重合法などが報告されていたが、いずれも特殊な系についてのものであり、鑄型分子の転写方式などの点で未だ完成の域には達していなかった。

2.1.2 プロジェクトが目指したこと

その意味では、本プロジェクトの基本構想として提唱された「分子転写法」の試みは、主として非共有結合による超構造体の自己組織的構築、ゲスト分子やマトリックス基盤の選択、転写の方法論的検討、新材料創製への方向付けなどを含めた総合的・体系的なアプローチであり、その点ですぐれて意欲的・挑戦的なものであった。

2.1.3 成果の概要と目標達成状況

(1) 成果の概要

当初の基本構想に沿って鑄型転写の研究を推進した結果、ゾル - ゲル転写法の確立、低分子有機ゲルの構造転写、ボロン酸 / フラーレン基盤による糖質認識、その他の糖分子レセプター(糖分子記憶システム - キラリティ識別)、糖質によるポリアミノ酸の構造制御、核酸塩基をゲストに刷り込んだポリイオンコンプレックス、カーボンナノチューブの超(高次)構造体など、広い範囲にわたりホスト - ゲスト化学にかかわる革新的な情報を豊富に蓄積し得たこと、およびプロジェクトの後半になって、はじめの予想になかった β -1,3-グルカン(シゾフィラン) / 核酸複合構造(3重らせん構造)を発見し、その後の応用展開のための糸口を作ったことなどは、特筆に値する成果であった。このうちシゾフィランやゾル - ゲル転写など、これらの成果の一部が、プロジェクト終了後の実用化へ向けて DDS(ドラッグ・デリバリー・システム)など種々の開発につながっていった。

(2) 目標達成状況

全般的には、以下の諸点から見て、当初に想定されていた本プロジェクトの目標は十分達成されたと考えられる。

- 「分子転写」という新概念を定着させ、従来存在しなかった研究分野を創生し、“molecular transcription”、“sol-gel transcription”、“surface transcription”などの術語や概念を一般化した。
- ゾル-ゲル転写法、多糖類(β -1,3-グルカン) / 核酸複合体をはじめとする多彩な個別的研究成果を得た。
- 個々の成果を通じて、主題として取り上げた分子転写法の「宿主-ゲスト化学の新規なアプローチ手段」としての有効性を実証した。
- 相手国(オランダ)との共同作業 - 研究・技術交流の面でも有意義な結果を残せた。
- 成果の実用化につながる新しいベンチャー企業を設立した。

(3) 問題点・実施されなかったテーマ

- 研究構想中にゲスト物質として掲げられていた「発がん性物質」「リボソーム」「酵素」などの生体関連物質へのアプローチは、シゾフィラン / 核酸複合体の発見(この成果はプロジェクトの発展研究(SORST)で大きい発展を見た)を除いてはプロジェクト期間内で取り上げられず、次段階の検討に持ち越された。
- ゾル-ゲル転写法により低分子有機ゲルの立体構造を無機物の表面に刷り込んだ複合材料をキラル触媒として利用する方向も考えられたが、期間中には実現しなかった。
- 分子転写法による新材料の創製も、ゾル-ゲル転写法などによりその突破口は作られたが、本格的な開発はプロジェクト終了後のフェーズに行われることになった。

(4) 総論的に見た「分子転写法」の特徴

- 生体内において共有結合で分子を集めるのはもっぱら酵素の働きによる。全く同様に人工材料で行うのは難しい。この点、たとえば水素結合など非共有結合のパターンを利用することにより容易に自己組織化が進められる。ここに分子転写法の一つの特長がある。
- 従来の宿主-ゲスト化学では、「外(宿主)」側から「内(ゲスト)」側へ向う方向に沿った研究手法を取っていた。これに対し、本プロジェクトで用いた新しい分子転写法では、逆に「内」から「外」へのアクセスを進めている。結果としてできるものは同じでも、後者の方がプロセス効率が高いし、またゲストの多様性に有効に対応できるメリットがある。

(5) 各論的な成果

a) ゾル-ゲル転写

- 生体組織に見られるゲル構造をモデルに有機化合物でゲル構造を作り、この形態および分子配列情報(とくにキラリティ情報)をゾル-ゲル反応を利用して無機化合物中に固定する研究を行った。有機物としてコレステロール系のゲル化剤を選び、これを

用いてゾル - ゲル法におけるシリカの出発反応溶液をゲル化, 内部に生成した有機ゲル繊維を鋳型にシリカを付着, 重合させた. この際ゲル化剤にイオン部位をもたせてシリカオリゴマーのゲル繊維に対する静電的吸着を起こすことを利用し, 有機ゲル化剤のらせん構造やキラリティが表面に刷り込まれたシリカ中空系の調製法を確立した⁴. この方法(ゾル - ゲル転写法と命名)により, 有機物の複雑な高次(超)構造を熱的, 化学的に安定な無機材料中に固定することが可能になった.

- 鋳型となる有機化合物は, たとえば金属カチオンを包接したクラウン環をもつコレステロールなど, 電荷を帯びた分子集合体であればよい. まずゲル化繊維のカチオン部位が媒質側を向き, 系内で TEOS(テトラエトキシシラン)が加水分解, 重縮合してできたシリカオリゴマーがゲル繊維に吸着して中空系となる⁵(ゾルーゲル転写の基本メカニズムが解明された). このプロセス中, 水素結合による有機ゲル構造の安定化が重要なポイントになる.
- ゲストとしては, コレステロール系以外にもコラーゲン繊維⁶, シクロヘキサン⁷, ポリアミノ酸(ポリ-L-リジン)⁸, 炭水化物⁹, 糖修飾ポルフィリン¹⁰などをベースとするゲルがシリカ中に固定された. シリカ材料の形態では, 中空系以外に巻紙状多層シリカ, 中空球状, ベシクル集合体などが得られた¹¹. これらの結果から, ゾルーゲル転写の多彩な実験例がある程度体系的に整理されたといえる.

b) 多糖類 / 核酸の特異的相互作用

- 当初の予想になかった成果として, 多糖類 β -1,3-グルカンの一種であるシゾフィラン(SPG)が, モデル DNA のポリ(C)やポリ(A)と特異的に相互作用して化学量論的な高分子錯体を形成することを発見した¹². シゾフィランは水中では 3 重らせんの構造をとり, ジメチルスルホキシド(DMSO)などの極性溶媒に溶解するとらせんが解けてランダムコイル状の単一鎖になることや, 溶媒を水に戻すと部分的に天然の 3 重らせんが再生されること(renaturation)は以前から知られていた. このプロセス中にポリ(C)やポリ(A)を共存させると, SPG 2 本鎖が DNA 1 本鎖と強く相互作用して(水素結合による)新たに 3 本鎖複合体が形成されることが本プロジェクトで見出され, これが以後の研究発展の出発点となった. この複合体の生成は 2 重らせん DNA の複製現象と酷似しており, 糖は核酸との複合体の中で, あたかも相補核酸のように振舞うことが示された. 従来, 核酸と相互作用する物質の設計は, 核酸とイオン対を作るカ

⁴ J.H.Jung et al; Angew.Chem.Int.Ed.,39(10),1862(2000)

⁵ 小野他;真空,43(12),1079(2000)

⁶ Y.Ono et al; Chem.Lett.,6,475(1999)

⁷ J.H.Jung et al; J.Am.Chem.Soc.,122(20),5008(2000)

⁸ van Bommel et al; Adv.Mater.,13(19),1472(2001)

⁹ J.H.Jung et al; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2,(10),1938(2001)

¹⁰ S.Tamaru et al; Angew.Chem.Int.Ed.,41(5),853(2002)

¹¹ J.H.Jung et al; J.Chem.Soc.Perkin Trans.,2(7),1289(1999)

¹² K.Sakurai et al; J.Am.Chem.Soc.,122(18),4520(2000)

チオン性物質を用いる方法,あるいは核酸塩基の相補性を直接利用する方法に限られていたが,ここで見出された非イオン性水素結合によるものは,それらのいずれとも異なる全く新しいタイプに属している.

- シゾフィランは前項のポリ(C)やポリ(A)以外に,ポリ(dA),ポリ(dT)などとも相互作用して 3 本らせんを作ることがその後の検討で示された¹³. 一方でポリ(G),ポリ(U),ポリ(dG),ポリ(dC)などの核酸類とは複合体を形成しない.これら塩基の種類による相互作用の差は,らせん構造中フリーの水素結合サイトの有無によっている.
- さらに,シゾフィランとの複合化により,ポリ(C)やポリ(A)の加水分解(分解酵素 nuclease の作用による)に対する抵抗性が向上すること,その応用として,末端にポリ(A)のキャップ構造を有する m-RNA の安定性も増加することが確かめられた¹⁴(ポリ(A)末端を有しない r-RNA や t-RNA では複合化は起らない).これら一連の結果を m-RNA の分離精製や,遺伝子薬剤のドラッグ・デリバリー・システムに利用できる可能性が示唆され,プロジェクト終了後の発展研究(SORST)のテーマに取り上げられた.
- シゾフィラン側鎖の化学修飾により,錯体の安定性がさらに向上することや種々の新機能が付与されること¹⁵,またレンチナン,カドランなどの多糖類も核酸と相互作用して複合体を形成できることが示された¹⁶(以上プロジェクト期間内の成果).

c) 低分子有機ゲル化剤

- コレステロールの 3 位に 60-フラレン部位を導入した誘導体のゲル化機能を調べ,この化合物が集合体を形成した上でジクロロメタンをゲル化することを見出した¹⁷. 集合状態において 60-フラレン部位はキラルに配向している.コレステロール分子に固有の不斉構造が会合状態に反映され,得られた有機ゲルがマクロな不斉環境を発現させたものである.キラルに組織されたフラレン集合体の発見ははじめての例となった.
- 糖 / コレステロールを含む有機ゲル化剤の系で,糖によるゲル化特性の制御を行うとともにゲル化剤の分子設計指針を与えた.さらに 11 種のメチルグルコシドをアセタール反応でベンジリデン化した糖誘導体についてゲル化特性を測定し,糖のゲル化ライブラリーを作成した¹⁸. 一般則として,「ガラクトースはマンノースより安定なゲルを作る」ことや,「 β -アノマーの糖が α -アノマー糖より安定なゲルを作る」ことなどの

¹³ K.Sakurai et al; Biomacromolecules,2(3),641(2001)

¹⁴ K.Sakurai et al; Nucleic Acids Research Supplement,1,223(2001)

¹⁵ K.Koumoto et al; Chem.Commun.,19,1962(2001)

¹⁶ K.Koumoto et al; Chem.Lett.,9,908(2001)

¹⁷ T.Ishii et al; Chem.Lett.,2000(7),808

¹⁸ R.Luboradzki et al; Chem.Lett.,2000(10),1148

知見を得た。

- コレステロール系に水素結合機能を導入し、水素結合ゲル・コレステロールゲルの2種のゲル化パターンを実現した¹⁹。ゲストの種類により異なるゲル化パターンを示すことから、ゲスト分子の識別に利用できることを見出した。
- コレステリル・フェニルボロン酸(D,L-キシロース錯体)から有機ゲルのキセロゲル繊維を合成した。このゲルを宿主として単糖類のキラリティを識別できることを実証した²⁰。

d) カーボンナノチューブ超分子構造体

- 単層カーボンナノチューブ(SWCT)末端のCOOH基、OH基などの酸素含有基(硝酸酸化により導入される)を化学反応させて環状の超構造体を得られた²¹。環構造を維持できるチューブの長さは800nm以上で、これ以下では剛直化し、ほぼ直線状となる。この結果から、従来剛直とされていたカーボンナノチューブが弾性に富む性質をもつことが示された。同じ材料をアミノ基を外殻に持つデンドリマーと反応させることにより星型の超構造を持つ集合体を合成した²²。さらにアミノ基で処理したシリカナノ粒子を吸着後、酸性液でシリカを溶出すると中空網状の球状構造が生成した。

e) フラーレンを基盤とする糖質認識(溶液系)

芳香族ボロン酸が種々の糖分子と環状エステルを形成することを利用して、糖分子と相補的構造を持つボロン酸誘導体を設計し糖分子認識につなげたのは ERATO「新海包接認識プロジェクト」の大きい業績であったが、宿主側の分子設計や実際の有機合成が困難で効率的な方法とは言えなかった。

本プロジェクトではこの成果をふまえながら研究方法を逆転させた分子転写法(ゲストの糖分子を鋳型に用い、その形状に合わせて宿主側を構築するプロセス)に切り替え、より簡便で効率的な糖分子認識システムへのアプローチを試みた。ここでは60-フルーレンを糖分子レセプターの基盤物質に選び、分子内2重付加反応を行って糖/ボロン酸1,2錯体を表面に固定し、ゲストの(鋳型)糖と相補的な構造を有するフルーレン-ボロン酸2重付加体を合成した。この反応の付加様式は糖の構造(種類)により制御され、位置および立体選択的に対応するフルーレン付加体を与えた。設計された付加体は鋳型糖と選択的に再結合し、鋳型糖(ゲスト)の分子記憶を有していることを確認した²³。このように

¹⁹ K.Inoue et al; J.Org.Chem.,64,2933(1999)

²⁰ K.Inoue et al; Tetrahedron Lett.,39(19),2981(1998)

²¹ M.Sano et al; Science,293(5533),1299(2001)

²² M.Sano et al; Angew.Chem.Int.Ed.,40(24),4661(2001)

²³ T.Ishii et al; Chem.Commun.,1998(9),1047

可溶性巨大分子の表面を利用し、均一溶液系において分子構造の記憶刷り込みを行った例は他に見受けられない²⁴。

f) その他の糖分子記憶システム

- ボロン酸基を持つポリペプチド化合物は、糖の添加により特有の高次構造を作ることが知られており、この高次構造をそのまま基盤上に固定化できれば新たな分子転写システムが成立する。このポリペプチドの一部にチオール基を導入すると、金 - チオールの相互作用により糖の高次構造が記憶として金表面に刷り込まれることが見出された²⁵。この金属表面担持ポリペプチドはゲスト糖の記憶を保持していることも確認された。
- 糖の化学構造に由来する多くのゲル化剤を調製し、溶液・ゲル・結晶などの状態によりスペクトルが変化する系を発見した。花の色の多様性が色素の種類によるものではなく、その配糖体の変化によっていることを参考に、同一色素で糖の種類を変えるだけで色が変化する新規な機能材料を開発した²⁶。糖 / 有機色素の他にも、糖 / ステロイド結合系で糖構造の差にもとづくスペクトル変化を見出した。さらに糖によっては溶媒に対するゲル化能にも顕著な差が現われた。全般に、水酸基間の水素結合が一次元に伸びている系でゲル形成の能力が大きい。

g) 核酸塩基をゲストに刷り込んだポリイオンコンプレックス

水晶振動子微量天秤(QCM)の共振器表面へのアデノシン 1-リン酸(AMP)の記憶刷り込みを検討した。共振器表面に取り付けられた金電極上にアニオン性チオールを結合させ、さらにポリカチオンとポリアニオンを交互に吸着させた。このポリマーの吸着をAMPの存在下に行うと、リン酸基のアニオン電荷がボロン酸 - cis-ジオール相互作用を通じて移動し、ポリカチオンと強固に結合した。AMPを除去すると表面に過剰のカチオン電荷を帯びた膨潤ゲル層が形成された。このQCM系はAMPヌクレオチドに対して、表面のハイドロゲル層の収縮に伴う質量減として鋭敏に応答することがわかった²⁷。

上記の現象は既存の人工筋肉の考え方に分子認識能を備えたハイドロゲルを付与したシステムと位置づけられる。さらにこの系をQCM上に担持させることで新規な分子インプリンティング型のセンサーを開発する方向も考えられるが、プロジェクト終了後この線に沿った展開は行われていない。

h) 糖質によるポリアミノ酸の構造制御

²⁴ これらの結果は、プロジェクト終了後イギリス化学会から、成書“Boronic Acids in Saccharides Recognition”として出版された。

²⁵ A.Friggeri et al; Angew.Chem.Int.Ed., 40(24), 4729(2001)

²⁶ M.Amaike et al; Supramol.Chem., 14(2-3), 245(2002)

²⁷ Y.Kanekiyo et al; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2(12), 2719(1999)

- ポリ(L-リジン)を、糖結合サイトと蛍光プローブ部位をもつ 4-フェニルボロン酸で修飾したポリアミノ酸誘導体は、複合する糖の種類により異なる蛍光挙動を示すことを見出し、蛍光および円偏光二色スペクトル(CD)の測定からポリアミノ酸の糖添加による構造(コンホメーション)変化を調べた²⁸。糖の化学種に対応した特有の高次構造が誘起されたことになり、新しい糖類化学センサーへの応用が期待される。水中において糖質をシグナルとして利用し、対象物の機能に結びつけた報告例はなく、この結果は生体内でのタンパク質の特異的な機能発現に関する情報を収集するための重要な手法となり得る。
- 上記の系を利用して、糖の代わりにヌクレオシドを用い擬似核酸の分子設計を行った。系内に添加されたアデノシンは、その糖の部位がボロン酸と結合してアデニンを側鎖に有するポリマー - 擬似ポリ(A)(アデニンのホモRNA) - として機能する可能性がある。本プロジェクトでは、実際にポリ(L-リジン)の高次構造を調節することによりアデノシンの会合状態を制御できることを見出した²⁹。

i) メソスコピック 2 次元集合体

- 短鎖カルボキシアゾベンゼン誘導体(両親媒性)を水面上で自己組織化し、2次元の超分子集合体を得た(1nm×80nm×0.1mm のメソスコピックテープ)。LB 法で雲母表面に移し取ったテープの内部構造は2次元のクラスターが構成単位になっている³⁰。2次元のメソスコピック規模の組織化は前例がない。分子単位ではなく、「単分子膜クラスターの自己組織化」で実現した特異なものである。新たな2次元の物質状態である可能性も存在する。条件によりnmサイズの繊維状会合体もできるが、この場合は29nm幅のストランド2本が対を作り、この小クラスターが会合して長い単繊維を形成する階層構造から成っている。
- 別に 4-ヘプトキシ-4'-カルボキシアゾベンゼンの LB 膜を雲母上に作製した。メソスコピックな自己組織化にはクラスター中の総電荷密度より電荷分布が重要である。この場合、 K^+ 、 Ca^{2+} が存在すると雲母表面と相互作用が生じ、水和力によりメソスコピックバンドが不安定になる。一方 Na^+ や Li^+ ではバンドを急激に凝縮させる臨界温度の存在が認められた³¹。
- ここで蓄積された単分子膜の作成技術は、プロジェクト終了後、担当研究者により NEDO のカーボンナノチューブプロジェクトで活用された。

j) 原子間力顕微鏡(AFM)用ゲル探針の開発

²⁸ H.Kobayashi et al; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2,997(2000)

²⁹ H.Kobayashi et al; Bull.Chem.Soc.Jpn.,74(7),1311(2001)

³⁰ M.Sano et al; Langmuir,15(1),13(1999)

³¹ M.Sano et al; Chem.Lett.,10,1091(1999)

● AFM のカンチレバーを高分子ゲルで修飾することにより分子の補足や放出が容易で外部刺激で特性を変えられるチップを作製した³²。通常のシリコン製カンチレバーの表面に nm スケールの架橋ポリマー層をグラフト結合したもので、乾燥時 6nm のポリアクリルアミド結合層は水中で約 30nm の厚さまで膨潤した。この膨潤チップは繰り返し操作に耐えて安定な像を与えることが確かめられた。pH の変化で体積相転移が起るヒドロゲルでは、柔らかな親水性チップから硬い疎水性チップに変わり、グラフト化された系がバルクゲルと同じ挙動をとることを示している。この結果は、AFM の自動動作化や分子を自動運搬する機能(インテリジェント AFM)につながる。

● さらにグラフト部位をフェニルボロン酸で修飾することにより、溶液中に存在するヌクレオチドの種類に応じて応答する機能を付与した³³。たとえば pH7 以上で AMP はゲルを収縮させて強く付着するが、dAMP(デオキシ AMP)での収縮はわずかでゲル層への影響も小さい。

2.1.4 特許出願

前項までの研究成果から新規性および進歩性を考慮して 35 件の特許出願を行った。主な内容は、

- ゾル - ゲル転写(有機・無機複合体)7 件、
- 有機ゲル化剤 7 件、
- 糖(キラリティ)認識 5 件、
- 多糖類 / 核酸複合体 5 件

であり、この中で多糖 / 核酸系の出願はプロジェクト末期に集中している。本調査では権利範囲の検討は行っていないが、RNA 分離精製や遺伝子キャリアの技術が実用化された場合には強力な武器になると思われる。

2.1.5 オランダ側成果の例

- 核酸塩基を含むコレステロール誘導体のゲル化剤を合成し、ゲル相中で一次元のらせん状繊維構造をとっていることを見出した³⁴。ヌクレオチドの添加によりゲル繊維の安定性は低下する。またボロン酸修飾ポリ(L-リジン)とコレステロール / 糖複合系のゲル化剤についてもゲル化の機構や生成条件を明らかにした³⁵。
- ボロン酸側鎖とチオール側鎖をもつポリ(L-リジン)の、D-グルコース存在下でのコンホメーション変化をベースとする Au 表面への新しい刷り込み方法を開発した。水溶液中でボロン酸 2 単位と D-グルコースとの錯体を形成させてポリペプチドを β -ターン型に転換し、

³² M.Sano et al; Langmuir,15(23),7890(1999)

³³ M.Sano et al; Colloids Surf.A,169(1/3),131(2000)

³⁴ E.Snip et al; Tetrahedron Lett.,42(11),2153(2001)

³⁵ H.Kobayashi et al; Chem. Commun.,2001(11),1038

この状態でチオール側鎖を介して Au 表面に固定した後、鋳型糖分子を除去することで D-グルコース分子が選択的に刷り込まれた Au 表面が得られた。

- ゼル - ゲル法において、ベンジルアミン触媒が D-グルコピラノシド誘導体の分子凝集体との相互作用によりゲル繊維の 3 次元網目構造を形成することを透過型電子顕微鏡 (TEM) 観察によりたしかめた。両成分の共存下に TEOS を重縮合させると 50-100nm 径のシリカ中空糸が得られ、その表面に有機ゲル繊維の網目構造が転写される³⁶。
- 種々の水素結合性分子集合体に対し、Ag⁺ イオン標識による新規の質量分析法 MALDI-TOFMS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectroscopy) を確立した。この方式は穏和な条件での非破壊的なもので、各種口ゼット化合物など一連の超分子組織体に適用して有効な結果を得た³⁷。対象物質中の特定部位と Ag⁺ イオンとの強固な結合を利用したものである。
- カリックス(4)アレーンジメラミンおよび 5,5-ジエチルバルビツール酸から水素結合によるキラル超分子構造体を構築した³⁸。この系は完全なエナンチオ選択性を備えており、ホモキラルな超分子材料の創製やエナンチオ選択性触媒の開発などに展開できる可能性が大きい。(以上 Twente 大学)
- イソシアノ-L-アラニン-L-アラニンとイソシアノ-L-アラニン-L-ヒスチジンからポリスチレン、ポリイソシアナイド(らせん構造)を各末端とする両親媒性ブロック共重合体を合成した。この系は水中で自己組織的にミセル、ベシクル、2 層薄膜の超分子構造を形成する³⁹(形態はポリイソシアナイドブロックの長さ、pH、末端アニオン基の相互作用により制御される)。集合体のキラリティかららせん状の超構造をとることが見出された。この系は形態の多様性から、生命科学や材料化学の分野に応用できる。(Nijmegen 大学)
- ポリ-3-ヘキシルチオフエン(P3HT)の微結晶ドメインの電荷移動特性を薄層フィルムのフィールド効果トランジスターを用いて調べた。P3HT はポリマー鎖間のスタッキングにより自己組織化されて 2 次元共役シートのラメラ構造をとる。プロセス条件によりラメラは基盤面に平行、垂直の 2 種の配向状態をとり、両方で易動度は 2 桁異なる(高い場合は 0.1cm²V⁻¹s⁻¹まで可能)。電荷キャリアの 2 次元的なポリマー鎖間移動特性は、一次元孤立鎖上のラジカルカチオンに比べて低い緩和エネルギーを示した⁴⁰。自己組織性ラメラ中での高易動性を達成することがポリマートランジスターを実用化するための重要な要因となる。(Eindhoven 大学)

³⁶ A.Friggeri et al; Chem. Commun., 2001(23), 2434

³⁷ P.Timmerman et al; Chem. Eur. J., 6(22), 4104(2000)

³⁸ L.J.Prins et al; Nature, 398, 498(1999)

³⁹ J.J.L.M.Cornelissen et al; Science, 280, 1427(1998)

⁴⁰ H.Sirringhaus et al; Nature, 401, 685(1999)

- プロジェクト終了後、オランダ側でも一部のテーマは継続され成果を出している。たとえばカリックス(4)アレーン(4 メラミン)とバルピツール酸やシアヌル酸の誘導体をビルディングブロックに用い、水素結合を通して自己組織的にロゼット構造体を合成し、キラル糖質⁴¹やカルボン酸⁴²に対する立体選択能を備えたレセプターとしている。(Twente 大学)
- 終了後の重要な展開として「分子プリント盤(molecular printboards)」の開発があげられる。ナノテクノロジーに要求される基本技術として支持体の表面に分子ないしナノ粒子を精密に操作し、定められた位置に並べる手段があり、ナノデバイスをボトムアップ的に構築する際に必須のものとされている。この目的を達成すべく開発された「分子プリント盤」は、支持体上にホスト分子の単分子層を設け、ここにゲスト分子を位置・結合力・結合プロセスを制御しながら配列するもので、その結合はホスト - ゲスト間で非共有結合性の超分子構造を組織する際の疎水性相互作用を使っている。具体的にはホストとしてシクロデキストリンを単分子膜の形で支持体(金, シリコンウェファ -, ガラスなど)上に固定化したプリント盤を用い、アダマンタンやフェロセン誘導体などのゲスト分子をこのホスト表面に疎水的相互作用で結合したシステムによった⁴³。ホスト - ゲストの結合力や結合のプロセスは多点間相互作用により調整し、ゲスト分子の基盤上の位置はゲストの“インク”と基盤間の特異的相互作用を利用した超分子“dip-pen nanolithography”により定められる。この方式を用いて、ナノスケールパターンの基盤上への書き込みや消去が可能になる。(Twente 大学)

⁴¹ T.Ishii et al; Angew.Chem.Int.Ed.,42,2300(2003)

⁴² T.Ishii et al; Angew.Chem.Int.Ed.,41(11),1924(2002)

⁴³ O.Crespo-Biel et al; Dalton Trans.,2006,2737

2.2 プロジェクトの展開状況

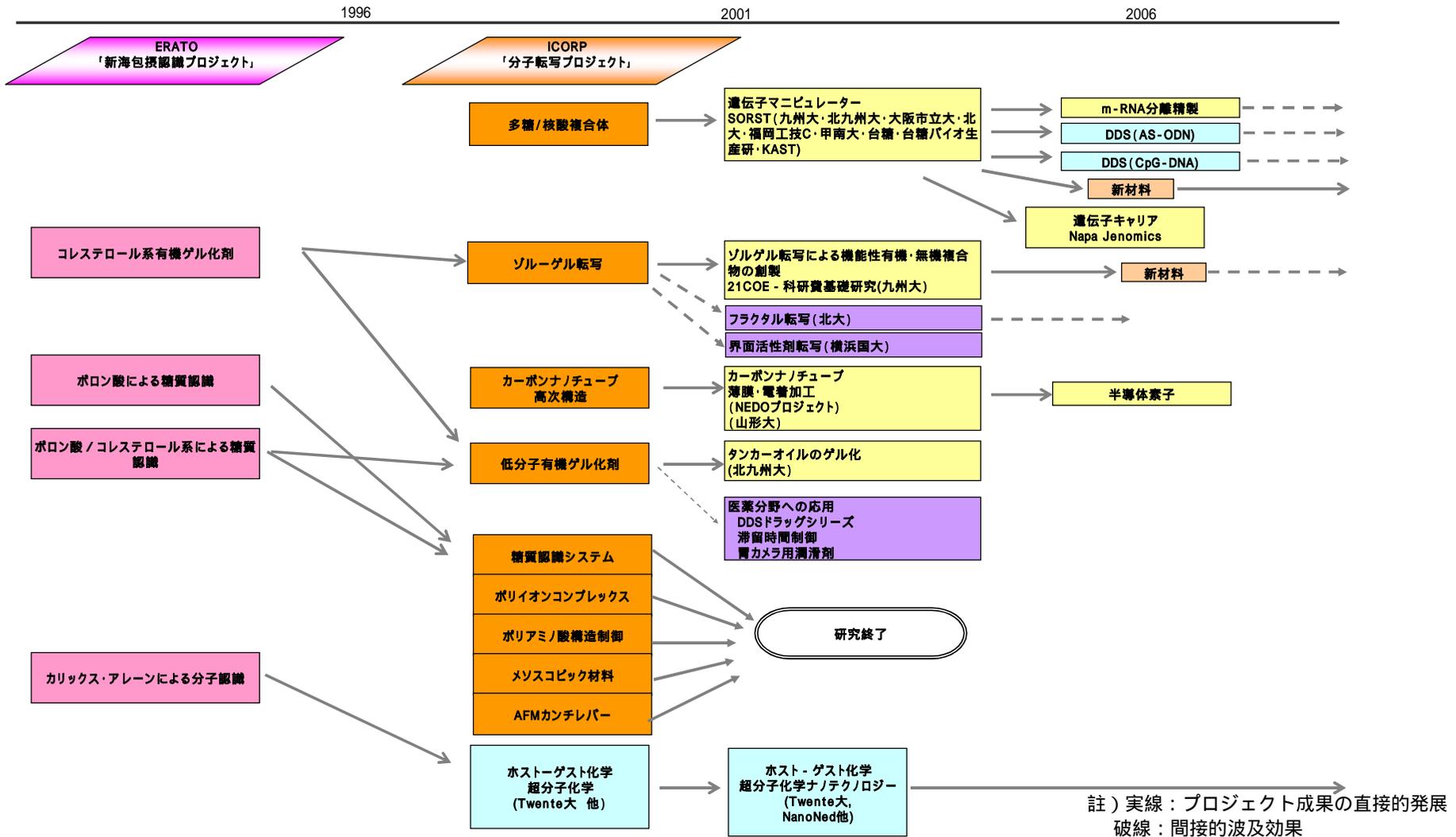


図 1 プロジェクトの継続・継承フロー図

2.3 プロジェクト終了後の基礎研究としての発展

2.3.1 目標および成果の継続・展開状況の概要

本プロジェクトは JST の戦略的創造研究推進事業 発展研究(SORST)において「1次元分子認識システムを応用した多糖系遺伝子マニピュレーターの創製」(2001~2006)プロジェクトに継承された。このプロジェクトでは、多糖類/核酸の特異的相互作用(複合体形成)に関する部分に特化し、基礎的な検討(複合体のメカニズムや条件など)とともに分子生物学や新材料開発への応用展開が積極的に進められた。

九州大、北九州市立大、大阪市立大、北海道大、福岡県工業技術センター、神奈川科学技術アカデミー、台糖(現三井製糖)バイオ生産研究所の各研究機関が参加している。現在までの主な成果として、以下が挙げられる。

- シゾフィラン側鎖の化学修飾による(複合体)高機能性の付与、
- シゾフィラン/核酸の相互作用を利用した m-RNA の精製分離法の確立と実用化(現在準備段階)、
- 複合体による DNA の安定化と遺伝子キャリア(ベクター)への応用(遺伝子導入剤としての商品化を検討中)、
- 新規な DDS の開発(アンチセンス DNA や CpG モチーフなど)、
- β -1,3- グルカン多糖類の 3 重らせん構造を利用した新材料の創製(らせん構造内部の疎水性空間を利用)

また、遺伝子をゲストとする系にゾル-ゲル転写法を適用し、DNA のらせん構造をシリカ中空糸の内部表面に刷り込んで一種の「化石構造」を実現することにも成功している。この中、複合体を遺伝子キャリア(導入剤)として用いる方法を具体的な実用化に結びつける目的で、2005年にベンチャー会社“Napa Jenomics Corporation”⁴⁴が設立された。

これ以外の研究展開としては、単層カーボンナノチューブ(SWCT)超構造の作成と機構解明(山形大)や有機半導体の1次元集積化・自己集合型光捕集システム(久留米工業高専)などが挙げられる。

尚、上記以外の研究テーマについては、プロジェクト終了後、関係者による継続展開はほとんど行われていない(大学関連の戦力の大部分を SORST に特化したことによる)。

a) ゾル-ゲル転写

プロジェクト終了後、ここで開発されたゾル-ゲル転写法を応用した機能性新材料を開発することを目的に、科研費基盤研究S「ゾル-ゲル転写システムを活用した機能性有機・無機複合物質群の創製」が開始され(2003年)、現在まで活動を続けている。

b) 多糖類/核酸の特異的相互作用

プロジェクト終了後、多糖類/核酸複合に関する諸成果は、ほぼそのままの内容で

⁴⁴ 本プロジェクトのシゾフィラン/核酸複合体に関する成果、とくに DDS 用の遺伝子導入剤の技術を商品化し、世界の核酸市場に向けて事業展開する目的の下にプロジェクトメンバーの出資により米国に設立されたベンチャー企業。2006年には日本でも発足させている。

JST 戦略的創造研究推進事業 発展研究(SORST)「1次元分子認識システムを応用した多糖系遺伝子マニピュレーターの創製」(2001-2006)に引き継がれた。遺伝子工学分野での展開や新材料開発の研究が、実用化・商品化への方向を含んだ形で積極的に推進されている。

研究代表者は新海教授、参加機関は、九州大学大学院工学研究院応用化学部門・北九州市立大学国際環境工学部環境化学プロセス工学科・大阪市立大学大学院工学研究科化学生物系専攻生物機能化学分野・北海道大学大学院医学研究科分子生化学講座分子生物学分野・福岡県工業技術センター生物食品研究所・神奈川科学技術アカデミー・台糖(現三井製糖)株式会社・(株)台糖バイオ生産研究所である。このうち九州大が基礎的物性と化学材料への応用、北九州市大がバイオ材料とくにアンチセンス治療への応用、大阪市大が遺伝子の細胞導入、北大・台糖が医療関連、福岡県工業技術センターが m-RNA の分離・精製への応用研究をそれぞれ担当している。現時点までに得られた主な成果は以下のとおりである。

- 核酸との複合体を高機能化する目的でシゾフィラン側鎖の化学修飾を検討した。過ヨウ素酸酸化により糖特有の 1,2 ジオール部分を開裂してアルデヒド基とし、さらにアミンを作用させてアミノ化する⁴⁵(側鎖へのアミノ基導入は高機能化の上で重要な意味をもつ修飾である)。その他複合化核酸分離の目的での熱応答性高分子鎖ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)の導入、安定性向上のための過ヨウ素酸ナトリウムによる側鎖グルコース残基数制御など、種々の化学修飾が行われた⁴⁶。
- m-RNA 特有のポリ(A)末端キャップ構造をシゾフィランと複合し、全 RNA 混合系中から m-RNA を分離精製する方法を開発した⁴⁷。シゾフィランを共有結合したゲル担体を合成し、カラムに充填することでアフィニティーカラムを調製、これに RNA 混合物を通すことにより m-RNA のみがカラム中に保持されることを実証した。収率は 80%、純度は 82-86%と、従来のオリゴ dT 法などと比較して基本性能の点でも遜色はない。多糖による新しい分離精製法として実用化を準備している。
- シゾフィラン / 核酸複合体の高い安定性(耐核酸分解酵素)を活用して、シゾフィランを DNA キャリアとする新たなドラッグ・デリバリー・システム(DDS)の開発を進めている。遺伝子薬剤としてがん発現遺伝子に対するアンチセンス DNA(AS-ODN)を選び、シゾフィラン側鎖をオリゴアミンの N,N'-ビス(3-アミノプロピル)-1,3-プロパンジアミンで化学修飾することで目標細胞への導入効率を向上させ、細胞内で相補的ストランドにより AS-ODN を迅速にリリースする⁴⁸。この場合、多糖類のシゾフィランは以前から抗腫瘍薬剤として中央薬事審議会にて認可を受けており(子宮頸がんの放射線療法と併用されている)、糖として生体適合性もすぐれているので、人工

⁴⁵ K.Sakurai et al; Chem. Commun.,35,4383(2005)

⁴⁶ K.Koumoto et al; Chem. Commun.,2001,1962

⁴⁷ T.Kimura et al; Biomacromolecules,6(1),174(2005)

⁴⁸ R.Karinaga et al; KOBUNSHI RONBUNSHU,63(7),468(2006)

高分子のキャリアにくらべて使用上の問題がないことも大きなメリットである。デキストラン骨格を持つカチオンポリマーと比較しても長期にわたり高い発現能を維持する結果が得られている。現在第2フェーズ(動物実験)まで進んでおり、非ウイルス性の DNA ベクターとして商品化検討も進められている。今後の進捗が大いに期待される所以である。

- アンチセンス DNA と並んで、免疫系の CpG DNA についても併行して検討が進められている。免疫刺激性核酸の CpG DNA は抗原提示細胞に取り込まれてサイトカイン(免疫反応で作られる糖タンパク質)を産生し、このタンパク質が細胞性免疫を誘導してアレルギーの原因となる細胞への分化を抑制する。しかし CpG DNA は細胞外の核酸分解酵素により分解を受けやすいので、これを抑制しつつ目標細胞まで安定に輸送できる DDS システム、とくに遺伝子キャリアの開発が必要となる。ここではキャリアとして SPG を用い、SPG / CpG 複合体の形で遺伝子薬剤のデリバリーを試みたところ、培地中の分解酵素による DNA 加水分解を大幅に減少するとともに、アルブミンなどの血漿タンパクと DNA との非特異的吸着を抑制し、さらにサイトカインの産生量を約3倍増加させることを認めた⁴⁹。ターゲット細胞へのアクセスに関しては、シゾフィランは肝臓内のクッパー細胞(免疫刺激性)に集まりやすい利点があり、これらの結果から SPG は免疫遺伝子のキャリアとして適合すると結論できる。
- 分子生物学以外の分野では、 β -1,3-グルカン多糖類の3重らせん構造を用いた新材料の創製が大きなテーマとして検討されている。すなわち β -1,3-グルカン多糖類は水中で3重らせんを作る際、らせんの中心に疎水性の空洞部を形成することが知られている。この両親媒性の性質を備えた芯鞘構造はシクロデキストリンに似たシリンダ-状であり、シクロデキストリンの場合には自らをホストとして中空部に微細な球状分子を包接できる。同様に多糖類についても新規な1次元ホストとしてらせんの中心にゲスト物質を取り込んで繊維状の集合体を作る可能性があると考え、ポリマーやナノ微粒子上についてこのアイデアを検証してみた。その結果、単層カーボンナノチューブ(SWCT)⁵⁰、ポリ(ジ)アセチレン・ポリアニリンなどの導電性高分子⁵¹、シリカナノファイバー・キラル分子ワイヤなどで予想どおりの1次元超分子組織体を調製することに成功した。たとえば SWCT の場合、カードランがナノチューブの表面をらせん状に被覆し、カードランに特有の周期構造がナノチューブ表面に再生していることがたしかめられた。ここで特筆すべきは、シゾフィラン / SWCT の複合化によりナノチューブの水溶化が実現した事実であり、SWCT の加工面や機能付与面で今後の展開につながる重要な意味をもっている。一般に β -1,3-グルカン多糖類の骨格は柔軟であり、ゲストの形状や大きさに応じて1次元空間のサイズを自在に変化させられるため1種類の多糖構造から多彩な構造と機能を備えたナ

⁴⁹ M.Mizu et al; J.Am.Chem.Soc.,126(27),8372(2004)

⁵⁰ M.Numata et al; J.Am.Chem.Soc.,127(16),5875(2005)

⁵¹ T.Hasegawa et al; Org.Biomol.Chem.,3(24),4321(2005)

ノ材料群の創製が可能になる。

c) 低分子有機ゲル化剤

- 有機ゲル化剤に関するプロジェクト終了後の学術面での継続展開はないが、実用化に向けての一つの試みとして、油タンカーで石油を輸送する際の「オイルのゲル化」について検討している。狙いはオイルの洩れ防止と体積減で、ゲル化剤の使用量が 0.01%程度で可能ならコスト的にも有望である。糖 / コレステロール系ゲル化剤を主に扱っているが、ゲル化能を従来の 100 倍にするためのブレークスルーを必要とする。

プロジェクト終了後、オランダ側でも一部のテーマは継続され成果を出している。たとえばカリックス(4)アレーン(4 メラミン)とバルピツール酸やシアヌル酸の誘導体をビルディングブロックに用い、水素結合を通して自己組織的にロゼット構造体を合成し、キラル糖質⁵²やカルボン酸⁵³に対する立体選択能を備えたレセプターとしている。(Twente 大学)

3. プロジェクトのアウトカムとインパクト

3.1 科学技術の進歩への寄与

3.1.1. プロジェクトから生まれた潮流—

(1) 「分子転写」コンセプトの確立

本プロジェクト以前にも個別・各論的には「鑄型合成法」や「鑄型重合法」など、分子転写法の萌芽になるような手法もあり、それを裏付ける実験データもあったが、科学技術の一領域を形成するには至っていなかった。もともと分子生物学の用語であった「転写(transcription)」の概念をホスト - ゲスト化学や材料化学の分野に持ち込み、「分子転写」という新たなコンセプトを確立、一つの研究分野として定着させるとともに着実な研究の流れを創ったのは本プロジェクトの最大の業績といえる。“molecular transcription”, “sol-gel transcription”, “surface transcription”などのタームや概念を一般化し、それぞれに相応する豊富な実験データを蓄積、あるレベルまでの体系付けを行った点で、この分野の創始者と位置づけられる。

(2) 科研費基盤研究Sの立ち上げ

プロジェクトで開発されたゾル - ゲル転写法を積極的に用いて新規の機能性複合材料を研

⁵² T.Ishii et al; Angew.Chem.Int.Ed.,42,2300(2003)

⁵³ T.Ishii et al; Angew.Chem.Int.Ed.,41(11),1924(2002)

究することを目的に、科研費基盤研究S「ゾル-ゲル転写システムを活用した機能性有機・無機複合物質群の創製」(研究代表者新海教授,2003-2007年)が立ち上げられた。すでに有機ゲル化剤の開発途上で、ゾルーゲル反応の出発化合物テトラエトキシシラン(TEOS)をゲル化する物質群が発見され、得られた有機ゲル化剤の超分子構造をゾルーゲル反応を通じてシリカ上に写し取れることを実証していたが、ここではこの反応を「有機物形状の多様性を無機物に転写するプロセス」ととらえ、無機物/有機物の簡便で自在なエピタキシャル結合と位置づけた上、従来の成果をさらに拡大して新規なナノ複合材料開発の設計指針を得る方向で研究推進したものである。

現在までに蓄積された結果は以下のとおり。

- 遺伝子 DNA をゲストに、ゾル-ゲル転写によりシリカ中空系表面に刷り込むことを検討した。この場合、A. まずプラスミド DNA をカチオン活性剤で修飾することにより有機溶媒に可溶化する。B. DNA / 活性剤複合体の電荷をプラスにしてシリカオリゴマーとの親和性を上げる。C. プラスミド DNA のトポロジカルな構造がシリカ中空系の表面に転写される - 各プロセスを経て DNA のらせん構造がシリカ材料上に写し取られた⁵⁴。
- この結果は、いわば「ナノ化石」のような形で種々の遺伝子を保存・維持する技術を確立したことに相当する。現段階では DNA のらせん構造など高次構造のレベルまで転写が可能で、1 次構造(塩基配列)の刷り込みまでには至っていないが、これが達成できたら個別的な遺伝情報の保存がきわめて安定した形で実現することになる(一方では、ゾルーゲル反応のようなマクロで平均的な方法で、塩基配列など分子オーダーの構造制御ができるかどうか、という意見もある)。
- ポリビニルピロリドン(PVP)がカーボンナノチューブの表面と強く相互作用し、かつ TEOS を用いたゾルーゲル反応の中間体を吸着することを見出し、これを利用してカーボンナノチューブをシリカ中空系中に 1 次元連続体として封じ込めることに成功した⁵⁵。導電性を有するカーボンナノチューブの被覆絶縁化の手法として有用である。
- π 電子系に由来する多彩な機能性を備えたポルフィリンの集積構造に、共有結的に導入したトリアルコキシシリル基のゾルーゲル反応によりその固定化を行った⁵⁶。
- 光学的に透明なシロキサンを用いることで会合性ポルフィリンの高度に安定化された有機・無機複合材料を得た⁵⁷。非線形光学材料として有望である。さらに高弾性を持つポルフィリンの複合材料も同様の方法で合成した。
- 低分子ゲルを利用して、ナノサイズで均一な構造を有する導電性高分子を作る技術を

⁵⁴ M.Numata et al; Angew.Chem.Int.Ed.,43,3279(2004)

⁵⁵ M.Asai et al; J.Mater.Chem.,13(9),2145(2003)

⁵⁶ S.Kawano et al; Chem.Eur.J.,10(2),343(2004)

⁵⁷ M.Ikeda et al; J.Synth.Org.Chem.Jpn.,60(12),1201(2002)

開発した、 π 共役面を有するポルフィリン型ゲル化剤にジアセチレンを導入した化合物は有機溶媒中で 1 次元的に自己集合し、透明なゲルを形成する。この系に紫外線を照射するとアセチレンの重合反応が進んでポリジアセチレンを生成する。AFM 観察により、ほぼすべての繊維が 1 分子幅の超分子ファイバー内に配列した均一構造の導電性高分子であることがたしかめられた⁵⁸。重合前のゲルはチキソトロピーの性質を併えていることも判明した。従来の合成法とは異なり、「まず形を作ってから機能を付与する」点が本法の特徴である。この手法は直接ゾルーゲル反応を扱ったものではないが、一連のゾルーゲル転写法を開発する糸口になった研究として重要であり、応用の範囲も広い。さらにこの種のゲルを、最近注目されている“dip-pen nanolithography”などのナノパターンニング手法と組み合わせることによりナノサイズで配線を描き回路を作製する技術へ発展する期待も持てる。

(3) 個別研究への影響

- 北大ナノテクノロジーセンターの辻井薫教授は、ワックスのフラクタルを鋳型にしてゾル - ゲル転写により種々の細孔を持つ新材料を作った。
- 現資生堂顧問の坂本一民氏は、横浜国大客員教授当時に界面活性剤を用いたキラルヘリックスの構造をゾル - ゲル法でシリカ表面に転写している。
- 現東工大資源研の辰巳敬教授は、横浜国大教授当時にアミノ酸のゾル - ゲル転写によりヘリカルシリカを合成している。いずれの仕事も、本プロジェクトの「鋳型をゲストとするゾル - ゲル転写法」に直接影響されたものである。
- 清水敏美氏
- 本プロジェクトの影響もあって、低分子有機ゲルを扱う研究グループが世界的に増加しており、それに伴って関連論文数も増えている(3.2.節参照)。
- 有機ゲルの実用面での広がりとしては、ハイドロゲルを主とする医薬分野でのものが多い。例としては DDS システムにおけるドラッグリリース(温度変化による放出)、滞留時間の制御、胃カメラ嚥下時の潤滑剤などが上げられる。

3.1.2 多糖類 / 核酸相互作用とその応用研究

本プロジェクトで蓄積されたシゾフィラン関連の一連の成果は、その分子生物学や材料開発への応用面で量・質ともにすぐれた業績であり、将来それぞれの分野で大きい研究の流れを形成することが期待される。ただし現状では、未だ「小さいせせらぎ」ほどのレベルにあり、内容の豊富さの割には世界的に取り上げられるまでには至っていない。一つの要因として、実験材料の入手しにくさが挙げられる。すなわち、代表的な β -1,3-グルカンのシゾフィランは菌体培養で大量生産できるが、目下のところ台糖(現三井製糖)が独占しており、しかも外部には提供していない⁵⁹(現在の遺伝子キャリアには人工高分子系を使っているところが多い)。今後、動物実験(一部実施中)

⁵⁸ M. Shirakawa et al.: J. Am. Chem. Soc., 127(12), 4164(2005)

⁵⁹ ただし SORST の終了後にシゾフィランを世界市場に開放して自由に利用できるようにする予定。

および臨床試験を経て、アンチセンス DNA や CpG-DNA の DDS システムを医師の側で積極的に使うようになったら大ブレイクが起る可能性がある。

3.1.3 新学会の創設

プロジェクトの発足と同時期(1997)に“Society for Molecular Imprinting”が分析化学会の関連学会として新設された。分離・分析・センサーなどの技術に分子記憶(刷り込み)の手法を利用しようとするもので、その後、本プロジェクトで得られた鋳型転写や有機ゲル化剤に関する諸成果がひとつの焦点になっている。

3.1.4 その他

- 水素結合性ナノ構造体を用いた enantioselective synthesis の研究がひとつの流れを作りつつある。
- 水素結合性ナノ構造体の質量分析法によるキャラクタリゼーションの研究が増加した。

3.1.5 オランダ側での展開

終了後の重要な展開として「分子プリント盤(molecular printboards)」の開発が挙げられる。自己組織化によるナノデバイス創製に必須の基本技術として、支持体の表面に分子ないしナノ粒子を精密に操作し、定められた位置に並べる手段がある。この技術を実現するために開発された「分子プリント盤」は、支持体上にホスト分子の単分子層を設け、ここにゲスト分子を位置・結合力・結合プロセスを制御しながら配列するもので、その結合はホスト-ゲスト間で非共有結合性の超分子構造を組織する際の疎水性相互作用を使っている。具体的にはホストとしてシクロデキストリンを単分子膜の形で支持体(金, シリコンウェファ -, ガラスなど)上に固定化したプリント盤を用い、アダマンタンやフェロセン誘導体などのゲスト分子をこのホスト表面に疎水の相互作用で結合したシステムによった⁶⁰。ホスト-ゲストの結合力や結合のプロセスは多点間相互作用により調整し、ゲスト分子の基盤上の位置はゲストの“インク”と基盤間の特異的相互作用を利用した超分子“dip-pen nanolithography”により定められる。この方式を用いて、ナノスケールパターンの基盤上への書き込みや消去が可能になる。(Twente 大学)

3.1.6 統計資料に見た科学技術への影響

成果の影響度を評価する一つの尺度として、プロジェクト報文の被引用件数を調査した。ISI Essential Science Indicator によると、1994.8 ~ 2004.8 の期間における新海教授連名報文の被引用件数は 8,372 で全体の第 11 位を占めている(全報文数は 433, 1 報当りの被引用数は 19.33 といずれも高レベルにある)。ちなみに国際共同研究のパートナー、オランダ

⁶⁰ O.Crespo-Biel et al; Dalton Trans., 2006, 2737

Twente 大学の D.N.Reinhoudt 教授については被引用件数 8,187 と奇しくも連続した 12 位となっている(全報文数 339, 1 報当りの被引用数は 24.15)。

本プロジェクト関連の報文(ただし邦文を除く。また終了後の SORST, 21 世紀 COE などプロジェクト成果の継続発展にかかわるものを含む)は 2006.11 までで全数 286 報, 被引用件数 5969 件で, 1 報当りにすると 20.9 件と, 報文数の多い点を考慮するとかなり高いといえる。

表 1 プロジェクト報文の被引用件数(上位 20 報)

| 順位 | 被引用数 | テーマ分類 | 内 容 |
|----|------|---------|---|
| 1 | 151 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; J.A.C.S. ,122(20),5008(2000) |
| 2 | 149 | ゾル-ゲル転写 | van Bommel 他 ; Angew.Chem.Int.Ed.,42(9),980 (2003) |
| 3 | 120 | 有機ゲル | 小野善之他 ; Chem.Comm.,14,1477(1998) |
| 4 | 119 | 有機ゲル | 新海征治他 ; J.Mater.Chem.,8(3),485(1998) |
| 5 | 117 | 糖レセプター | T.D.James 他 ; Topics in Current Chemistry.,218,159(2002) |
| 6 | 115 | ゾル-ゲル転写 | 小林秀輝他 ; Chem.Mater.,12(6),1523(2000) |
| 7 | 105 | SWCT 環化 | 佐野正人他 ; Science,293(5533),1299(2001) |
| 8 | 101 | 有機ゲル | 與座健治他 ; Chem.Eur.J.,5(9),2722(1999) |
| 9 | 90 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; J.A.C.S. ,123(36),8785 (2001) |
| 10 | 89 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; Angew.Chem.Int.Ed.,39(10),1862(2000) |
| 11 | 80 | シゾフィラン | 桜井和朗他 ; J.A.C.S. ,122(18),4520 (2000) |
| 12 | 79 | SWCT 修飾 | 佐野正人他 ; Langmuir,17(17),5125 (2001) |
| 13 | 73 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; Chem.Eur.J.,6(24),4552 (2000) |
| 14 | 70 | 有機ゲル | O.Gronwald 他 ; Current Opinion in Colloid & Interface Science,7(Issues 1-2),148(2002) |
| 15 | 69 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; Chem.Mater.,14(4),1445(2002) |
| 16 | 65 | 有機ゲル | 清中茂樹他 ; Nature Materials,3(1),58(2004) |
| 16 | 65 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; J.A.C.S. ,122(36),8648 (2000) |
| 18 | 64 | ゾル-ゲル転写 | 鄭鍾和他 ; Langmuir,16(4),1643 (2000) |
| 19 | 58 | 有機ゲル | 新海他 ; Angew.Chem.Int.Ed.43(10),1229 (2004) |
| 20 | 57 | 有機ゲル | 鄭鍾和他 ; Langmuir,17(23),7229(2001) |

表 1 は前記の母集団から, 被引用件数の多い報告の順に上位 20 報を並べたものである。第 1,2 位以下 20 中 9 報がゾル-ゲル転写により有機物の集合構造を無機のシリカナノ中空糸表面に刷り込んだものであり, 本プロジェクトで生み出されたこの手法のインパクトの大きさが窺われる。

その他, 有機ゲル関連が 6 報あり, このカテゴリに属する物質群もホスト-ゲスト化学の中で定着しつつあるように思われる。また単層カーボンナノチューブ(SWCT)の 2 報は, この物質の化学修飾による可溶化・分散化とその結果としての加工性付与が世の注目を引いた結果と見ることができよう。

多糖類(シゾフィラン) / 核酸の相互作用に関する第 1 報(順位 12)の引用が, その内容の割に

はやや少ない感もあるが、現状では材料の入手が困難なため誰でもが研究に取り組めるわけではないこと、さらに研究分野として新規であるために研究者人口が未だ少ないことに起因すると思われる。ただ次項でも触れるが、この報告についてはこの2～3年で引用が急増しており、ようやく本テーマに対する世の関心が高まってきたと言えるのかもしれない。

表2は表1中の上位にあるものについて被引用件数の年度別推移をまとめたものである。

表2 上位報文の被引用件数年次推移

| 順位 | テ - マ | 全 数 | 98 | 99 | 00 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 |
|----|---------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | ゾルーゲル転写 | 159 | | | | | | 8 | 43 | 58 | 50 |
| 2 | ゾルーゲル転写 | 155 | | | 2 | 14 | 18 | 33 | 30 | 34 | 24 |
| 3 | 糖レセプター | 129 | | | | | 8 | 15 | 42 | 25 | 39 |
| 4 | 有機ゲル | 123 | | 9 | 16 | 13 | 13 | 15 | 20 | 23 | 14 |
| 5 | 有機ゲル | 120 | 1 | 12 | 16 | 15 | 20 | 17 | 11 | 18 | 10 |
| 8 | SWCT 環化 | 108 | | | | 1 | 16 | 15 | 26 | 24 | 26 |
| 12 | シゾフィラン | 80 | | | 1 | 6 | 7 | 8 | 24 | 26 | 8 |

ゾル - ゲル転写の2報についてはこの2,3年で急激な伸びを示している。一方有機ゲルでは発表のすぐ後から横ばいの引用され、その傾向が現在まで持続している(息の長い引用パターン)。SWCTでも似たような傾向にある。シゾフィラン関連では04年、05年に引用数を増やし関心の高まりを思わせるが、今後の動向に注目したい。いずれのテーマについても、それぞれの研究環境を反映している面があって興味深い。

図2は表2の結果を図示したものである。

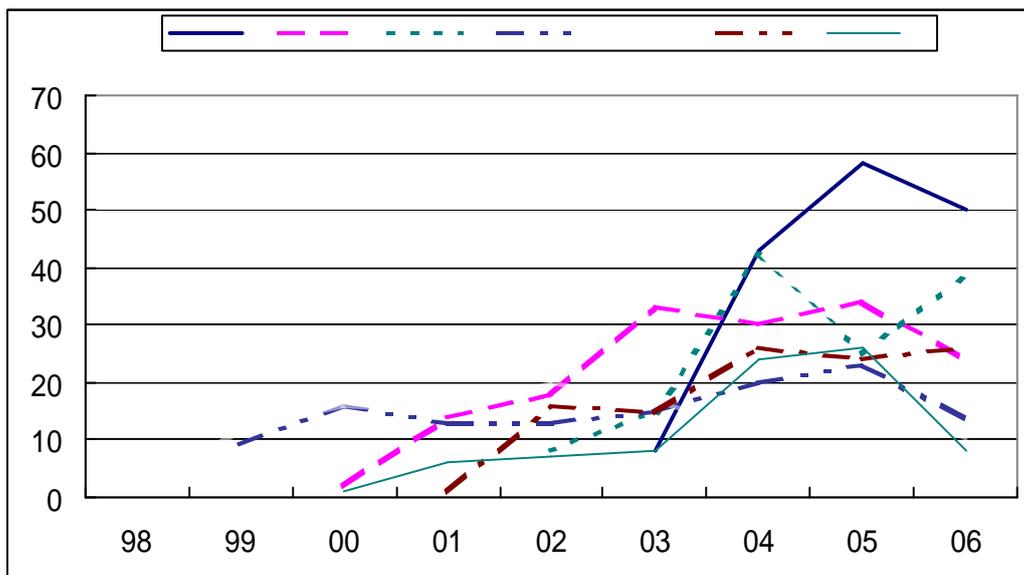


図 2 主要論文の被引用件数の年次推移

3.2.2. 関連分野報文数の年次推移(プロジェクト期間および特定キーワードとの関係)

本プロジェクトを特徴付けるキーワードを選び、そのテーマを扱った全世界での報文数が、本プロジェクトからの報文発表前後でどのように変化しているかを調査した。

(1) ゾル - ゲル転写関連

“sol-gel transcription”をキーワードに報文数の年次推移を検索した結果を図 3 に示す。

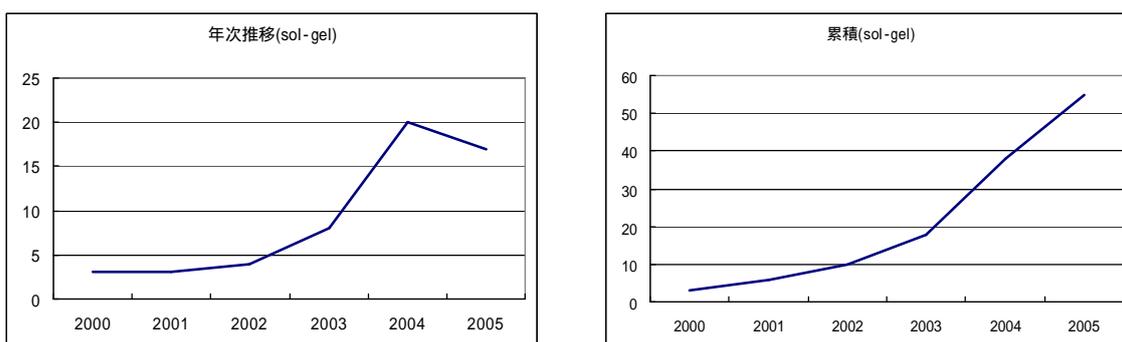


図 3 「ゾル - ゲル転写」をキーワードとする報文数推移

現在までの全報文数は 68 件で、04 年以降増加の方向にある。この術語が初登場した 2000 年度の 3 報はいずれも本プロジェクトからのもので、「ゾル - ゲル転写」のコンセプトや用語が分子転写プロジェクトではじめて世に出たことを裏付けている。さらに全報文数 68 から本プロジェ

クト関連の 29(新海教授連名の報文数を別途検索し,これを本プロジェクトのものに見なした)を差し引いた 39 件は外部の報告と見なせるから,この点からも本研究手法がホスト-ゲスト化学に及ぼした影響度の大きさを読み取ることができる。

ちなみに“sol-gel transcription or sol-gel reaction”と,より広い範囲で調べた結果が図 4 であり,この場合にもプロジェクト終了の頃から全体が急増していることがわかった。

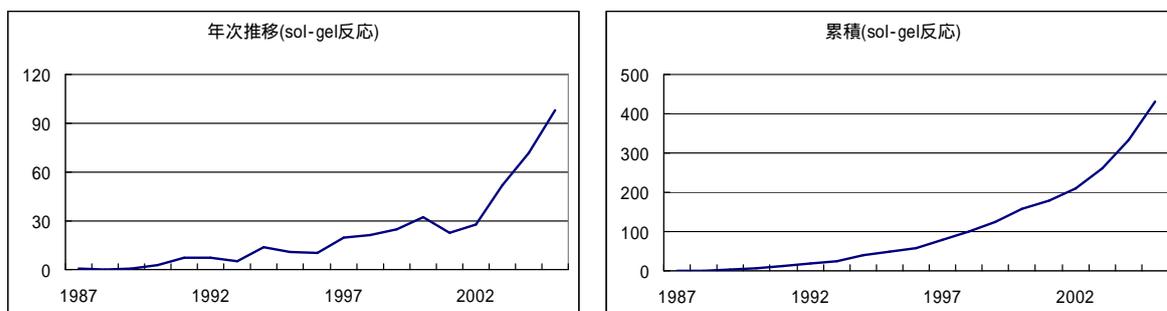


図 4 「ゾル-ゲル反応」をキーワードとする報文数推移

(2) 有機ゲル化剤関連

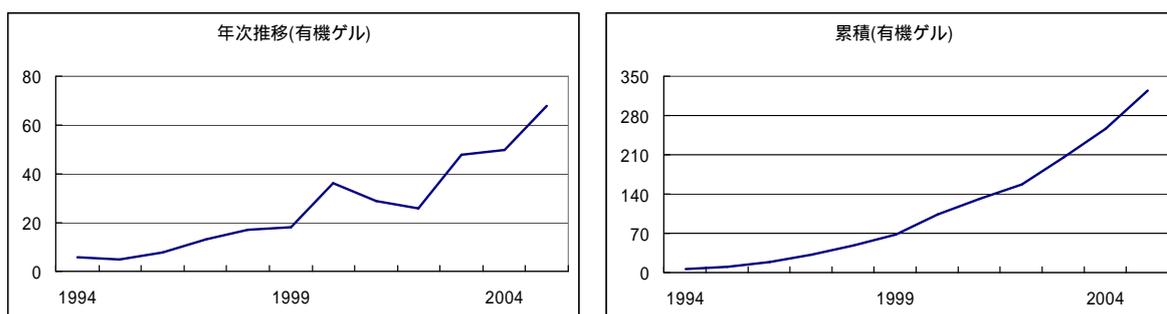


図 5 「有機ゲル」をキーワードとする報文数推移

図 5 は“organogel or organic gel”をキーワードに検索した結果である。ここでもプロジェクト末期ないし終了後から報告数が急増している。全報文数 385 件の中,前項と同様の方法で推定した外部報告数は 327 件で,プロジェクト以前の発表件数が少ないことを考慮すると,この場合も本プロジェクトの成果が周辺に大きいインパクトを与えているといえる(ただし「有機ゲル」の用語自体はここで新登場したものではない)。

(3) 分子記憶刷り込み関連

キーワード“molecular imprinting”について検索を行った結果を図 6 に示した。この用語も 80 年代半ば以降使用されていたが,図からも示唆されるとおり,本プロジェクトの後半あたりから増加の傾向にあり,とくに 04 年以後は大きく報告数を伸ばしている。全数は 1043 件,この中外部報告数は 959 件で少なくとも 21 世紀に入ってから本プロジェクトの波及効果も十分考えられる。ただ

しこの分野では Wulff らの果たした役割も大きく、本プロジェクト以前の報文も全体の 16%を占めているから、すべて分子転写プロジェクトのもたらした効果ということとはできない。

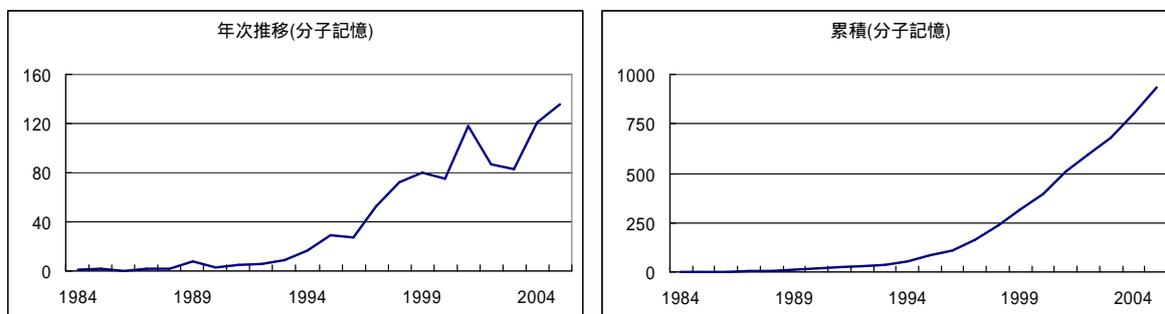


図 6 「分子記憶刷り込み」をキーワードとする報文数推移

3.2.3. 招待講演

表 3 にプロジェクト期間内に行った国際学会の招待講演をまとめた。

表 3 プロジェクト期間中の招待講演（国際会議）

| 番号 | 講演 時期 | 会 議 名 | 開催地 | 講 演 題 目 |
|----|----------|--|------|--|
| 1 | 1997.4 | 213 th ACS National Meeting Symposium on Synthetic Receptors for Optical Chemosensors | USA | Artificial Receptors Useful for Aqueous Sugar Senseing |
| 2 | 1997.7 | 3 rd International Conference on Materials Chemistry | イギリス | Sugar Library as Novel Building Blocks and Chiral Auxiliaries |
| 3 | 1997.8 | 22 nd International Symposium on Macrocyclic Chemistry | 韓国 | Construction of Closed Calixarene Cavities for Metal Encapsulation and Their Dynamic Properties |
| 4 | 1997.8 | 4 th International Conference on Calixarenes | イタリア | Molecular Design of Closed Cavities from Large Calixarenes and Contact Points with C ₆₀ Chemistry |
| 5 | 1997.9 | 1 st International Conference on Supramolecular Science & Technology | スイス | New Technology for Sugar Sensing |
| 6 | 1997.11 | 8 th CBM International Symposium on Molecular Recognition and Bioorganic / Bioinorganic Chemistry | 韓国 | How to Touch Sugars in Water Which Have Been 'Untouchable with Artificial Receptors |
| 7 | 1997.12 | 7 th kyushu International Symposium on Physical Organic Chemistry | 福岡市 | Calixarenes as the Third Generation of Supramolecular Building-Blocks for ion and Molecule Recognition |
| 8 | 1998.4 | 38 th High Polymer Research Conference | イギリス | Design & Application of Shape in Polymers |
| 9 | 1998.6 | 23 rd International Symposium on Macrocyclic Chemistry | USA | Dynamic Control of ion and Molecular Recognition Processes in Macrocyclic Host-Gest Systems |

| | | | | |
|----|---------|---|-------|---|
| 10 | 1998.6 | 10 th International Symposium on Molecular Recognition and Inclusion | ポーランド | Porphyrins as a Building Block for Molecular Recognition |
| 11 | 1998.8 | 9 th International Symposium on Novel Aromatic Compounds | 中国 | Novel Interactions of Calixarene π -Systems with Metal Ions and Fullerenes |
| 12 | 1998.9 | NATO Advanced Workshop : Supramolecular Science - Where We Are and Where We Are Going | イタリア | Saccharides - from Sensing Targets toward Combinatorial Libraries and Chirality Commandants |
| 13 | 1999.5 | The 3 rd CMC - Kyusu Chemistry Symposium | 韓国 | Sol-Gel Transcription : A Idea Born from an Organogel System |
| 14 | 1999.8 | 7 th International Conference on Circular Dichroism | ポーランド | Circular Dichroism in Molecular Recognition |
| 15 | 1999.9 | 6 th International Conference on Methods and Applications of Fluorescence Spectroscopy | フランス | Fluorescence as a Powerful Tool for Sugar Sensing |
| 16 | 1999.9 | 5 th International Conference on Calixarene Chemistry | 豪 | Calixarene-Fullerene Interactions for the Design of Functional Systems |
| 17 | 1999.11 | H.I.Backer Lecture at University of Groningen | オランダ | Molecular Recognition from Statics to Dynamics |
| 18 | 1999.11 | International Symposium on Organogels and Low-molecular-weight Gelators | オランダ | Cholesterol- and Carbohydrate-Gelators and Transcription of Their Superstructures to Silicagel |
| 19 | 1999.11 | Max Planck Institut 界面コロイド研究所研究会 | ドイツ | Critical Coagulation of Langmuir Monolayers - Two Dimensional Schulze - Hardy Rule |
| 20 | 2000.7 | 25 th International Symposium on Macrocyclic Chemistry | イギリス | Aqueous Sugar Sensing Utilizing Boronic Acid Functions Coupled with Reading-out-type Scaffolds |
| 21 | 2000.7 | The 3 rd Asian Symposium on Organized Molecular Films for Electronics and Photonics & The 11 th Molecular Electronics and Devices Symposium | 韓国 | Intelligent Gel Tips for Atomic Force Microscopy |
| 22 | 2000.7 | 34 th International Conference on Coordination Chemistry | イギリス | Design of Molecular Recognition Systems Supported by Metal-Ligand Interactions |
| 23 | 2000.7 | 11 th International Symposium on Supramolecular Chemistry | 福岡市 | Cholesterol- and Carbohydrate-based Gelators and Transcription of their Superstructures to Silica Gel |
| 24 | 2000.12 | Poly Millennium 2000 - An International Conference Symposium on Biorelated Materials | USA | Complementary Polynucleotide Mimic Behavior of the Natural Polysaccharide Schizophyllan in the Macromolecular Complex with Single Stranded RNAs |
| 25 | 2000.12 | Pacificchem 2000 | USA | Ultra-thin Films of Polymer Grafted Single-Wall-Carbon Nanotubes |
| 26 | 2001.5 | 6 th International Conference on Calixarene Chemistry | オランダ | Self-assembled Calixarene which Show Novel Superstructures and Inclusion Properties |
| 27 | 2001.7 | Max Planck Institut 界面コロイド研究所研究会 | ドイツ | Nanoring Formation by Ring-Closure Reactions of Carbon Nanotubes |
| 28 | 2001.11 | 2 nd International Conference on Self-Assembled Fibrillar Networks | フランス | Sugar & Crown-integrated Gelators which Create Superstructural Template for Sol-Gel Transcription |

3.1.7 表彰

新海代表研究者は次の表彰を受賞した。

| 賞名 | 受賞年 |
|------------------------|--------|
| Izatt- Christensen 国際賞 | 1998 年 |
| Backer Lecture 賞 | 1999 年 |
| 日本化学会賞 | 2003 年 |
| 西日本文化賞(学術文化部門) | 2004 年 |
| 紫綬褒章 | 2004 年 |

3.2 経済・社会的な効果効用と波及効果

次の 4 つの研究開発が応用研究に向けて進んでおり、将来経済社会的に効果効用をもたらすことが期待されている。

(1) m-RNA の分離精製

m-RNA のポリ(A)テール部位とシゾフィランとの相互作用を利用した m-RNA の分離精製法は引き続き福岡工業技術センターで技術開発が進められた。既存の方法(オリゴ dT 法など)に比して遜色がないことが認められたので、現在試薬シゾフィランのカラム化をはじめとする実用化のための準備が行われている。全 RNA 混合系から高純度の m-RNA を分離する技術は今後のバイオテクノロジーでも大きな需要が想定され、コスト面がクリアできれば有望と目される。

(2) DDS 用遺伝子キャリア

両端にポリ(dA)を付加したアンチセンス DNA を多糖類のシゾフィランと複合化させ、かつシゾフィランの側鎖を化学修飾することにより細胞取込み率を向上させた系を DDS システムに応用して安定な状態のまま目標細胞に輸送し、がん遺伝子などの病原情報をノックアウトする研究はすでに基礎研究から動物実験の第 2 ステージに入っている。天然多糖のシゾフィランは人工高分子に比べて毒性も低く、細胞内でのリリース性もすぐれているので遺伝子薬剤のキャリアとして有望である。本プロジェクトでは共同研究先の台糖(台糖バイオ生産研、現三井製糖)とともにベンチャー企業 Napa Jenomics Corporation を設立し(場所は米国および日本、それぞれ 2005、2006 年に設立)、核酸医薬のキャリアとしてのシゾフィラン(多糖類 β -1,3-グルカン)を商品化する計画を進めている。

これとは別に、免疫系 CpG DNA を用いた DDS についても検討されており、核酸分解酵素への抵抗性と抗原提示細胞に存在するシゾフィラン認識レセプターを利用して独自の機能を発現させる狙いの下に研究が進んでいる。サイトカイン産生量の増加も認められている。現在は in vivo 実験が進められている。

(3) タンカーオイルのゲル化

このテーマは最初から実用化を指向した。ゲル化剤の効率向上による使用量の低減 (<0.01%)とコスト面が開発のボトルネックとなっている。

(4) 有機ゲルの医薬品への応用

医薬分野でのハイドロゲルの利用では、胃カメラ嚥下剤などが比較的早い時期に実用に結びつく可能性があると思われる。DDS のドラッグリリースや滞留時間の制御などは中長期的な取り組みが必要と目される。

4. 研究交流状況および科学技術活動への波及効果

4.1 プロジェクト主(共)催の国際会議(共同シンポジウムなど)

| 会議名称 | 開催地 | 備考 |
|--|------------|-----------------------|
| オランダ-日本 分子技術ワークショップ 超分子 - ナノ組織化システムシンポジウム | オランダ 福岡 | オランダ側準備会議, 日本側準備会議 |
| 第1回超分子化学・技術シンポジウム | オランダ | オランダ側プロジェクトの スタート |
| 第1回日本-オランダ 分子転写ジョイントワークショップ | 久留米 | |
| 第2回日本-オランダ 分子転写ジョイントワークショップ | オランダ | |
| 第6回カリックスアレーン化学国際シンポジウム | オランダ | オランダ側 終了シンポジウム |
| 第26回大環状化合物化学シンポジウム | 福岡 | 日本側終了シンポジウム, |

4.2 日本 - オランダ間の技術交流, 技術移転

日本・オランダ双方に蓄積された知識・技術が研究者の相互派遣や共同シンポジウム, その他さまざまな情報交換を通じて相手方に移転され, それぞれの研究領域の拡大および研究内容の充実に大きい寄与を果たした。

4.2.1. 日本からオランダへ

- ERATO などで蓄積してきた溶液系のホスト - ゲストに関連する知見や技術を移転し、研究の幅を広げることに貢献した。例えば、分子カプセルを溶液中で界面に並べることにより左巻き、右巻きの構造を実現させ、その応用としてスピンを同一方向にそろえた「ナノレベル磁気メモリー素子」を創製した(カーボンナノチューブを書き込みに利用する)ことはその一つの結果である。
- ポリマー表面への糖記憶刷り込み、ポリリジン - ボロン酸修飾、ゾル - ゲル転写法(有機ゲル構造のシリカ材料へのインプリンティング)などについても日本側から技術提供した。
- 日本グループの「糖分子ライブラリーによる水素結合性有機ゲルの分子設計」を基に、Groningen 大学の Feringa 教授は尿素基の一次元水素結合を利用する有機ゲルを開発し、“robust organogel”の新境地を開拓した。
- ポリイオンコンプレックス中に形成される分子メモリーがゲスト分子を選択的に認識するプロセスを水晶発振子で検知する日本発の技術を持って担当研究者が Twente 大学に出向し、共同で応用研究を進展させた。

4.2.2 オランダから日本へ

- オランダ側(Twente 大)の特技「界面の扱い技術」や「界面の分子(デバイス)設計技術」を日本グループで取り込み、それを基礎にして幅広い分子転写の成果を蓄積した。界面の顕微鏡観察技術についても学ぶところがあった。
- Twente 大の「金表面における分子配向の制御」に関するすぐれた技術を導入することにより、金表面への分子インプリンティングを日本側で実現した。
- Nijmegen 大 Nolte 教授の専門分野、「ポルフィリンの一次元重合体」に関する知見を基に、日本側でポルフィリンの分子間相互作用を利用した有機ゲル化剤の設計と合成に成功した。
- Eindhoven 大 Meijer 教授は「機能性 dendrimer の合成と評価」の権威であり、これらの化合物を日本側で分子メモリーを構築する基盤として活用した。

4.3 研究者の相互派遣

- 異なる専門領域を持つ PhD レベルの研究員の相互派遣により、オランダ側の研究・技術領域の拡大をもたらした多くの研究成果を生む原動力の一つとなった。が、一方では、「そのメリットはすべて個人レベルに帰する、日本 - オランダという組織間交流によるシナジー効果ではなかった」とする意見もあった。
- ICORP の研究員相互派遣システムの大きい利点に、「自国側の研究者」として相手の懐深く入り込み、一体となって研究を推進できたことが挙げられる。また得られた成果を両国で共有することで対等の立場を維持できたことも重要である。ポスドク留学生が相手側のレーパーとなって、結果もすべて先方の業績になるケースもあることから今回のケースは実効的であった。

4.4 プロジェクト成果の波及効果

4.4.1 ナノテクノロジーへの寄与

本プロジェクトで得られた成果の多くは、ナノ次元の組織化による機能化を指向した点で新たなナノテクノロジーを提供している。特に、オランダとの研究交流により均一系から分散系、界面現象まで網羅した多岐にわたるナノ組織を構築し得たことは、その後の展開を含めてナノテクノロジーの拡がりに寄与した。たとえば分子プリント盤の開発などはその典型例である。

4.4.2 新研究機関 Nano Ned の設立

前項の状況をふまえた形で、プロジェクト終了後ヨーロッパでも有数のナノテクノロジー研究機関 Nano Ned がオランダに設立され、D.N.Reinhoudt 教授が研究所長のポストに就いたことは、本プロジェクトの一つの波及効果とみなせる。

4.4.3 産学協同研究体制 MESA+の発足

やはりプロジェクトの終了後、オランダの全国的な産学共同研究体制 MESA + Institute が発足し、機械・電気・物理・化学・材料・システムなどの各分野の専門家が学際的に共同研究する場を提供している。その本拠が Twente 大学におかれ、ここでも Reinhoudt 教授が議長職を勤めている。

4.5 人材育成

4.5.1 プロジェクトから育った人材の状況

プロジェクト終了後、次の各氏がそれぞれの大学等で職についた。

| プロジェクトメンバー | プロジェクト後の主な経歴 |
|------------|---|
| 桜井和朗 | 出身母体の鐘紡を退職、「組織化と機能」領域のさきがけ研究（2000～2003）を経て、現在北九州市立大学国際環境工学部教授 |
| 佐野正人 | 山形大学工学部機能高分子工学科教授 |
| 兼清泰正 | 出身母体のチッソを退職後、産総研を経て、現在北見工業大学化学システム工学科助教授 |
| 石井努 | 九州大学先端物質化学研究所を経て、現在久留米工業高等専門学校生物応用化学科助教授 |
| 甲元一也 | 九州大学大学院を経て、現在甲南大学先端生命工学研究所講師 |

4.5.2 学位取得

小野善之, 兼清泰正, 井上和彦, Jong Hwa Jung, 水雅美, 小林秀輝の6氏が本プロジェクトの業績をまとめて工学博士号を取得した。

- 新海代表研究者は、「ICORP プロジェクトは自分自身の幅を広げる上で有効であった。とくにソフト面で外国人の考え方, 研究の進め方, 資金の使い方などを直接把握できたのは大きい収穫であった。逆に日本人の考え方や事業の運営手法についての先方の理解も深まったと思う。またサイエンス・マネジメントに関する共通の認識もできた。オランダ人は『ビジネス的なセンス』に富んでおり, 自己主張も強い反面, 一致した意見は十分尊重してくれるので, その点ではやりやすかった」と述べている。

- オランダ側の代表研究者 D.N.Reinhoudt 教授は, 本プロジェクトでの業績を足がかりにヨーロッパ研究社会の大立者になった。現在では資金 300 億円, 研究者 400 人を擁するヨーロッパの代表的なナノテク研究機関“Nano Ned”を統括する地位にあり, また産学共同のナノテク研究組織 MESA+の議長職を勤めている。

4.6 その他

- オランダ側では, 日本でプロジェクトの基本理念に掲げていた「鋳型によるホスト形成と分子記憶刷り込み」のコンセプトはとくに旗印として打ち出してなかったようである。

- プロジェクトが終了した後の研究交流はほとんど行われていない。もし日本側が多糖類を中心にすえた SORST に特化していなければ, ナノ界面や有機ゲル関連のテーマで一緒にやる機会ができていたかもしれない。

- 研究員の相互派遣を通じて, 日本 - オランダ間の文化交流 - 異質文化との触れ合いによる相互理解 - が多少ながら進んだ向きもあった。