

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名： 超分子ナノチューブアーキテクニクスとナノバイオ応用

2. 研究代表者： 清水 敏美

(独立行政法人産業技術総合研究所 界面ナノアーキテクニクス研究センター長)

3. 研究概要

CREST 研究では、10~100nm 幅をもつ高アスペクト比の一次元中空シリンダー部分を有する脂質ナノチューブに関して、分子の自己集積性を利用してファブリケーションとマニピュレーションに取り組んだ。本研究では、上記の脂質ナノチューブに関して、一次元中空シリンダー構造に着目したメソスケール系ホストゲスト化学を探索し、ナノバイオへの応用を目的としている。このために次の3つを目指している。まず中空シリンダー内表面に官能基あるいは電荷を設計、配置された有機ナノチューブを合成し、タンパク質や核酸等の生体高分子に対する包接、拡散、徐放挙動等の特性を明らかにする。次に、有機ナノチューブやナノファイバー類等から構成される一次元分子集合体(水ゲル)を生体物質分離システムのナノ篩やナノ輸に用いて、キャピラリーゲル電気泳動等の新たな分離モードを開拓する。さらに、従来の無機物合成や金属合成では達成不可能な、金属酸化物や半導体ドット、金属ナノ粒子等を任意の位置に局在配置させた孤立系の有機—無機、有機—金属ハイブリッドナノチューブを作製し、それらの諸物性や特性を明らかにする。以下、成果の概要をまとめる。

1) 有機ナノチューブを用いるメソスケール系ホストゲスト化学

本研究で開発を目指す系は、従来のシクロデキストリンやクラウン化合物等に代表されるホスト(サイズが 10nm 以下)が機能する低分子系ホストゲスト化学ではなく、10~50nm サイズのメソスケール系構造体(例えば、生体中の DNA、タンパク質、その他のナノマテリアル)を対象に、それら生体高分子ゲストを一次元中空シリンダー(以下、「ナノチャンネル」と呼ぶ)がどのように認識、包接、徐放するかについて、リアルタイムで評価解析することに焦点を当てている。そこで、合目的に官能基あるいは電荷が配置され、内径が制御されたナノチャンネル内表面をもつ有機ナノチューブをモノマー分子から設計、合成し、タンパク質や DNA 等の生体高分子を包接、拡散、徐放する挙動をリアルタイムで観察して特性を数値評価した。

これまでに、疎水部オリゴメチレン鎖の両端にグルコース残基とアミノ基を導入したアミン型双頭型脂質から、内外表面がそれぞれアミノ基と水酸基で被覆された内径 20~25nm と 70~80nm の二種類の有機ナノチューブを選択的に構築する手法を見出した。また、pH 条件を制御することにより、内表面アミノ基を部分的にプロトン化したカチオン性有機ナノチューブを作製し、静電的相互作用によりアニオン性ラテックス粒子(外径 20nm)や球状タンパク質フェリチン(外径 12nm)、さらにはアニオン性の二重らせん DNA(長さ 56 μm)を、毛細管力を用いず

効率的にナノチャンネル内部に包接化出来ることを初めて実証した。加えて、これらナノチューブ内表面アミノ基に蛍光ドナー分子を部分的に化学修飾し、蛍光アクセプターが固定化された球状タンパク質の動的な包接過程およびそれら球状タンパク質のナノチャンネル内での拡散挙動を、蛍光ドナー・アクセプター間の蛍光共鳴エネルギー移動を利用して評価した。その結果、人工ナノチャンネル内における球状タンパク質フェリチンの拡散係数を初めて見積もることが出来た。また、この有機ナノチューブ内表面に部分的に蛍光アクセプターを配置させ、緑色蛍光タンパク質(GFP; Green Fluorescent Protein)に対する蛍光応答を評価することにより、GFPの包接・徐放挙動をリアルタイムで評価することに成功した。これらのナノチャンネル内における挙動把握については、世界で初めて達成された成果である。

さらに特筆すべきことは、自己集積化によりナノチューブを作製するにあたり、従来の水溶媒に代わって有機溶媒を用いたところ生産性が一挙に改善され、従来の1,000倍以上大量に脂質ナノチューブが得られることを見出したことである。この結果、10kgオーダーでの有機ナノチューブ作製が可能となり、材料開発に大きく寄与出来るようになった。

2) 新規分離媒体および分離プロセス開発

自己集合ハイドロゲル等を利用し、キャピラリー分離に関する分解能とそのダイナミクスレンジおよび理論段数を検討した。これまでに、非イオン性やベタイン型の脂質をヒドロキシエチルセルロース(HEC; HydroxyEthyl Cellulose)と混合した溶液を作製し、キャピラリー内に充填して核酸の分離を行ったところ、HECのみを用いた分離に比べ核酸の移動が大きくなることが判明した。この結果は、分離が難しいとされている数 μm ~数百 μm サイズの生体高分子分離に有効であると期待される。

3) 金属-脂質分子集合体からなる一次元ハイブリッドナノチューブ系の高次配列・固定化技術

金属ナノ粒子ワイヤーから構成される一次元組織体を作製する第一段階として、脂質ナノチューブを1本ずつ基板上に定着させる技術およびガラス基板上にナノチューブを平行に配列させる技術を開発した。この技術を応用してナノレベルの回路作製に取り組んでいる。

4) 生体高分子の分光分析と光操作

脂質ナノチューブに包接されたタンパク質やDNA等の生体高分子の存在状態や構造および反応に関して、レーザーを用いて分光分析する方法を開発している。これまでに、脂質ナノチューブのナノチャンネル空間という高密度の分子集合環境に閉じ込められたタンパク質やDNA等を高感度検出するために、振動円偏光二色性の赤外吸収分光検出器を開発した。今後、レーザーの光圧を利用した有機チューブ内での生体高分子の輸送・配列や、レーザー光による局所光化学反応の操作等へ応用していく予定である。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

合成糖脂質分子の自己集合により水中で有機ナノチューブが生成することを見出し、ナノチューブ内外の官能基について、異なる多種のナノチューブをデザイン合成出来ることを確認した。さ

らに、ナノ粒子をナノチャンネル内部へ包接するための手法を調べ、静電相互作用を用いることが出来ることを明らかにした。これらの知見から、有機ナノチューブは 10~50nm サイズを有するバイオ材料(タンパク質や DNA 等)のコンテナやキャリアーとして、分別や精製等へ応用範囲が広がり始めている。また、これらナノチューブの大量合成法を確立させて特許の取得を行うとともに、医農薬や化粧品等へ実用展開の動きがある。このように、基礎および応用の両面に亘り、本研究は著しく進展した。研究代表者のリーダーシップを評価する。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

最近、有機ナノチューブに関する論文が数多く見られるようになってきた。しかし、開放系の中空シリンダー構造を用いたゲスト分子の包接特性や挙動、徐放機能、液相ナノ空間の特性解明等については、研究代表者らの独壇場である。加えて、ゲスト分子のナノチャンネル内での拡散挙動をリアルタイムで可視化し、拡散係数を評価した例は他に全く知られていない。有機ナノチューブに関する知見と経験、さらに機能特性を決定する重要な因子の解明等は、国内だけでなく世界でもトップランナーである。これらの成果は、著名な学術誌に掲載されるとともに Hot Paper に選ばれ、大きな反響を呼んでいる。今後、ホスト-ゲストのダイナミズムを追跡する科学的アプローチという幅広い応用分野が広がっており、資源の配分を含めて検討する必要がある。

4-3. 総合的評価

研究代表者が充分なリーダーシップを発揮しながら、全体的にまとまった研究を進めている。有機ナノチューブ大量合成の実現等の研究成果も出ており、世界的に見てメゾスケールにおける有機ナノチューブ領域を牽引していると評価出来る。今後は出来るだけ資源を集結させ、ナノチャンネル内での現象を精密解析することを推奨する。それにより新しい機構の解明、科学の展開が可能となり、大きな研究成果に結びつくと期待される。