

研究課題別 事後評価結果

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(産業技術総合研究所 ナノチューブ応用研究センター副センター長)

3. 研究内容および成果：

本研究の目的は、CREST 研究で創出した 10~100 nm 幅をもつ高アスペクト比の 1 次元中空シリンドラー部分を持つ脂質ナノチューブに関し、その構造に着目したメゾスケール系ホスト-ゲスト化学を探索し、ナノバイオ応用を目指すことである。このために次の 3 つの課題を設定した。①中空シリンドラー内表面に官能基あるいは電荷を設計、配置された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、徐放の挙動特性を明らかにすること。②ナノチューブなどから構成される 1 次元分子集合体を生体物質分離システムとして、キャピラリー電気泳動等に応用すること。③従来の方法では困難であった任意の位置にナノ粒子等を局在させた有機-無機ナノチューブや有機-金属ナノチューブなどを合成し、それらの特性を明らかにすることである。

これらの研究遂行にあたっては、産業技術総合研究所 清水グループを中核とし、早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構 山口佳則グループ、東京大学大学院 新領域創成科学研究科 酒井康博グループ、東京理科大学 理学部 由井宏治グループと密接な連携のもと共同研究を実施した。以下に主要な成果をまとめる。

(1) 有機ナノチューブを用いるメゾスケール系ホスト-ゲスト化学(包接と放出の制御)

凍結乾燥法によりあらかじめ中空シリンドラー内部の水を除去した有機ナノチューブ(内径 30~60 nm)が 3~50 nm サイズの金属ナノ粒子、緑色蛍光タンパク質、マグネタイト、フェリチンなどを毛細管力により包接できることを見出した。また中空シリンドラー内のみがそれぞれアニオン性、カチオン性を帯びた有機ナノチューブは静電引力によるゲスト包接が可能である。なおこの静電引力を消失させると徐放される。さらにはゲル-液晶相転移温度以上への加熱により、有機ナノチューブ膜を流動化させるとゲストはすみやかに放出される。

これらのことから、ドラッグデリバリーシステムへの応用も見えてきた。また蛍光タンパク質を用いた蛍光応答から、ゲストの包接・徐放、およびシリンドラー内での拡散挙動をリアルタイムで評価出来るようになった。ナノチャンネル内での挙動解析は世界で初めてである。

(2) 有機ナノチューブの大量合成

自己集積化による有機ナノチューブの作成に当たり、従来の水溶液法に代わってペプチド脂質をアルコールに懸濁させ、ここに金属塩を加えることで生産性が改善され、大量の合成が可能になった。さらにこの方法の高度化を目指した結果、湿式高圧自己組織化装置を利用して効率的に

ナノチューブが製造できるようになった。この方法により大量でほぼ均質な有機ナノチューブが供給でき、ユーザーとの契約でサンプル提供を実施、用途を探求している。

(3) 新規分離媒体による分離特性の解明

ポストゲノムの解析技術が要望され、生化学分析にとって「キャピラリー電気泳動」法の高度化が求められている。種々の高分子分離媒体の細孔サイズと分離能の解析から、タンパク質の移動度は主として「細孔サイズ」に支配され、とくに 10 nm 以下になると移動度の細孔サイズ依存性が強くなることがわかった。タンパク質の高分解能分離のためには、細孔サイズが 10 nm 以下の網目構造が必須であるという新規分離媒体の開発指針が示された。また有機ナノチューブは細胞増殖阻害作用がないことから、キャピラリー電気泳動法に適用可能性が高い。

(4) 1次元ハイブリッド型ナノチューブの創成

金属ナノ粒子ワイヤーからなる1次元組織体の電気特性を測定するため、2端子法、4端子法による pA 測定用のシステムを開発した。また新たに2段階インジェクション法を開発し、有機ナノチューブを基板上に非破壊的に2次元配列させることに成功した。この方法により微小電流測定や光伝導性などの測定キットができた。

(5) 生体高分子の分光分析

有機ナノチューブ中空シリンダー内に閉じ込められたタンパク質の高次構造を評価する方法として「振動円二色性分光法(VCD)」の適用をすすめ、タンパク質の α ヘリックスと β シート構造を選択的に検出することに成功した。

以上のように、本研究は分子の自己集合による有機ナノチューブの創成と、そのアーキテクニクスに関し、系統的、学際的検討がなされ、バイオへの応用も含め数多くの成果が出た。

4. 事後評価結果

4-1 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文(邦文) 2件/(英文) 50件

口頭発表(国内) 84件/(海外) 36件

特許出願(国内) 25件/(外国) 12件

本研究の特長は、従来のシクロデキストリンやクラウンエーテルに代表されるホスト(サイズが 10 nm 以下)が機能してきた低分子の包接の化学にではなく、~50 nm サイズのメゾスケール構造体(例えば生体中の DNA、タンパク質、ウイルスやその他のナノマテリアル)を対象とする新規な学問領域「メゾスケール系ホスト-ゲスト科学」の追及にある。そして的確な課題設定と研究代表者らの努力により将来に向けてまとまった成果が得られた。

特に、シリンダー状ナノ空間を活かした生体高分子の認識、包接、徐放特性の解明については、非常に広範な取り組みが行なわれ、アミノ基を内表面に有するナノチューブの合成と多様なアニオン性ゲストの包接特性が明らかにされた。さらにゲスト種の放出特性も確認され、ドラッグデリ

バリーシステムへの応用の可能性が示された。またナノチューブの大量合成法の確立は実用化に向けてのハードルを乗り越えたものといえ、多くの企業へのサンプル提供や公募型の共同研究の実施、研究会の開催など、ニーズとの接点を開拓した点は SORST 研究として高く評価できる。研究期間中にIF値の高い雑誌への投稿や学会での口頭発表に加え、知的財産の権利化や総説、技術解説にも積極的であったことも特筆できる。

4-2 成果の科学技術への貢献

本研究は従来のシクロデキストリンなどでは成し得なかった～50 nm サイズの分子種を包接、運搬、分離し、特にナノバイオ応用に利用するという目的を持っている。数多くの成果が得られており、すぐにでも期待できる具体的な用途としては食品や保健衛生材料への適用が考えられる。ただし生体分子を取り扱うには単なる細孔サイズの変化だけではなく、物理化学的な検討を必要とすると考えられる。

4-3 その他の特記事項(受賞等)

清水 敏美 平成18年 日本化学会学術賞 受賞