

戦略的創造研究推進事業
発展研究 (SORST)

研究終了報告書

研究課題

「超分子ナノチューブアーキテククスと
ナノバイオ応用」

研究期間：平成17年11月1日～
平成22年3月31日

清水 敏美

独立行政法人 産業技術総合研究所
研究コーディネータ

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. 研究実施の概要：

長さ、幅、厚さなどのサイズ次元や棒状、チューブ状などの形態に関する情報が分子設計という過程で的確にプログラムされた分子は、ある液相媒体中で自発的に、構造制御されたナノ構造体に自己集合化する。これまでに推進してきた戦略的創造研究推進事業（CREST）研究課題（「一次元孤立微小空間構造の組織化と機能発現」）[2000(平成 12)年 12 月～2005（平成 17 年）年 10 月実施] では、径が 10～100 nm 幅をもつ脂質ナノチューブに関して、ナノチューブ形成のための分子構築単位の構造最適化、独創的な非対称双頭型脂質による、ナノチューブ内径の 1.5 nm 刻みでのサイズ制御、異なる形態に自己集合する 2 つの脂質を成分混合することによる自在な一次元ナノ構造の形態制御、脂質ナノチューブ 1 本の曲げ弾性率評価とマイクロインジェクション法の開発、さらには、中空シリンダー一部に拘束された水分子の極性と構造評価などを独創的にかつ先駆的に研究推進してきた。

本継続発展課題（SORST）では、分子が自己集合して形成する内径が 10～100 nm の特異的な種々の一次元中空シリンダー構造に着目したメゾスケール系ホスト・ゲスト科学を探索し、そのナノバイオ応用を開拓することを目的とした。具体的には、まず第 1 に、合目的に官能基あるいは電荷が配置された内表面をもつ**有機ナノチューブ***を合成し、中空シリンダー内での生体高分子の包接、拡散、徐放挙動に関する物理化学的特性を明らかにする（研究課題Ⅰ）。第 2 に、有機ナノチューブやナノファイバー類などから構成される一次元分子集合体（ハイドロゲル）をキャピラリーゲル電気泳動などの生体物質分離システムのナノ構造“篩い”（ふるい）やナノ構造“鞘”（さや）に用いて、新たな分離モードを開拓する（研究課題Ⅱ）。最後に、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、金属ナノ粒子などを任意の特定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創製し、諸物性や特性を明らかにする（研究課題Ⅲ）。これらにより、現在ナノバイオ分野で用いられているマイクロチップデバイスやマイクロエレクトロメカニクス（MEMS と呼ばれる）用素子と比較して、約 1000 倍の高密度化を達成できる全く新しい素材システムや方法論、あるいは新たな空間を利用したナノ空間制御材料を提供することをアウトカムとした。

これらの研究遂行にあたっては、早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構の山口佳則講師（現、大阪大学大学院工学研究科特任准教授）研究グループ、東京大学大学院新領域創成科学研究科の酒井康博助教研究グループ、東京理科大学理学部第一部化学科の由井宏治准教授研究グループと密接な連携により役割分担という意識をもたずに相互乗り入れで共同研究を実施した。以下に主要な研究成果をサブグループごとにまとめる。

● 産総研界面ナノ 研究グループ

（1）ナノコンテナ：生体高分子の包接と放出制御

凍結乾燥法によりあらかじめ中空シリンダ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

*集合体マトリクスとしての“脂質ナノチューブ”から、機能発現するナノチューブに進化したという意味で以降、“有機ナノチューブ”と表現する。

フェリチン、マグネトソームなどを毛細管力により包接できることを明らかにした。さらに、中空シリンダ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ことを見出した。また、有機ナノチューブとゲスト間に働く静電引力の消失は、生体高分子のバルク中への徐放を促進することを見出した。さらに、ゲル—液晶相転移温度 (T_{g-l}) 以上への加熱により、ナノチューブの単分子膜を固体から流動状態にすることで、ゲストを瞬時に放出できることも見いだした。

(2) ナノピペット：超微量の溶液噴出

名古屋大学および東北大学と共同で、自己集合させた一本の有機ナノチューブ（内径 50 nm、外径 400 nm、長さは約 10 μm ）を三次元マイクロマニピュレーション技術により、マイクロガラスピペットの先端（内径 1.8 μm ）に取り付けて、紫外線硬化性樹脂でナノチューブとマイクロガラスピペットの隙間を埋め、有機ナノチューブを利用したナノピペットを開発した。電気的な泳動力により溶液を噴出させ、電圧 300V 以上を印加することで従来不可能とされる 1 フェムトリットル以下の溶液噴出を確認することができた。ナノピペットからの噴出量は電圧により制御可能であった。

(3) ナノチャンネル：液相ナノ空間の特性

自己集合させた有機ナノチューブ内表面アミノ基へ、その形態を変化させることなく蛍光ドナー分子 (NBD-F) を化学修飾し、蛍光アクセプター (QSY7) を固定化したフェリチンや金ナノ粒子の中空シリンダー内での動的拡散過程を蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を介して可視化することに成功した。得られた蛍光顕微鏡像解析により、中空シリンダー内におけるゲスト物質の拡散係数を算出し、ナノスケールという超微細な制限空間においては物質の拡散が抑制されるという理論を実験的に証明した。内表面に Alexa が配置された有機ナノチューブを構築することに成功し、包接した GFP の熱安定性を FRET の効率から評価した。その結果、中空構造内ではバルク中と比較して GFP の熱安定性が高いというナノ空間特有の束縛効果とその内径サイズ依存性を初めて明らかにした。

(4) ナノチューブハイドロゲル：新規なソフトマテリアル

くさび形脂質の弱酸性水分散溶液を室温下、アルカリ pH 条件にするだけで瞬時に形成可能な有機ナノチューブハイドロゲルの開発に成功した。ナノチューブの高次階層化によって得られる三次元網目空間とナノチューブ自体が持つ中空シリンダー構造の 2 つの異なるナノ空間に選択的にタンパク質を固定化できることを見出した。特に中空シリンダー内に固定化されたタンパク質は、高濃度の変性剤に対して強い耐性を示すことを初めて明らかにした。有機ナノチューブハイドロゲルは従来のナノファイバーが形成する高分子架橋ハイドロゲルや超分子ハイドロゲルが持ち得ない生体高分子固定化能や放出特性を有することを明らかにした。

(5) 有機ナノチューブの大量製造供給と連続合成装置

ペプチド脂質の水溶液と金属塩の水溶液を室温大気中で混合することで、世界でも類例のない金属配位型有機ナノチューブを合成することに成功した。さらに、ペプチド脂質をアルコール中に懸濁し、ここに金属塩水溶液を加えるだけでペプチド脂質の金属錯体化

が起こることを発見し、100 g 以上／溶媒 1 L を達成する大量製造法を開発した。一方、低コストで安全な原材料を親水部および疎水部に用いた *N*-グリコシド型糖脂質、あるいはペプチド脂質を大量製造供給用素材として分子設計、合成した。さらに、アルコール中で自己集合させて中空繊維状の有機ナノチューブを大量合成することに成功した (US2009/020264)。大量合成の高度化を目指した結果、湿式高压自己組織化装置を利用して効率的にかつ連続的に有機ナノチューブを製造できるようになった (WO2009/093604)。

● 早稲田大学科健機構 研究グループ

(6) 新規分離媒体による分離プロセスの解明と有機ナノチューブの細胞適合性

様々な高分子分離媒体が形成する細孔サイズを動的光散乱法を用いて評価し、タンパク質と分離能との相関関係を明らかにした。その結果、タンパク質の移動度は高分子の化学種、分子量、剛直性に依存せず、主に細孔サイズに支配されることを見いだした。特に、細孔サイズが 10 nm 以下になると急激に移動度の細孔サイズ依存性が強くなることがわかり、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要であるという新規分離媒体の開発指針を示した。さらに、有機ナノチューブには細胞増殖阻害作用はないこと、軸比や自己集合形態は細胞の生存率に顕著な影響を与えないこと、脂質分子の構造により生存率が異なることを初めて見いだした。

● 東大院新領域 研究グループ

(7) 一次元ハイブリッドナノチューブの高次配列、固定化技術、電気物性評価

ハイブリッドナノチューブなどの一次元構造体の各種電気物性を評価するための 2 端子法および 4 端子法による pA オーダーの微小電流測定および光伝導特性、FET 特性の精密測定を可能とするシステムを新たに構築した。新たに、二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二次元配列させることに成功した。また、ポリカーボネート膜やアルミナ多孔質膜を巧みに利用した鋳型法と自己集合化法を組み合わせ、サイズ分布の非常に狭い有機ナノチューブを作成することに成功した。

● 東京理科大学理学部 研究グループ

(8) 包接した生体高分子の分光分析と金属錯体ナノチューブの形成メカニズム評価

有機ナノチューブ中空シリンダー内に拘束されたタンパク質の高次構造および水和状況の評価する手法として、振動円二色性分光法 (VCD) の適用を検討した。その結果、アポフェリチンタンパク質を用いて VCD 計測を行い、 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。また、赤外分光法を駆使することにより、ペプチド脂質と各種の遷移金属カチオンとの組み合わせにおいて、ポリグリシン II 型の水素結合が発達するとナノチューブ構造を誘起することを見だし、金属錯体型有機ナノチューブを選択的に、かつ 100%収率で調製できる条件を確立した。

以上示したように、分子の自己集合による有機ナノチューブの創製とそのアーキテクニクスに関する戦略的にかつ系統的、学際的な研究プロジェクトは世界を見渡しても当該研究のみであり、常に世界に対して先導的で独創的な発想と成果を示してきた。

3. 研究構想（図1に提案当初の構想を示す）

本継続発展課題（SORST）では、CRESTで得られた脂質ナノチューブを題材としたボトムアップ型ナノテクノロジーの独創的研究成果とバイオテクノロジーとの融合を強く意識している。そこで、SORSTでは、脂質ナノチューブ特有の資質を生かした研究展開を実施する。**研究課題 I**では超分子集合体ホストとして機能する10～100 nm径の中空シリンダーが生体高分子ゲストをどのように認識し、包接、徐放できるカリアルタイムに評価解析することに焦点を当てる。この系は、従来のシクロデキストリン、クラウン化合物、球状カプセル型超分子などに代表できるホスト（サイズが10 nm以下）が機能する低分子系ホスト-ゲスト化学ではない。10～50 nmサイズのメゾスケール系構造体（例えば、生体中のDNA、タンパク質、その他、巨大合成線状・樹状高分子、ウイルス、その他種々のナノマテリアルがゲスト）を対象とする従来、誰も言及してこなかった学問領域、“メゾスケール系ホスト-ゲスト科学”の解明である。

種々のポストゲノム解析技術の高感度化、高速化、効率化が国家の技術戦略の中で強く要請されている。このため、ナノテクノロジーとバイオテクノロジーとの融合による革新的な分析手法の開発が期待されている。キャピラリーゲル電気泳動は、生化学分析にとっては必須の手法であるが、(1)対応分子量の範囲の狭さ、(2)感度、(3)測定時間などに問題が

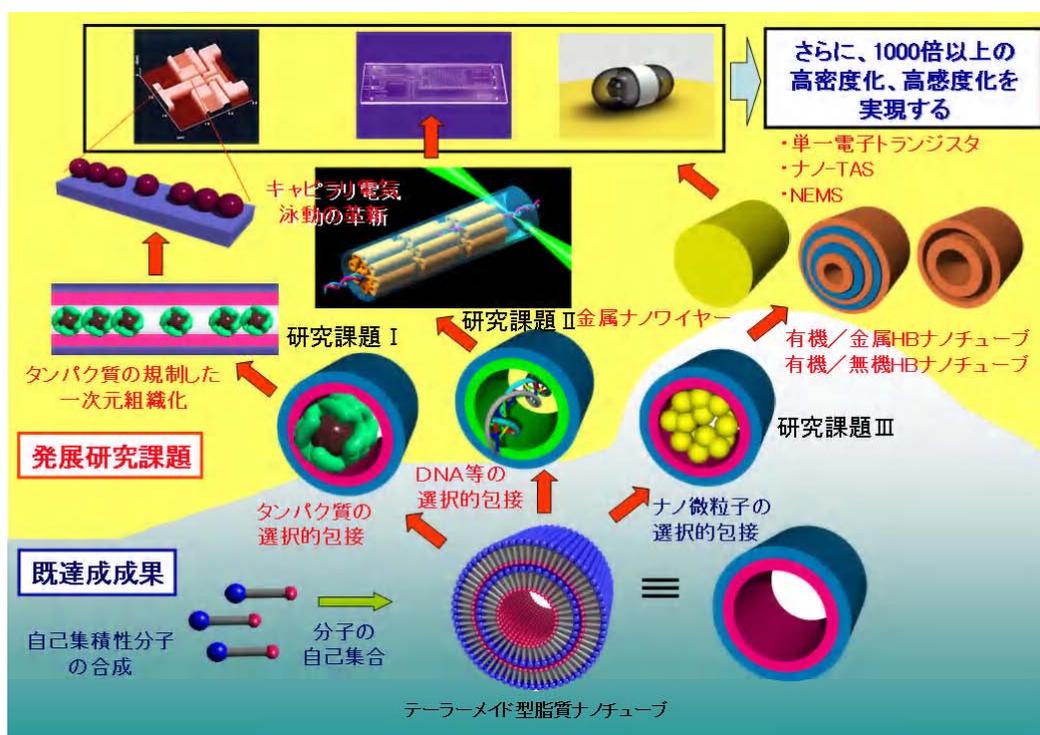


図1 提案当初における研究構想（研究課題 I は一次元組織化よりむしろ包接、流動、拡散、徐放挙動の解明に焦点が移ってきた）。

あり、更なる革新が望まれてきた。**研究課題Ⅱ**では、有機ナノチューブやナノファイバー類などの分子集合体をキャピラリー電気泳動のナノ構造“篩い”や“鞘”に用いる。その適応の可能性を探りながら、広い分子量範囲の DNA、RNA、タンパク質分析を高分解能でかつ高感度で検出し、さらにキラリティなどの新たなモードでの分離解析技術を革新することを目指す。

自己集積性分子はチューブやファイバーなど特異的な形態とサイズ次元を有する一次元ナノ構造体を容易に与える。それら有機系一次元ナノ構造体は金属酸化物や金属の核形成や結晶成長、あるいは吸着などの鋳型として機能する。**研究課題Ⅲ**では、有機、無機、金属、炭素など種々の物質要素の組み合わせにより新規なハイブリッドナノチューブ系を創製する。これにより、従来の合成法では達成不可能な例えば、極微小チャンネル、極微小カプセル容器、金属ナノワイヤーなどを作製する。ポイントは、分子の自己集合産物である脂質ナノチューブを出発点とする多様で多機能な「ザ・ナノチューブワールド」研究の一環として進めることにある。

産業技術総合研究所界面ナノアーキテクトニクス研究センター（2008年4月より、有機ナノチューブ関連グループはナノカーボン研究センターと統合してナノチューブ応用研究センターとなる）は、有機ナノチューブの合成、官能基化、テーラーメイド化、メソスケール系ホストゲスト科学分析、ハイブリッドナノチューブの創製など全般に関わる。

早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構は脂質ナノチューブ類からなるハイドロゲルをナノ構造“篩い”や“鞘”に利用した新規分離媒体の開発と分離プロセスの解明を、**東京大学大学院新領域創成科学研究科**は、金属—脂質分子集合体からなるハイブリッドナノチューブ類の高次配列と固定化技術、電気物性評価を、**東京理科大学理学部第一部化学科**は有機ナノチューブに包接された生体高分子類の分光分析と光操作を分担する。

4. 研究実施内容

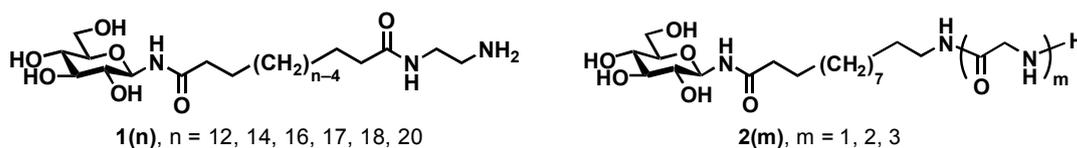
4. 1 有機ナノチューブのメソスケール系ホストゲスト科学とナノバイオ応用（産総研界面ナノ 研究グループ）

4. 1. 1 非対称有機ナノチューブの調製とメソスケール系ゲストの包接、徐放制御

（1）実施の内容

10 nm 以上のサイズ次元をもつゲスト物質、例えば、金属ナノ粒子などのナノ構造体やタンパク質、DNA のような生体高分子に対して強い相互作用が可能な官能基を有機ナノチューブの内表面のみに配置することができれば、ゲスト物質を中空シリンダーへ選択的に、かつ効率的に包接することが期待できる。逆に、適切な外部刺激や条件でその相互作用を on—off 制御することができれば、中空シリンダー内のゲスト物質を制御してバルク中へ放出させることも可能である。そこで、内外表面が異なる官能基で被覆された有機ナノチューブとして、くさび形脂質分子 **1(n)**と **2(m)**を新たに分子設計し、水中における自己集合挙

動を詳細に検討した。**1(n)**と**2(m)**は、疎水部オリゴメチレン鎖の両端に大きな親水部としてグルコース残基を、小さな親水部として、各々、pH 応答性がある残基としてアミノ基またはオリゴグリシン残基を有している。分光学的手法、熱分析手法を駆使し、得られた自己集合体の分子パッキング、相転移挙動を解析した。さらに得られた有機ナノチューブを用いて、ナノ粒子、タンパク質や DNA といった生体高分子に対する包接能、外部刺激応答型の放出能を定量評価した。



(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される成果

くさび形脂質 **1(n)** に関しては、自己集合前の結晶多形、オリゴメチレン鎖の長さ、自己集合時の pH を最適化することにより、単一の脂質 **1(18)** からナノテープと内径 20 nm、80 nm の二種類のナノチューブを各々、正確に作り分けることに成功した (図 2) (*Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 3553.; *Langmuir*, **2007**, *23*, 4634)。両ナノチューブはくさび形脂質分子が平行にパッキングした単分子膜が積層した構造から成り、内表面がアミノ基、外表面がグルコース残

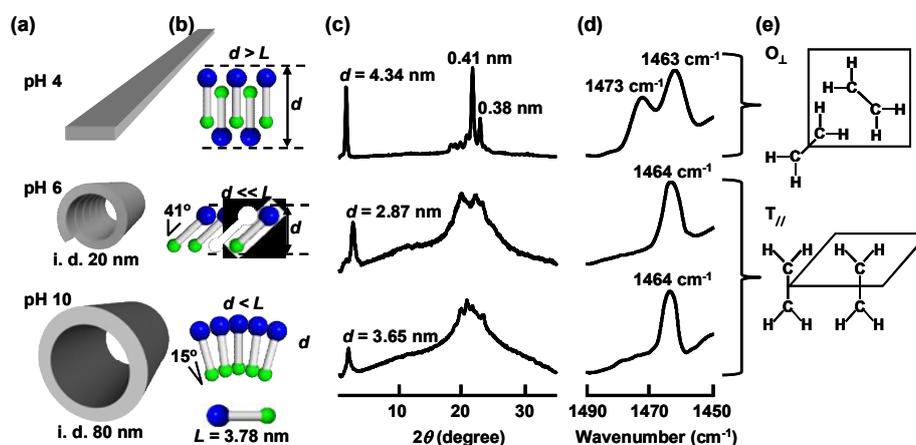


図 2 (a) 異なる pH 条件下で形成した **1(18)** の自己集合形態 (ナノテープと内径が異なる 2 種類のナノチューブ), (b) 分子パッキング, (c) XRD スペクトル, (d) IR スペクトル, (e) オリゴメチレン鎖の副格子構造

基で被覆された世界初のアミノ基内在型非対称有機ナノチューブであることを明らかにした。くさび形脂質 **2(3)** からは、世界最小内径 7–9 nm を有する単分子膜ナノチューブを 100% の収率で調製することに成功した (図 3) (*Chem. Lett.*, **2007**, *36*, 896)。特に、トリグリシン部位間のポリグリシン II 型分子間多点水素結合ネットワークが平行分子パッキングを誘導し、安定化しているのが大きな特徴であった。

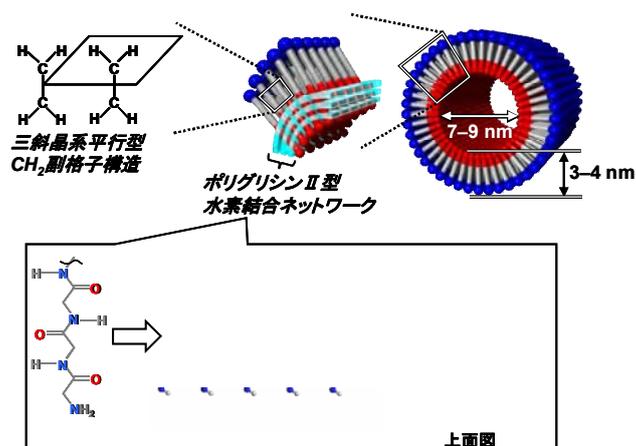


図3 ポリグリシンII型水素結合ネットワークを内表面近傍にもつ非対称単分子膜有機ナノチューブ

内表面アミノ基のプロトン付加により中空シリンダー内のみがカチオン性を帯びた**1(18)**から成る有機ナノチューブは、アニオン性の金ナノ粒子 (5–10 nm) (図4 a)、高分子ナノ粒子 (20–60 nm) (図4 b)、鉄吸蔵タンパク質フェリチン (12 nm) (図4 c 上)、二重らせん DNA (T4GT7-DNA, 166 kbp, 幅 2 nm、伸びきり長さ 56 μm) (図4 d)、緑色蛍光タンパク質 (GFP) (3–4 nm)、等を静電引力により包接可能であることを見いだした。一方、

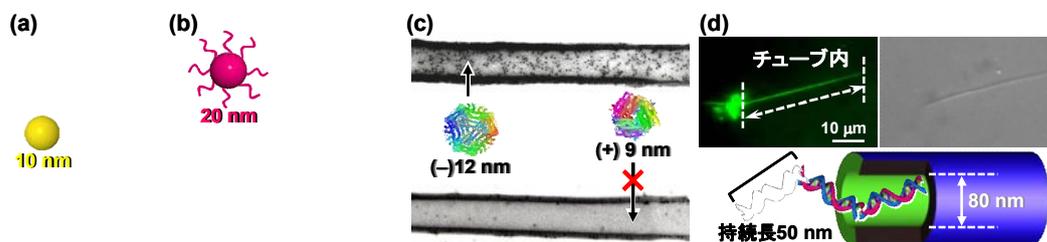
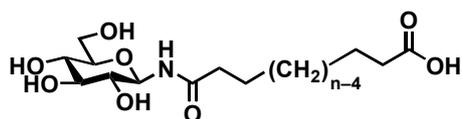


図4 内径 80 nm のカチオン性ナノチューブ **1(18)**による (a) 金ナノ粒子の包接、(b) 高分子ナノ粒子の包接、(c) フェリチンの包接 (上) と Dps の未包接 (下)、(d) T4GT7-DNA の包接.



3(n), $n = 12, 14, 16, 18, 20$

カチオン性のフェリチン誘導体(Dps, 9 nm) に対しては包接能を示さなかった (図3 c 下)。くさび形脂質 **3(n)**が形成する内径 20 nm のナノチューブ (CREST 課題で報告済) の内表面

カルボキシル基を脱プロトン化したアニオン性ナノチューブは逆の傾向を示し、上記アニオン性ゲストに対しては全く包接能を示さなかったが、カチオン性 Dps を包接可能であった。有機ナノチューブがメゾスケール系ゲスト物質を包接する時、ナノチューブ内表面とゲスト間の静電引力が必要不可欠であることを初めて明らかにした (*Adv. Mater.*, **2005**, *17*, 2732. *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 3553)。

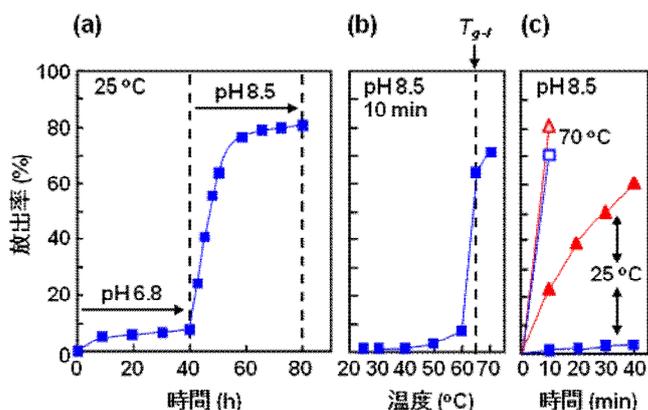


図 5 (a)、(b) カチオン性有機ナノチューブ **2(3)** (内径 10 nm) からの CF の放出に対する pH と温度の影響、(c) カチオン性有機ナノチューブ(青線) とリポソーム(赤線)からの CF の放出比較

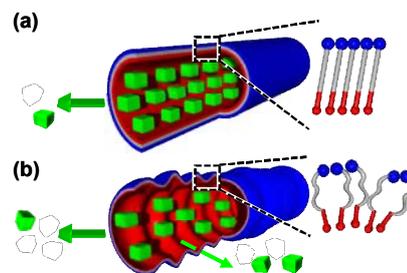


図 6 (a) T_{g-I} 以下での固相単分子膜ナノチューブ末端からの遅いゲスト放出、(b) T_{g-I} 以上での液晶相単分子膜ナノチューブ末端および膜を介しての速いゲスト放出。

さらに、中空シリンダー内のアニオン性ゲストは内表面アミノ基が脱プロトン化する pH 8.5 の液相中において静電引力の減少により、非常にゆっくりとバルク中へ放出されていくことがわかった (**図 5a**、**図 6a**)。また、ナノチューブをゲル-液晶相転移温度 (**2(3)** から成るナノチューブでは 67 °C) 以上に加熱すると、両末端だけからでなく、液晶状態の単分子膜を通してゲストを素早く放出させることに成功した (**図 5b**、**図 6b**)。卵黄リン脂質から成る液晶相リポソームとの比較では、有機ナノチューブの方が pH や温度といった外部刺激によるゲスト貯蔵と放出のスイッチングがより鋭敏であることなど、徐放特性に優れていることが明らかとなった (**図 5c**) (*Soft Matter*, **2008**, *4*, 1681)。

近年、リポソームをはじめとして高分子ミセルやナノゲル等の新たな薬剤キャリアー、徐放剤、安定化剤の開発が進められている。有機ナノチューブはその形状に依存したメゾスケール系ホストとしての包接機能と特異的な放出特性を有している。本研究では世界で初めて、定量的な包接、徐放特性を明らかにし、刺激応答型の徐放を *in vitro* で成功した。有機ナノチューブ外表面の糖残基には分散性向上やステルス性を付与するためのポリオキシエチレン鎖や標的細胞のレセプターに対するリガンドを化学的に修飾することも可能であり、新たな次世代ドラッグデリバリーシステム素材として期待できる。

4. 1. 2 光刺激応答性有機ナノチューブの創製

(1) 実施の内容

前述した温度刺激に代わって、光刺激によって有機ナノチューブの形態変化を誘発する

ことができれば、より穏和な条件下でゲスト放出の制御が可能となる。そこで、光異性化能を示すアゾベンゼン部位をエチレンジアミンを介してオリゴグリシン残基に連結した脂質 **4(m)** を設計、合成した。水中における **4(m)** のナノチューブ形成能を詳細に検討するとともに、紫外可視吸収、及び紫外可視拡散反射スペクトル解析により、得られた自己集

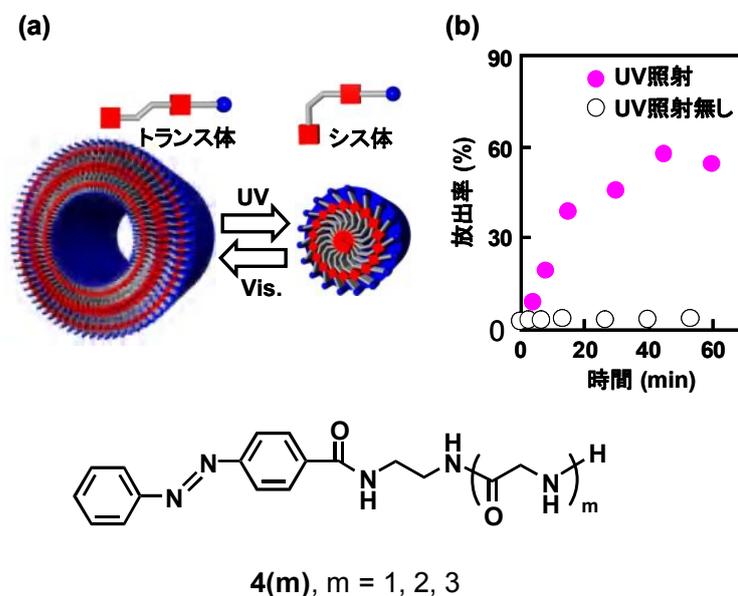


図7 (a) アゾベンゼン連結型脂質 **4(m)** が形成する有機ナノチューブの光刺激応答型形態変化、(b) 光刺激応答性有機ナノチューブからの CF の放出

合体の光刺激応答性、それに伴うゲスト放出について検討を行った (図7)。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される成果

脂質 **4(m)** はグリシン残基数、自己集合時の pH を最適化することでナノチューブを選択的に形成できることがわかった。ナノチューブの水分散液、及び凍結乾燥処理を施したナノチューブに 365 nm の紫外光を照射したところ、アゾベンゼン部位がトランス→シス構造異性化を起こし、436 nm の可視光を照射すると逆に、完全にシス状態からトランス状態に戻ることを確認した。ベシクルやリポソームの液晶相二分子膜や液晶分子中に組み込まれたアゾベンゼン (またはアゾベンゼン部位) が光異性化することは広く知られている。本研究では、**4(m)** が固相状態で高密度に分子パッキングした有機ナノチューブ膜内においても可逆的な光異性化が起こることを初めて見出した。ゲスト物質としてカルボキシフルオレセイン (CF) を包接させた有機ナノチューブに紫外光を照射した結果、CF のバルク中への放出が著しく促進することを見いだした (図7b) (特願 2009-198319)。電子顕微鏡観察により、紫外光照射後はナノチューブ形態が中空シリンダー構造を持たないナノファイバー形態へと変化することがわかり、CF の放出促進の要因であることを支持した。

4. 1. 3 ナノチューブハイドロゲルの創製とそのタンパク質安定化能

(1) 実施の内容

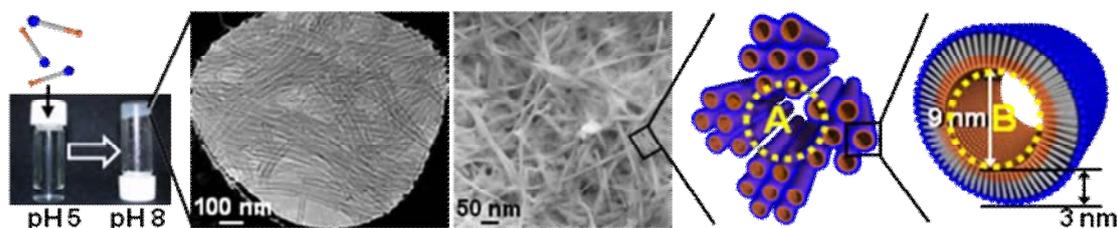
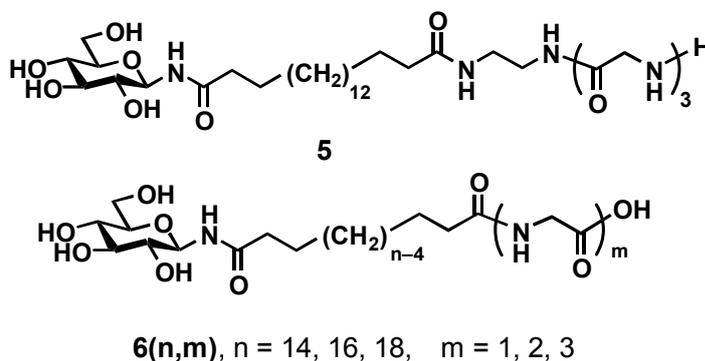


図8 5が形成するpH駆動型ナノチューブハイドロゲル(AとBの2種類のナノ空間が存在するのが大きな特徴)

孤立分散した有機ナノチューブを高次に凝集、階層化することで得られるであろうナノチューブハイドロゲルは、ナノチューブ同士が形成する高配向バンドルの三次元網目空間(図8、A)、およびナノチューブ自体の一次元中空シリンダー空間(図8、B)、といったサイズや次元が異なる2種類の独立したナノ空間を持つ。したがって、ナノファイバーが形成する従来の高分子架橋ハイドロゲルや低分子集合系の超分子ハイドロゲルなどのナ



ノ空間とは全く異なった生体高分子や薬剤の固定化・放出特性を有する次世代ソフトマテリアルとして期待できる。くさび形脂質1(16)の末端アミノ基、あるいは3(n)の末端カルボキシル基にオリゴグリシン部位を導入してスペーサ部の疎水性を増加させた5と6(n,m)を新たに設計・合成し、それらの自己集合挙動及びハイドロゲル形成能について詳細に検討した。得られたナノチューブハイドロゲルのタンパク質固定化・放出特性についても検討を行った。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される成果

6(n,m)を水に100 °Cで加熱溶解後(濃度:0.1 wt%)、室温まで冷却するとハイドロゲルが形成した。一方、5の弱酸性水分散液(0.5 wt%, pH 5)をNaOHによりアルカリ性(pH 8)にすると、瞬時にハイドロゲルが形成することを見いだした(図8)。各種電子顕微鏡観察や分光分析により、それら2つのハイドロゲルが内径約8 nm、長さが数十µmに及ぶ単分子

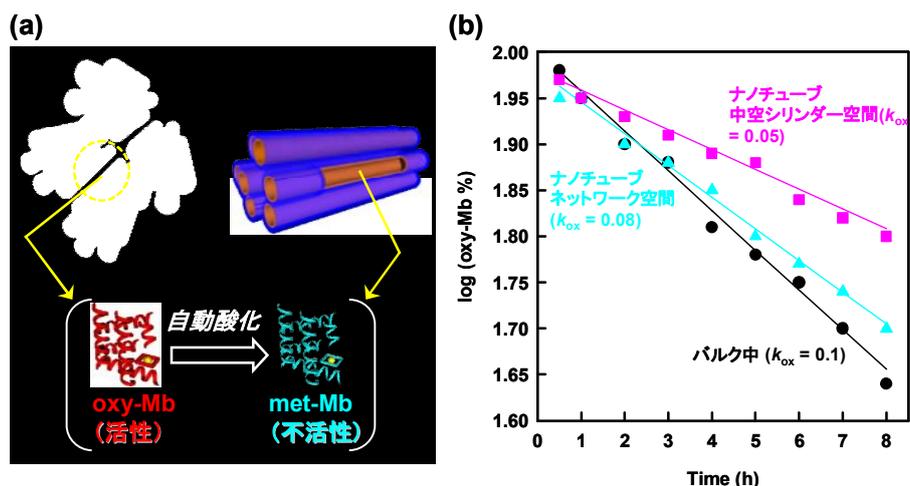


図9 (a) ナノチューブ水ゲル 5 が有する独立した異なる空間に固定化されたミオグロビン、(b) ナノチューブ水ゲルの一次元中空シリンダー空間、三次元網目空間に固定化されたミオグロビン、およびバルク水中のフリーミオグロビンの自動酸化速度

膜ナノチューブが凝集して形成していることを見いだした。100%水成分をゲル化できる有機ナノチューブの報告例として世界初である (*Chem. Mater.*, 2009, 21, 5892)。

実際、5 から成るナノチューブ水ゲル形成後、GFP やミオグロビン (Mb, 3–4 nm) を添加、またはそれらタンパク質共存下でナノチューブ水ゲルを形成させることで、ナノチューブバンドル同士が形成する三次元網目空間、ナノチューブ自体の一次元中空シリンダー空間、それぞれに選択的にタンパク質を拘束固定化することに成功した (図9, 10a)。タンパク質の活性、例えば Mb の酸素貯蔵能を示す活性種 oxy-Mb の半減期(τ)の長さは、一次元中空シリンダー空間の Mb ($\tau = 14$ h) > 三次元網目空間の Mb ($\tau = 8.7$ h) >

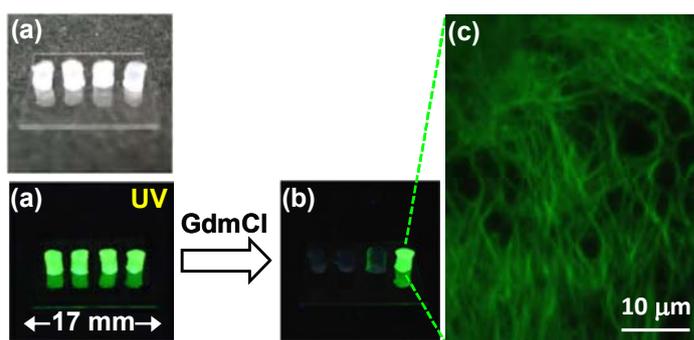


図10 (a) 異なる条件下で GFP を固定化したナノチューブ水ゲル 5 の小塊、(b) 塩酸グアニジン(GdmCl)に対する変性応答、(c) GdmCl 添加後も未変性の GFP が固定化しているナノチューブ水ゲルの蛍光顕微鏡像

バルク水中のフリーMb ($\tau = 7$ h)の順であった (図9b)。

有機溶媒が全く混在せず、室温下で形成可能なナノチューブ水ゲルの開発は、ナ

ノバイオ分野への応用を目指す上で、生体高分子の有機溶媒及び熱による変性を回避できる点からも非常に重要である。さらに、タンパク質を固定化したナノチューブハイドロゲルは自立ゲルであり (図 10)、タンパク質アレイ用のソフトマトリクスとして機能する。

4. 1. 4 有機ナノチューブ内のナノ水相空間の特性解明

(1) 実施の内容

1(n)が自己集合して形成する有機ナノチューブの中空シリンダー内表面アミノ基に蛍光ドナー分子 7-ニトロベンゾフラザン (NBD-F)、または蛍光アクセプター分子 Alexa Fluor (Alexa, Molecular Probe 社製) を、チューブ形態を変化させることなく、共有結合を介して部分的に修飾することに成功した。次に、NBD 修飾ナノチューブ (NBD-ナノチューブ) および Alexa 修飾ナノチューブ (Alexa-ナノチューブ) を用いて、それぞれ蛍光アクセプター分子 QSY-7 をラベル化したフェリチン (QSY-フェリチン, 15 nm サイズ)、および GFP (3-4 nm サイズ) などのゲストタンパク質をそれぞれ *endo*-センシングし、ゲストタンパク質の中空シリンダー水相中での輸送拡散、熱的・化学的安定性の解析を行った。さらに、有機ナノチューブの内径を変化させて、ゲストタンパク質の動的挙動、安定性に及ぼすサイズ効果についても検討した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される成果

NBD-ナノチューブ分散水溶液に QSY-フェリチン分散水溶液を添加し、その直後から時間分解蛍光顕微鏡観察を行った。その結果、NBD-ナノチューブの直線状蛍光イメージがチューブ両端から中央部へと時間差をもって消光することを見いだした (図 11)。蛍光スベ

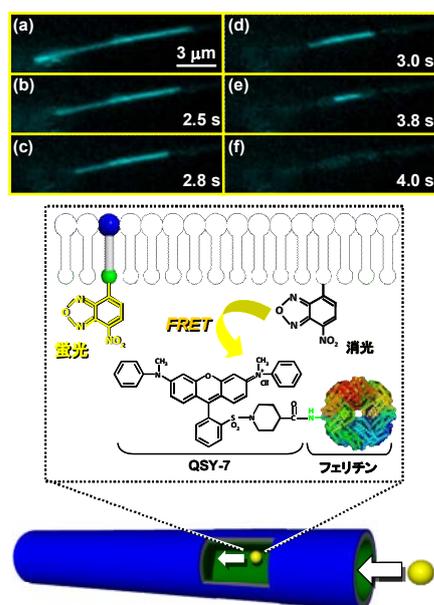


表1. ゲストタンパク質の拡散係数(D)

空間	ゲスト (サイズ)	D (m ² s ⁻¹)
バルク	GFP (3-4 nm)	1.2 × 10 ⁻¹⁰
Alexa-ナノチューブ (内径80 nm)	GFP (3-4 nm)	2.6 × 10 ⁻¹¹
Alexa-ナノチューブ (内径20 nm)	GFP (3-4 nm)	1.4 × 10 ⁻¹²
Alexa-ナノチューブ (内径10 nm)	GFP (3-4 nm)	3.6 × 10 ⁻¹³
バルク	QSY-フェリチン (15 nm)	3.4 × 10 ⁻¹¹
NBD-ナノチューブ (内径80 nm)	QSY-フェリチン (15 nm)	7.0 × 10 ⁻¹²

図 11 時間分解蛍光顕微鏡観察による NBD-ナノチューブ中空シリンダー (1(n)から自己集合) における QSY-フェリチンの輸送拡散現象の可視化

クトル解析から、この消光現象が中空シリンダー内で QSY-フェリチンが輸送拡散する際の NBD から QSY-フェリチンへの蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) に起因することが明らかとなった。Alexa-ナノチューブ中での GFP 拡散についても同様な現象を観察できた。詳細な画像解析から拡散係数 D を算出した結果、 D 値はナノチューブの内径サイズの減少に伴い減少する顕著な内径依存性を初めて見いだした。さらに、その D 値はバルク中の値よりも著しく小さいことを確認した (表 1) (Small, 2008, 4, 561.; Chem. Eur. J., 2010, accepted)。ナノスケール拘束空間では物質の拡散が抑制されるという理論が報告されている。本研究

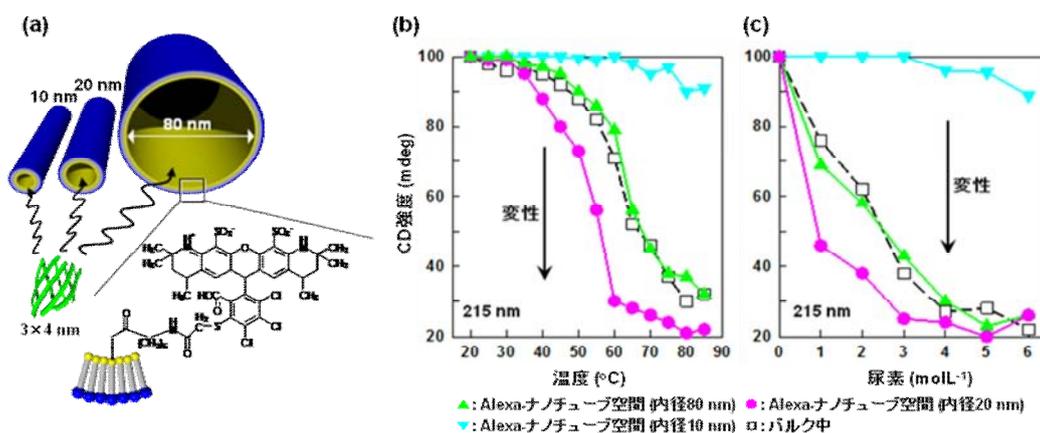


図 1 2 (a) Alexa-ナノチューブ (1(n)から自己集合) による GFP の *endo*-センシング、(b) 異なる内径サイズをもつ Alexa-ナノチューブ中空シリンダーに包接された GFP (カラー線) 及びバルク中の GFP (黒線) の熱による変性挙動、(c) 同上 Alexa-ナノチューブ中空シリンダーに包接された GFP (カラー線) 及びバルク中の GFP (黒線) の尿素による変性挙動

は、開放系の固相有機ナノチューブ中空シリンダー空間において、その理論を初めて実験的に実証した注目される成果である。さらに、GFP の熱的および変性剤に対する化学的安定性が中空シリンダー内ではバルク中と比較して格段に高いという注目すべき結果を得た (図 1 2b, c)。こうして、GFP の変性に関して、ナノスケール拘束空間における熱力学的・速度論的な抑制、また束縛水による GFP の水和構造安定化を内径サイズ依存性の観点から初めて詳細に明らかにし、ナノ空間科学という新学術領域の開拓に大きく貢献した。細胞では種々の生体高分子が脂質二分子膜内に束縛された環境下で高効率な機能を果たしている。したがって、有機ナノチューブ中空シリンダー空間科学は生命現象の解明等、ナノバイオ分野に重要な知見をもたらすことが期待できる。

4. 1. 5 有機ナノチューブの分散化、液晶化、ゲル化機能

(1) 実施の内容

有機ナノチューブは、高軸比で中空構造をもつ特異的なコロイド粒子として捉えることもできる。この有機ナノチューブについて、有機溶媒中での分散化技術、自己配向 (液晶化) 技術、ゲル化技術を開発できれば、様々な有機、無機、金属などの機能性材料とのナノ複合化への道が開かれると期待できる。そこで、化合物 7 をメタノールから自己集合さ

せて得た、外表面が疎水性と考えられる有機ナノチューブを有機溶媒中で良好に分散させる条件を詳細に検討した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

有機ナノチューブの濃度を固定し、様々な密度と屈折率をもつ有機溶媒中での分散性を探索した。その結果、最適の密度と屈折率を有する有機溶媒中で超音波処理するだけで、半透明で3か月以上安定な分散液を得ることに成功した(図13左)。さらに、上記の密度・屈折率条件を満たす溶媒中で、有機ナノチューブを最適濃度で分散させたところ、光学的異方性のあるネマチック液晶を与えること(図13中、右)、2-クロロトルエン中からはナノチューブオルガノゲルが得られることを見出した(特願 2009-110252)。こうして、有機ナノチューブについて、安定な有機溶媒分散液、ネマチック液晶、オルガノゲルの3種のコロイド状態を調製する技術を開発した。屈折率マッチングによる分散化手法を初めて有機ナノチューブ系に適用することにより、有機ナノチューブを機能性有機材料として工業的に利用する際に不可欠な有機ナノチューブの安定・良好分散状態を実現できることを実証した。この点は他の有機低分子集合体に例を見ない。有機ナノチューブを用いた偏光材料など光学系材料への応用も期待できる。

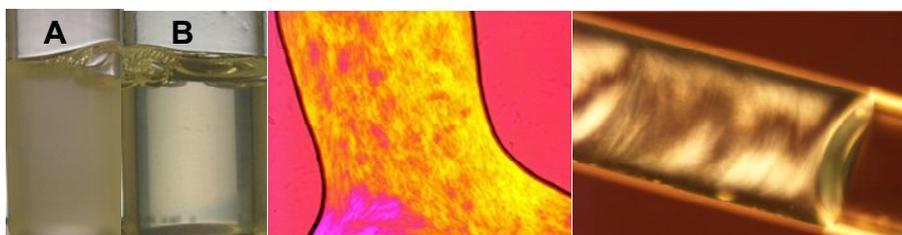
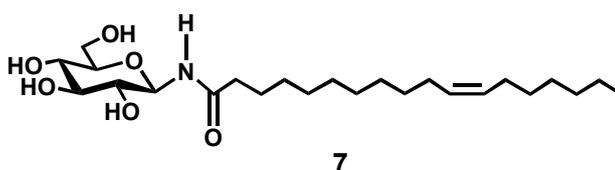


図13 (写真左) 有機溶媒中での有機ナノチューブ7の分散液(0.7 wt%)。トルエン中(写真左A)では白濁し1時間で沈降するが、クロロベンゼン中(写真左B)では半透明で3か月以上安定に分散する。(写真中央) 有機ナノチューブのネマチック液晶(2-クロロトルエン中)の偏光顕微鏡像(ガラス基板上、1 wt%)。(写真右) 同液晶のキャピラリー注入による流動配向(4 wt%)

4. 1. 6 有機ナノチューブの大量製造

(1) 実施の内容

有機ナノチューブを機能性有機素材として実用化するためには、個別の用途開発を希望する企業に試料提供を行う必要がある。その際、企業への試料提供(100グラム以上/1件を想定)を可能とする大量製造法(キログラム以上)の開発は不可欠である。この目標を達成するため、経済性、安全性、量産性、を考慮した有機ナノチューブ形成用両親媒性分子の設計ならびに大量製造プロセスを検討した(図14)。分子設計指針として、原料は

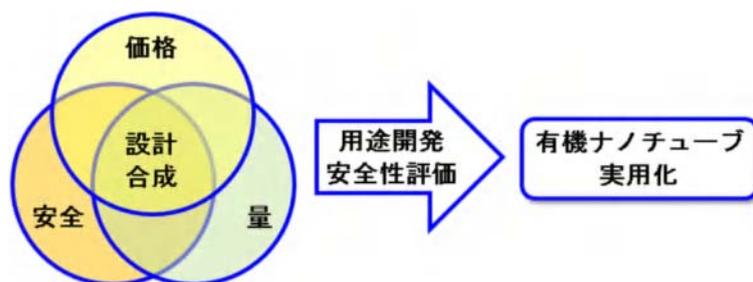
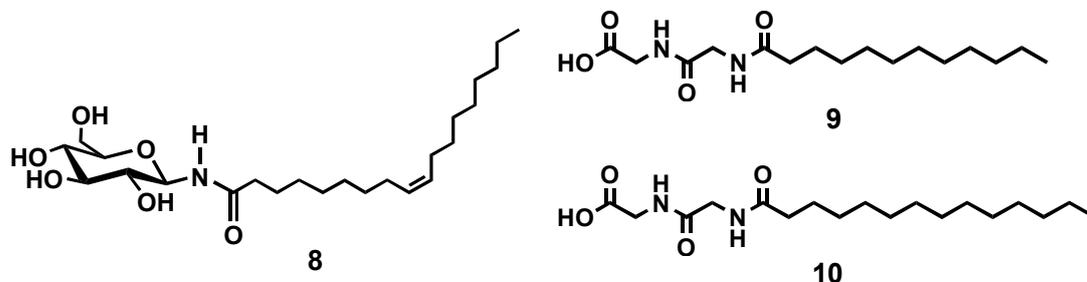


図 1 4 有機ナノチューブ実用化へのシナリオ模式図

天然由来の再生可能資源であり、かつ豊富に存在する資源を極力使用することを念頭においた。次に自己集合化法を改良することにより両親媒性分子から有機ナノチューブを大量に供給できる製造プロセスを検討した。さらに、有機ナノチューブは新規材料であるため、用途開発によって有用性が認められたとしても、安全性が認められなくては社会的な受容は実現できない。そこで、外部評価機関へ委託して天然由来の原料から合成された両親媒性分子並びに有機ナノチューブの安全性の評価を実施した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

大量供給可能な有機ナノチューブ形成分子として、食品として用いることのできる糖やペプチドといった低コストで安全な原材料を親水部および疎水部に用いたN-グリコシド型糖脂質8、あるいはペプチド脂質9、10を分子設計、合成した。さらに、水溶媒を用いる代わりに、アルコール中で自己集合させて中空繊維状の有機ナノチューブを大量合成することに成功し、実際に研究室で100 gスケール、工場で10 kg生産を実現させた(*Polyfile*, 2007, 44, 33, その他多数)。



この有機ナノチューブ大量合成法のさらなる高度化を目指した結果、湿式高圧自己組織化装置を使用することで、より効率的にかつ連続的に有機ナノチューブを製造することが可能となった。この連続製造方法は、アルコールへの溶解度が低いペプチド脂質からなる有機ナノチューブの製造に特に有効であることがわかった。また、有機ナノチューブの安全性評価の指針となる化審法「新規化学物質等に係る試験の方法について」に対応するため、環境中の微生物による分解度試験、食品や医薬系への応用を指向してラットを用いた経口急性毒性試験、環境中に暴露した際に影響を受けやすい水中生物への影響を評価する生態毒性試験、変異原性を評価するための復帰突然変異試験、の4項目に関する安全性試験を実施した。その結果、人や動植物への影響はほとんどないこと、ラットを用いた経口急性毒性試験から、その急性毒性は極めて低毒性であること、藻類、オオミジンコ、ヒメ

ダカを用いた生態毒性試験からは生長阻害、急性遊泳阻害、急性毒性は観察されないことを確認した。また、復帰突然変異試験では、変異原性陰性であることが確認された。

こうして、これまでに、大学や公的研究機関 10 機関以上と共同研究契約と試料提供契約を交わし、無償サンプル提供、民間企業 17 社に対しては、試料提供契約のもと有償サンプル提供を実施している。

4. 1. 7 大量製造有機ナノチューブの低分子化合物に対する吸着—放出挙動

(1) 実施の内容

脂質 **8**、脂質 **10** から大量製造できる有機ナノチューブ (ONT1, ONT2) はその内径が 50 ~100 nm で、低分子系包接化合物のホストとして実用応用されているシクロデキストリン (CD: 内径 0.5~0.8 nm) と比較してはるかに大きい。そこで包接材料として知られる CD の低分子機能性剤に対するマスキング効果の大幅改善、徐放時間の長寿命化を検討した。CD 共存下および CD 非共存下でモデル低分子ゲストに対する大量製造有機ナノチューブの包接機能特性を検討した。モデルゲストとして *p*-ニトロフェノール (*p*-NP) を用いて、*p*-NP のみ、あるいは CD 共存下での *p*-NP の有機ナノチューブへの吸着 (包接を含む広義の複合化) およびその放出挙動を検討した (図 15)。

一方、CD は有機ナノチューブを構成する脂質分子中の直鎖脂肪族化合物と包接錯体を形成することが知られている。そこで、有機ナノチューブに CD を作用させることによるナノチューブ形態に対する分解能を検討した。

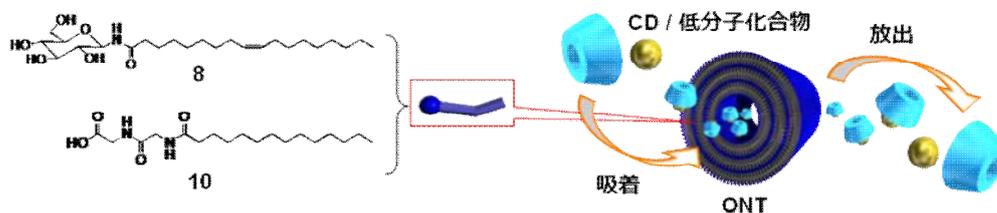


図 15 CD 共存あるいは非共存下での *p*-NP の有機ナノチューブへの吸着と放出挙動

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

CD が共存した場合に有機ナノチューブはより多くの *p*-NP を吸着できることを見出した。さらに、有機ナノチューブの種類、CD の有無によって低分子化合物の水中への放出時

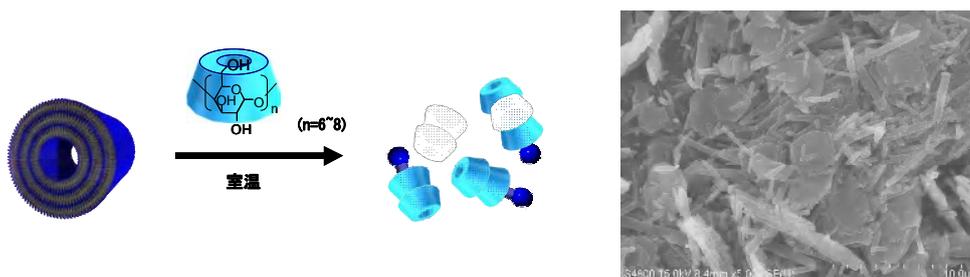


図 16 CD 添加による有機ナノチューブの穏和な分解とその走査型電子顕微鏡写真

間を制御できることを明らかにした（特願 2007-317092）。また、有機ナノチューブの水分散液に脂質分子に対して等モル以上の CD を有機ナノチューブに作用させると、ナノチューブ構造からプレート状構造への形態変化が見られることを新たに見出した（特願 2007-317016）。その変化の程度は CD の添加量、放置時間に強く依存し、より過剰の CD が存在することで有機ナノチューブの分解が促進することがわかった（**図 1 6**）。こうして、CD の添加により熱的に安定な有機ナノチューブを常温、かつ危険な試薬を用いることなく分解することに成功した。

以上の結果により、安価で大量供給が可能な有機ナノチューブが中空シリンダーを場として 1~2 nm 程度の小さい有機化合物を安定に吸着・放出できることがわかった。関連する他の吸着・放出材料としては、ゼオライト、メソポーラス材料、シリカなどの多孔性無機材料が知られている。有機ナノチューブは、生体への安全性、及び環境分解性を有しているために、生体、環境に対して負荷が低く、医療、食品、化粧品をはじめ農薬、建築材などさまざまな用途が期待できる。さらに、容易にかつ安全に有機ナノチューブを分解できることを見いだした。有機ナノチューブは天然物を出発原料として調製され、環境、生体適合性が高い。皮膚をはじめとする生体組織、土壌を含む屋外のような大面積環境などでも有機ナノチューブの適用が可能となる。

4. 1. 8 電気泳動分析のための脂質分子集合“篩い”や“鞆”調製

核酸、タンパク質などの生体高分子を電気泳動分析により詳細に分析することによって、迅速かつ正確な一塩基多型の検出による次世代テーラーメイド医療を可能にする。また、細胞内でのタンパク質の発現過程を明らかにすることで、関連する病気の診断、迅速な創薬の研究開発が可能となる。そのため、電気泳動分析用の分離媒体の新規開発と生体高分子の変性過程・サンプル前処理を革新することを目指して、これまで用いられてきた高分子分離媒体を高度に代替できる自己集合性ナノ材料の利用可能性を検討した。すなわちナ

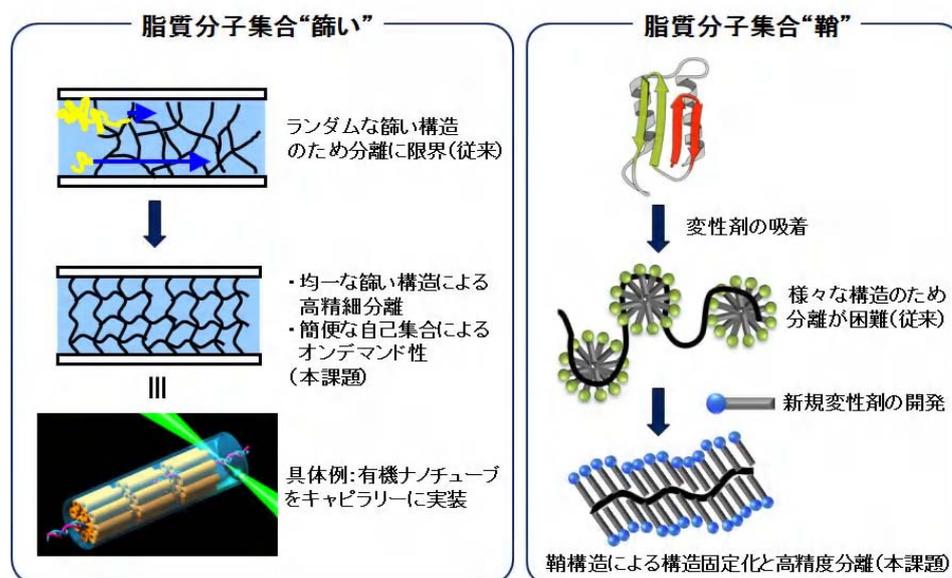


図 1 7 脂質分子集合“篩い”と“鞆”の従来概念と本課題でのねらい

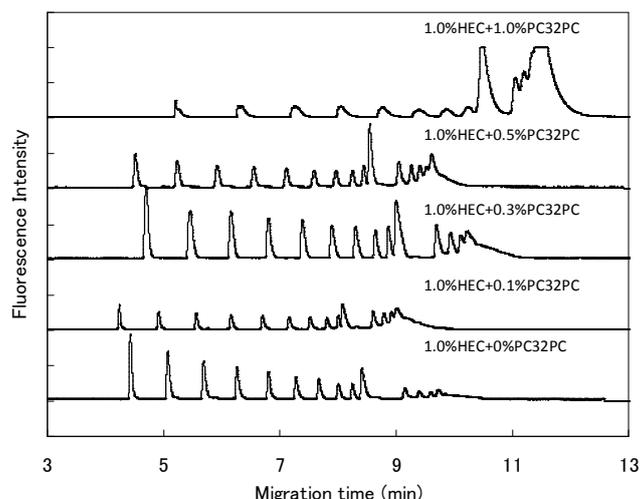


図 19 11/HEC を篩いとした DNA の電気泳動による分離

分離媒体：1.0% HEC (Mw = 720k)、0—1.0% **11**、泳動液：1.0 x TE 緩衝液、1 x SYBR Green I、キャピラリー：ポリアクリルアミドコート、内径 75 μm 、全長 15 cm、有効長 8 cm、電場：100 V/cm、試料：100bp DNA マーカーと 1000bp DNA マーカーの混合、検出：蛍光

脂質 **11** はヒドロキシエチルセルロース (HEC) の添加によって、ナノファイバーがさらに会合組織化し、幅約 50~200 nm 前後で 6 nm 程度の厚みを有するテープ状構造体、およびそれからなるネットワーク構造を形成することがわかった (図 18)。高分子の浸透圧に由来した枯渇凝集効果による新規な高次自己組織化現象であることを世界で初めて見いだした (Chem. Lett., 2009, 38, 606)。この **11** と HEC とからなるテープ状構造体を自己集合によりキャピラリー内部に実装し、核酸の分離を行ったところ、HEC 単体と同様の移動度を示し、HEC の高分子網目によって分離されていることがわかった (図 19)。脂質 **11** と HEC からテープ状構造体を形成後、HEC のみを除去できれば、100 nm~数 μm 程度のナノ構造をもつオルガネラ (細胞小器官) などの分離にも利用できる可能性が示唆された。

4. 1. 8. 2 電気泳動分析のための脂質分子集合“鞘”

(1) 実施の内容

タンパク質の電気泳動分析では従来、ドデシル硫酸ナトリウム SDS がタンパク質変性剤として広範に使われている。タンパク質を SDS で変性させて得られるタンパク質—SDS 複合体の構造は、変性タンパク質鎖に数個の SDS 球状ミセルが吸着している「ビーズ—ネックレスモデル」で記述される屈曲性の高いものである。もし、タンパク質鎖に、より強く界面活性剤が吸着することで形態がより規定された複合体構造を実現できれば、分解能・再現性を従来以上に高めた電気泳動分析が可能になると期待できる。そこで、これまで培ってきた脂質分子集合技術を活用し、この脂質分子集合“鞘”構造の実現に挑戦した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

タンパク質のカチオン部位に吸着し、疎水性相互作用により変性鎖に協同的吸着を示す

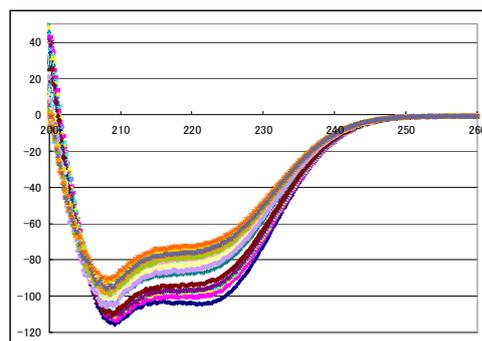
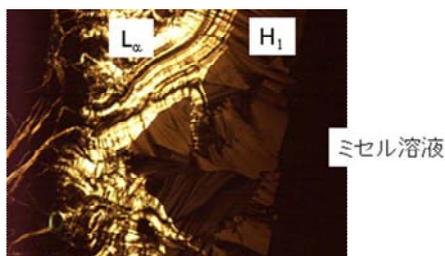
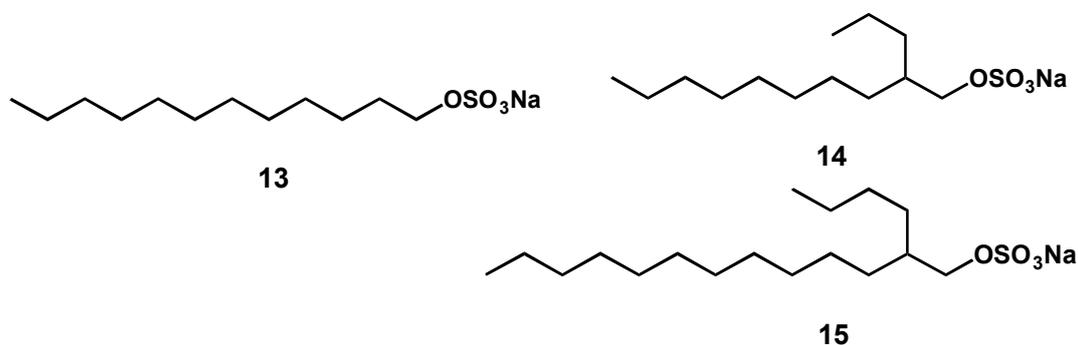


図20左 新たに開発した界面活性剤の偏光顕微鏡像。サンプルの右から少量の水を加えている（ペネトレーション法）。右側から、ミセル、ミセルのもととなるヘキサゴナルI液晶相、二分子膜のラメラ液晶相が観察されている。

図20右 タンパク質 BSA の界面活性剤による変性挙動（円二色性分光スペクトル。[BSA] = 10⁻⁵ M。波長 222 nm のピークから α-ヘリックス含量が見積もられる。

SDS (13) をリード化合物として新しいアニオン性界面活性剤を種々合成した。その中で、クラフト温度の評価、偏光顕微鏡観察（**図20左**）および X 線回折実験から評価されたミ



セルを形成する 2 種類の界面活性剤 14、15 を用いて、牛血清アルブミン BSA をテストタンパク質として変性実験を行った。その結果、より疎水性の高い界面活性剤がより変性が強いことを見出した（**図20右**）。この変性条件のもとで、キャピラリー電気泳動分析を行ったところ、SDS と比較して BSA の電気移動度の再現性が向上することがわかった。

ヒトの細胞に含まれる約 6,000~10,000 種類の発現タンパク質を網羅的かつ迅速に、再現性高く分離するためには、分解能の高いタンパク質分析技術が不可欠である。キャピラリー電気泳動はタンパク質の網羅的分析手法として、分離能、分析速度が最も優れている。しかし、その分解能は1回の分析で 50 種類程度タンパク質の検出に留まっている。したがって、顕著な高分解能分離の達成のために SDS を置換できる優れたタンパク質変性剤の開発が待ち望まれている。今回の結果はタンパク質への界面活性剤吸着を増加させる一方法論を見出した点で大きく注目される。

4. 1. 9 金属錯体型ナノチューブおよび他のハイブリッドナノチューブ

(1) 実施の内容

グリシンの残基数と飽和脂肪酸のアルキル鎖長を変えた一連のペプチド脂質 **12(n,m)** を合成し、 Mn^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Co^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Ag^+ 、 La^{3+} などの金属カチオン種と自己集合させることにより、金属錯体型ナノチューブの形成条件を検討した。得られる金属錯体型ナノチューブは、内外表面及び二分子膜中に多数の金属イオンが配列していると考えられることから、ナノチューブ膜中で金属イオンを金属ナノ粒子化することが期待でき

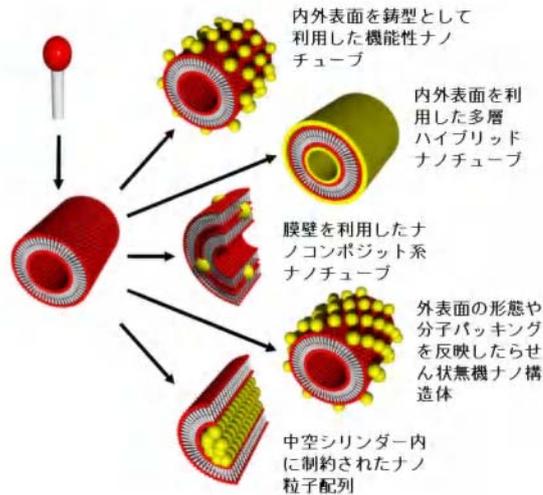
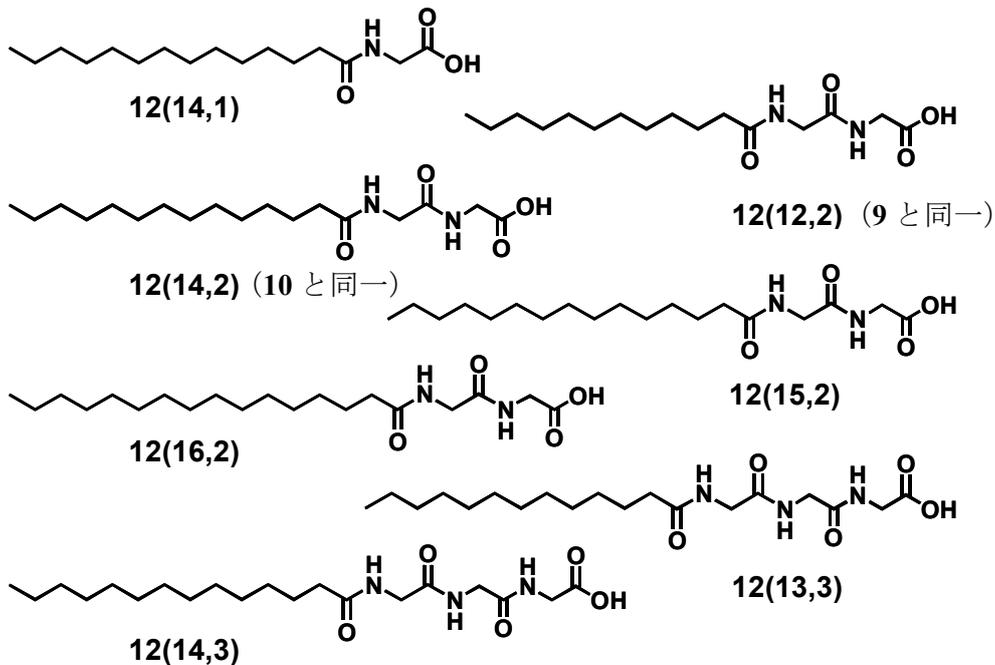


図 2 1 有機ナノチューブを鋳型に用いた種々のハイブリッド化



る。さらに、従来の無機合成化学や金属合成化学では達成不可能な、金属ナノ粒子を任意の特定位置に局在配置させた有機-金属ハイブリッドナノチューブの合成も検討した（**図 2 1**）。また、金属錯体型ナノチューブは世界でも例のない極めて独創的なナノ素材であるが、大量製造に関してはペプチド脂質の各種溶媒への溶解性が悪いため、その収量は 1 L 当たり 1 g 程度に留まっていた。将来的な用途開発や試料提供を考えた場合、少なくとも 10 倍以上、収率を向上させることを目指す必要があり、新たな大量合成法の検討を行った。

（2）得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

金属種やグリシン残基数の効果を詳細に検討し、ペプチド脂質ナトリウム塩の水溶液と金属塩の水溶液をただ混合するだけで、金属錯体型ナノチューブが形成することを多数の

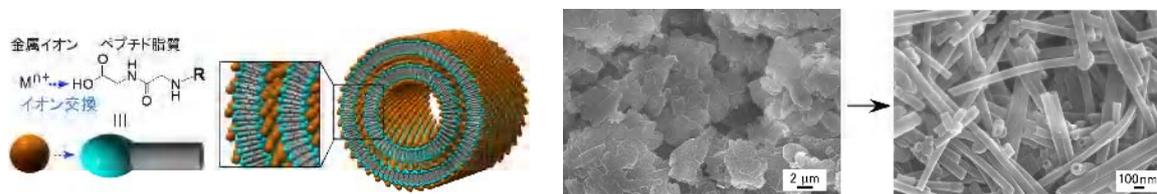


図 2 2 原料粉末の板状からナノチューブ状への形態変化

事例により実証した（**図 2 2**）（*Adv. Mater.*, **2007**, *19*, 242）。さらに、得られた金属錯体型ナノチューブを鋳型に用いた金属ナノ粒子の位置制御ハイブリッド化を目指して、銀錯体型ナノチューブの光還元、カドミウム錯体型ナノチューブの硫化反応により、銀ナノ粒子や硫化カドミウム粒子がナノチューブの膜中に分散した世界でも類似例のないハイブリッドナノチューブを得ることに成功した（**図 2 3**）（*Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 403.; *ibid.*, **2008**, *20*, 625）。

金属錯体型ナノチューブの大量供給に向けて、これまでの均一溶液系での自己集合に関する常識を捨て、ペプチド脂質をアルコール系溶媒に単に懸濁させた後、金属塩水溶液と混合する不均一系自己集合法を検討した。条件の最適化を行った結果、金属錯体型ナノチューブを化合物 **12(14,2)** と Zn^{2+} （他には Co^{2+} , Gd^{3+} , Mg^{2+} , In^{3+} ）の組み合わせで現時点で 1 L 当たり最低 80 g、化合物 **12(12,2)** と Ni^{2+} （他には Ca^{2+} ）の組み合わせで 1 L 当たり最低 80 g、最高では化合物 **12(14,2)** と Cu^{2+} の組み合わせで 240 g と従来の数十から数百倍の収率増加を達成する大量製造法を開発した。開発した大量供給が可能な金属錯体型ナノチューブ及びそのハイブリッドナノチューブは世界でも類似例がなく、今後は、主に環境・エネルギー分野関連技術での素材応用に展開していく予定である。

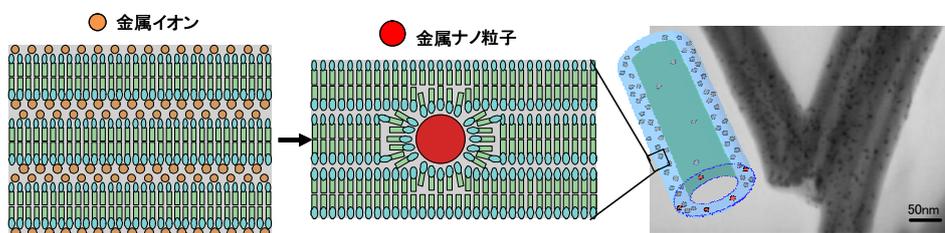
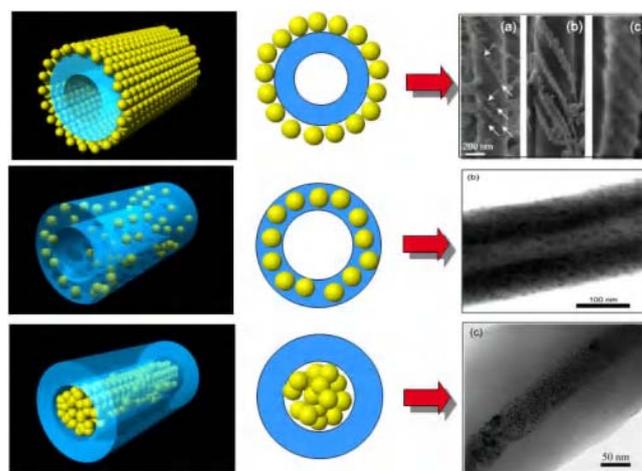


図 2 3 (上) サイト特異的な CdS ナノドットの有機ナノチューブへのハイブリッド化と (下) 膜内での金属ナノ粒子化プロセスの模式図

4. 1. 10 有機ナノチューブを用いたナノピペット

(1) 実施の内容

名古屋大学の福田敏男教授研究グループ、東北大学の新井史人教授と共同で、7 から自己集合する孤立した有機ナノチューブ 1 本をマイクロマニピュレーション技術により、口径が $1.8 \mu\text{m}$ に加工したマイクロガラスピペットの先端に取り付け、紫外線硬化性樹脂で有機ナノチューブとマイクロガラスピペットの隙間を埋め、有機ナノチューブをナノ流路とするナノピペット (以下、ONT ナノピペットと呼ぶ) 作製を検討した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

マイクロスケールの先端径 ($1.8 \mu\text{m}$) とナノスケールの噴出口 (50 nm) を両立したナノピペットの作製に成功した (図 2 4)。ナノピペットとしての有用性を確認するために、電気泳動力により蛍光物質であるローダミン 6G を含む蛍光溶液を噴出させ、光学顕微鏡の暗視野蛍光像により観察した。印加電圧 300 V 以上から噴出を確認することができ、ONT ナノピペットからの噴出量は印加電圧により制御可能であり、市販の 500 nm 径のマイクロガラスピペットを用いた場合と比較して、百分の 1 ～ 一万分の 1 に相当する極微量 (1 fL 以下) での溶液噴出が可能であることを見いだした (*J. Robotics Mechatronics*, 2007, 19, 528)。今回開発した ONT ナノピペットでは、ナノ流路となる有機ナノチューブが優れた弾性を有しており、先端直径が均一であるため、構造の制御性に優

れている特徴を発揮することがわかった。この学際的な共同研究により、有機ナノチューブがマイクロエレクトロメカニクス (MEMS) やナノエレクトロメカニクス (NEMS) におけるナノスケールの局所部品として、トップダウン手法では作成できない三次元複雑形状の部品として機能することが実証された。名古屋大学および東北大学での本研究の一部は、文部科学省の科研費 (17076004) の助成も得ている。

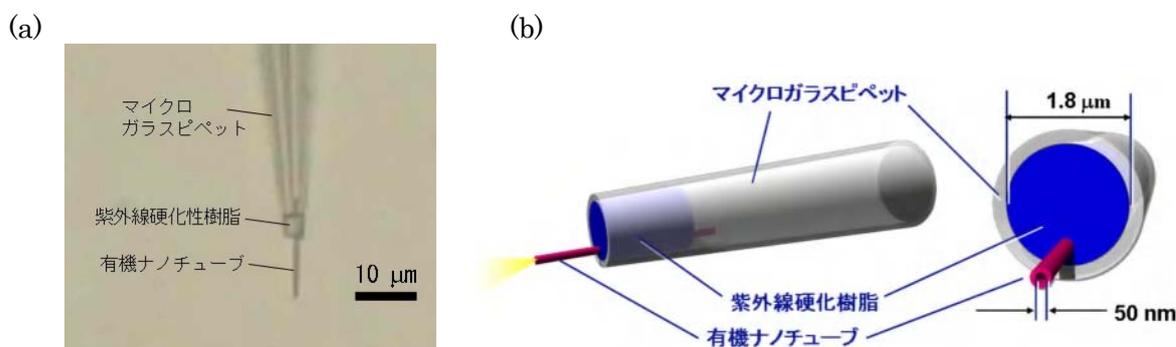


図 2 4 (a)作製した ONT ナノピペットの光学顕微鏡写真と(b)その構成イメージ図

4. 2 新規分離媒体による分離プロセス解明 (早稲田科健機構 研究グループ)

4. 2. 1 タンパク質の分離プロセスの解明と分離媒体の最適化

(1) 実施の内容

現時点でタンパク質の網羅的分析の方法として分離能、分析速度が最も優れているのは SDS—キャピラリーゲル電気泳動である。タンパク質のサイズ依存性による SDS—キャピラリーゲル電気泳動を利用した網羅的な分離は、キャピラリー内に充填する高分子が絡み合うことで形成する三次元網目構造による分子篩い効果を利用している。本研究グループは、従来試みられてこなかった、分離媒体の細孔サイズ (脂質分子集合系などの新規分離媒体を意識して、高分子の網目サイズを広義にとらえて、以降、「細孔サイズ」と呼ぶことにする) とタンパク質分離能との相関関係から、目的とするタンパク質分離のために最適な細孔サイズを予測することを目標とした。そこで、様々な高分子分離媒体が形成する細孔サイズを実験的に見積もる手法として、動的光散乱法 (DLS) を利用した。分子篩い媒体としては、分子量の異なるポリアクリルアミド (PAA)、ポリエチレンオキシド (PEO)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC) を用い、その細孔サイズを DLS により濃度を変化させて測定した (図 2 5)。細孔サイズを決定した高分子分離媒体を用いて分子量 14,300 ~97,200 のタンパク質 6 種類をキャピラリー電気泳動により分離し、タンパク質の移動度、分離度、理論段数を評価した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

高分子濃度が網目形成に十分な濃度領域において、タンパク質の移動度は高分子の化学種、分子量、剛直性に依存せず、主に細孔サイズに支配されることを見いだした (図 2 6) また、細孔サイズが 10 nm 以下になると急激に移動度の網目サイズ依存性が強くなり、分

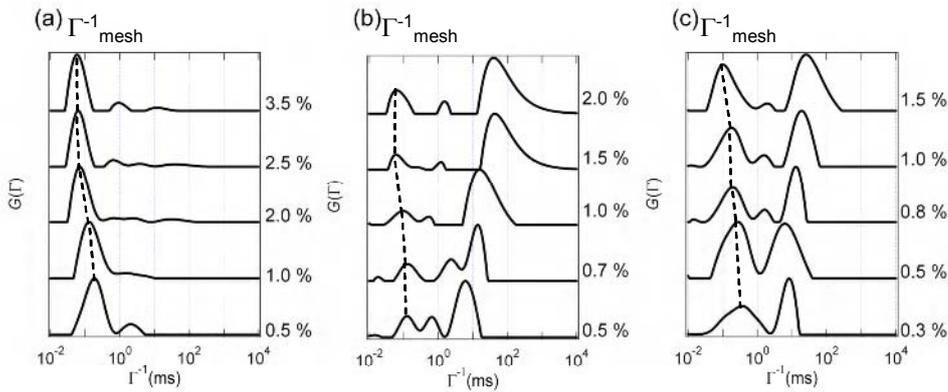


図 25 DLS 測定による各高分子分離媒体の緩和時間 (Γ^{-1}) の頻度分布：(a) ポリアクリルアミド(分子量 600,000)、(b) ポリエチレンオキシド(分子量 1,000,000)、(c) ヒドロキシエチルセルロース (分子量 720,000)

子篩い効果が有効に働くことがわかった (*Electrophoresis*, 2009, 30, 3607)。

高分子を分子篩い媒体としたキャピラリー電気泳動では、DNA を分離対象とし、実験と理論の両面から活発に研究されてきた。しかし、これまで、高分子が形成する細孔サイズは、理論的アプローチより見積もられてきたが、この理論を用いて自己集合ハイドロゲルやナノ構造篩いの細孔サイズを評価することは不可能であった。本研究では、タンパク質の高分解能分離のためには、細孔サイズ 10 nm 以下の均一な網目構造が必要であること提案し、新規分離媒体の開発指針を示した。それと同時に、動的光散乱法が、理論計算に基づいては細孔サイズを評価できない分離媒体の分子篩い効果を予測する有用な手段であることを示した。本研究で得られた知見は、新規分離媒体の開発にかかる時間を大きく短縮し、また、目的に応じた分離を達成するための高分子設計に大きく貢献するものである。

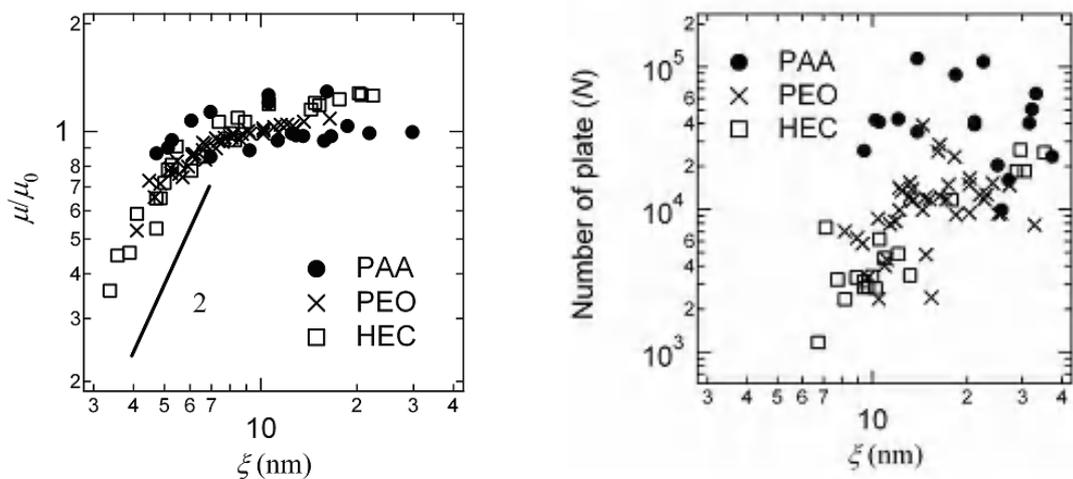


図 26 (左) 高分子の細孔サイズに伴うリゾチームの移動度変化、(右) 高分子の細孔サイズとリゾチームの理論段数。PAA: ポリアクリルアミド、PEO: ポリエチレンオキシド、HEC: ヒドロキシエチルセルロース

今後、網目サイズとタンパク質の移動度の関係を表す式を導き、一般化することで、タンパク質の分離予測が可能になることが期待できる。

4. 2. 2 有機ナノチューブの細胞適合性

(1) 実施の内容

有機ナノチューブを細胞アレイセンサー、薬剤輸送システム (DDS) 材料、単一細胞への薬物注入、超微量の成分吸入による単一細胞分析など、生化学分析、医療応用へ研究展開するためには、有機ナノチューブの生体や細胞への適合性を評価することが必要である。そこで、有機ナノチューブの細胞適合性を当該ナノチューブを添加した培地で培養した細

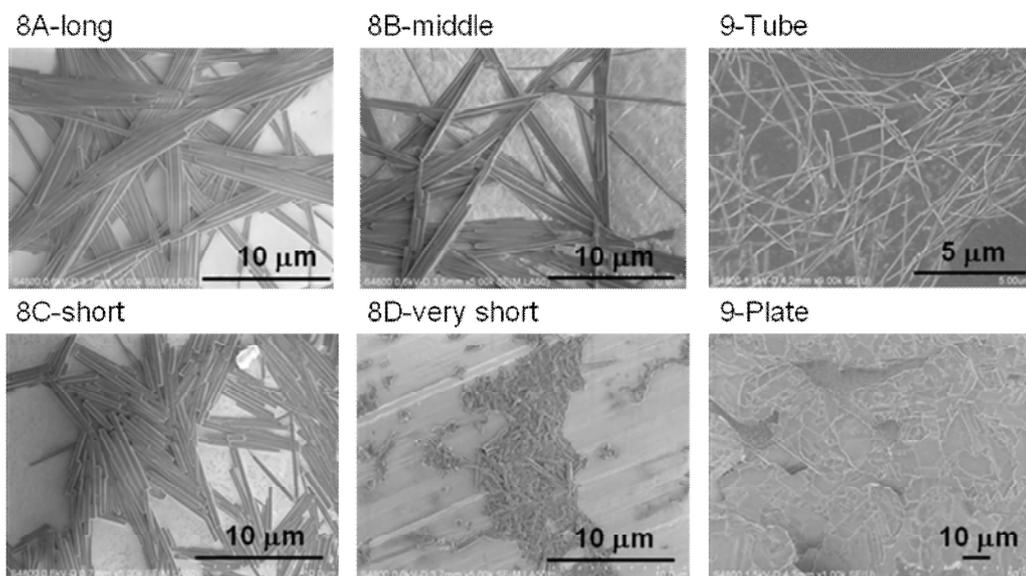


図 27 脂質分子 8、9 から自己集合させて得た軸比や形態が異なる各種有機ナノチューブの走査型電子顕微鏡写真

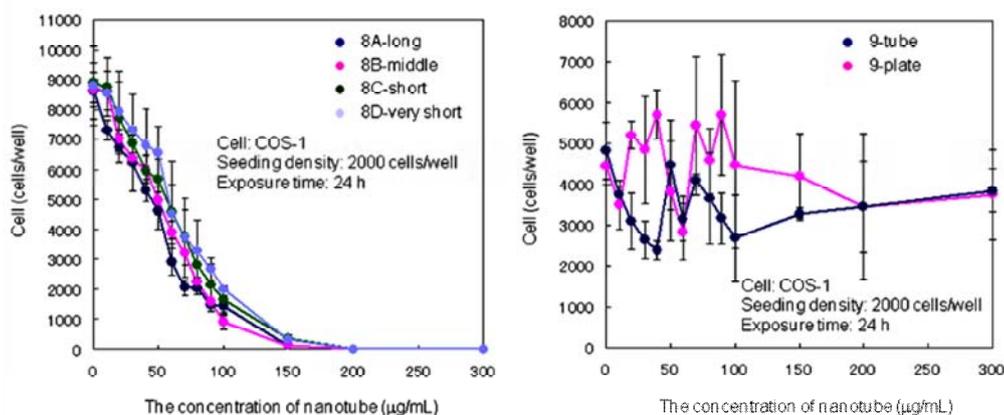


図 28 細胞の生存率曲線

胞の生存率および増殖率より評価した。評価する有機ナノチューブとして、糖脂質 **8** から形成された軸比が異なる有機ナノチューブ 4 種類 (**8A—8D**)、ペプチド脂質 **9** から成る有機ナノチューブ (**9-tube**) 及びプレート構造体 (**9-plate**) を調製した (図 2 7)。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

有機ナノチューブの軸比、自己集合形態といった構造特性は、細胞の生存に影響を与えず、有機ナノチューブを構成する脂質分子により生存率が異なることがわかった (図 2 8, 図 2 9)。また、有機ナノチューブに細胞増殖阻害作用はないことが示された。新規ナノマテリアルの開発にあたってはその安全性や毒性評価が不可欠となっている。細胞を利用した *in vitro* の適合性評価法は、動物を利用した *in vivo* の系で重要な毒物動態学的過程である吸収、分布、生体内化学変化、排泄の過程を欠いており、人体への直接的健康被害を評価できるものではない。しかし、単純化した実験系であることから低コストで迅速に、細胞死の誘発、増殖阻害、DNA や染色体異常、組織特異的影響などを評価できる。本研究は、有機ナノチューブの安全性の評価方法の一つを提案し、有機ナノチューブの細胞適合性が、チューブを構成する脂質分子の種類により調節できる可能性を示唆している。これまで、有機ナノチューブの開発に当たり、細胞適合性の評価まで踏み込んだ研究例はなく産業化に向けた基盤情報を与える成果である。

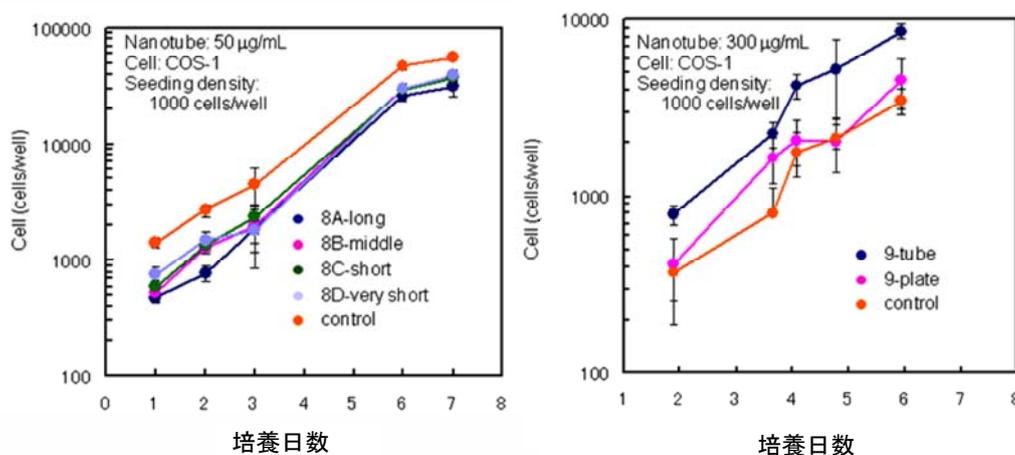


図 2 9 細胞の増殖曲線

4. 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に関する高次配列、固定化技術、電気物性評価 (東大院新領域 研究グループ)

(1) 実施の内容

本研究グループでは、有機ナノチューブをはじめとする脂質分子集合体を利用して金属ナノ粒子を組織化させた有機—金属ハイブリッドを作製し、マイクロマニピュレーションを用いて、それを基板や基板上の電極に配列・固定化する技術の確立を第一の目標とした。

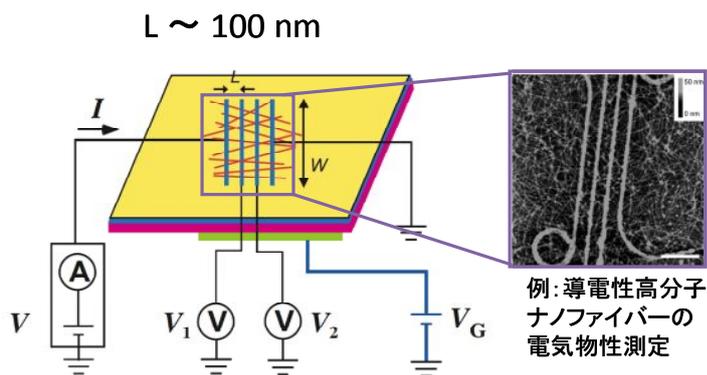


図 3 0 ナノワイヤー構造体の FET 特性測定システム

さらに、基板上に固定化した金属-有機ハイブリッドあるいは有機外殻を除去した残留物に相当する金属ナノ粒子組織体の電気的特性を分子エレクトロニクスの観点から評価し、容易にかつ設計自由度の高いナノレベルの回路・電子デバイスの創製を目指した。

さらに、これまで液体媒体中の自己集合化に委ねられていた有機ナノチューブの形成法を改良し、一次元拘束空間としての有機ナノチューブ内径・外径のサイズ制御を試みた。

有機ナノチューブ中空シリンダー内に金属ナノ粒子などを一次元充填させたハイブリッドナノチューブ系、およびナノチューブ鑄型より得られる金属ナノワイヤー高次ナノ構造体の各種電気物性を評価するため、2端子法および4端子法による pA オーダーの微小電流測定、ならびに光伝導特性、FET 特性の精密測定が可能な測定システムを新たに構築した (図 3 0)。まず、参照試料として、ハイブリッドナノチューブと比べてより単純な構造を有し、かつ作製が容易な導電性高分子ナノファイバーを用い、測定システムの精度、ならびに電流-電圧特性や FET 特性を初めとする各種物性測定結果の再現性を確認した。これによりハイブリッドナノチューブ系の電気物性測定を評価する方法が確立された。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

外径が数百 nm の有機ナノチューブの基板上への配列・固定化を行うための手法として、マイクロマニピュレーション法を検討した。まず、7 から自己集合した有機ナノチューブを 1 本ずつ基板上に定着させる技術を確立した。さらに、有機ナノチューブの二次元配列を実現するため、二段階インジェクション技術を開発した。これは、描画の際に有機ナノチューブ水分散液に二段階で違う圧力をかけるという手法であり、これによりナノチューブを任意の位置・方向に制御しながら、非破壊的に二次元配列させることが可能になった (図 3 1) (*J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2006, 6, 1464)。

また、チューブ始状態であるベシクルをポリカーボネイト (PC) フィルタに通すことにより、サイズが均一なベシクルを形成させた。これをアルミナ多孔質膜の円柱状ナノポアに充填し、ナノポア内での自己組織化によって外径が制御された有機ナノチューブを得た (図 3 2) (*Chem. Mater.*, 2006, 18, 1577)。また、PC フィルタの孔サイズを変えることによって有機ナノチューブの径を制御することを可能とした。また、PC フィルタの孔サイズの

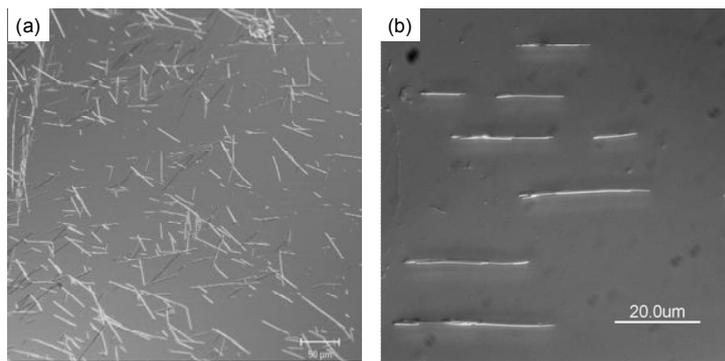


図 3 1 (a) 有機ナノチューブ分散液をガラス基板上に滴下し乾燥させただけのもの。
 (b) 二段階インジェクションによりガラス基板上に配列させた有機ナノチューブ

減少に伴って有機ナノチューブの外径と膜厚が減少することを明らかにした。得られた有機ナノチューブのサイズ分布は、従来法で調製されたナノチューブと比べて格段に狭く、本手法がチューブのサイズ制御に非常に有効であることが明らかとなった。これらの技術の開発により、有機ナノチューブを用いたナノレベルの回路の創製に向けて、配線技術の基礎を築くことができた。マイクロマニピュレーション法は大気中、室温、水分散液というきわめて穏和な条件で行うことが可能であり、かつ装置も比較的安価であるため、有機

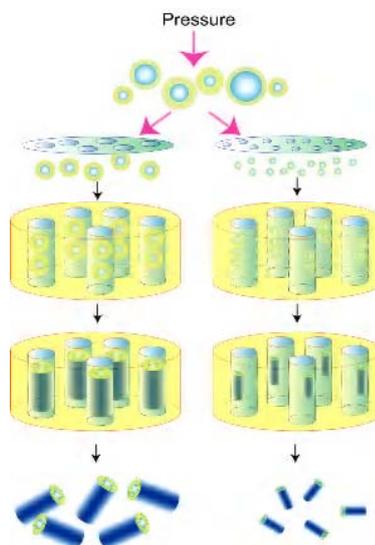


図 3 2 PC フィルタおよびアルミナ多孔質膜を用いた外径が制御された有機ナノチューブの調製

ナノチューブを初めとするナノチューブの高次構造形成手法として非常に有効である。また、世界的に見てもこのような手法でナノチューブやナノファイバー等の1次元分子集合体を精度よく配列させることに成功した例は少ない。今後、マニピュレーションシステムの改良を施せば、より複雑なパターンニングも容易にかつ再現性よく実現できると期待され

る。ハイブリッドナノチューブの電子デバイスへの応用の可能性としては、半導体を内包したチューブによる FET が考えられる。有機ナノチューブを絶縁層とし、チューブ外壁に金属をコーティングするなどすればそれはゲート電極として働き、チューブ両端にソース、ドレインの電極を接続すれば、構造上は FET と同等のものが構築できると考えられる。

4. 4 有機ナノチューブに包接された生体高分子の分光分析と金属錯体ナノチューブの形成メカニズム評価 (東京理科大学理学部 研究グループ)

(1) 実施の内容

本研究グループでは、有機ナノチューブのナノバイオ応用に向けたホストとゲストそれぞれの分子間相互作用の分光計測、解析を担当した。具体的には以下の 2 項目について検討した。すなわち、①これまでに有機ナノチューブにゲストとして包接に成功している、鉄貯蔵タンパク質フェリチンの振動円二色性分光法 (VCD) による、タンパク質二次構造ならびに水和水の検出、②将来、エネルギー・環境技術分野での用途展開やドラッグデリバリーのキャリア材料などとして期待されている、金属錯体ナノチューブの形成メカニズムを赤外分光法によって評価し、設計指針を確立する。

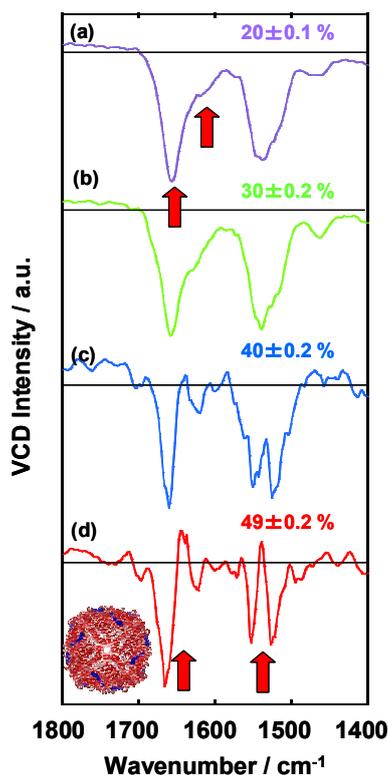


図 3 3 アポフェリチンタンパク質の VCD スペクトル

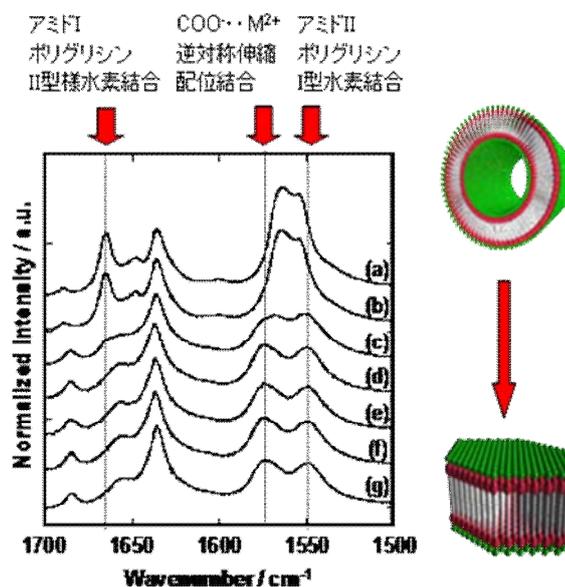


図 3 4 赤外スペクトルで追跡したナノチューブからプレート構造への転移

①に関しては、包接されたタンパク質の変性の有無、水和水の結合状況について、二次構造のキラリティを選択的に検出できる VCD 計測を試みた。具体的にはアポフェリチンの水和水フィルムを準備し、湿度を変化させながら VCD スペクトルを測定した。②は、脂質分子間の水素結合、脂質分子と遷移金属の配位結合とのバランスの観点から、有機ナノチューブ構造を得るための分子設計指針を、赤外分光法、相関二次元解析から明らかにすることを目的とした。具体的にはペプチド脂質 **9**、**10** のナトリウム塩に様々な遷移金属を配位させて考察した。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

①アポフェリチンはそのほとんどが α -ヘリックス構造からなり、単量体が 24 個球殻状に自己集合して形成される。このとき結合部位が β -シートを形成することで、24 量体が安定な球殻構造となり、内部に鉄が貯蔵される。従って α -ヘリックス、 β -シート構造が選択的に検出されれば、集合状況・変性状況の評価が可能になると考えられる。**図 3 3**に湿度を 20% から 50% まで変化したアポフェリチンタンパク質の VCD スペクトルを示す。(a)に示すとおり、 α -ヘリックス、 β -シート構造由来のアミド I バンドが、 1666 cm^{-1} と 1632 cm^{-1} にそれぞれ検出された。このことは、タンパク質の高次構造の存在状況が VCD スペクトル

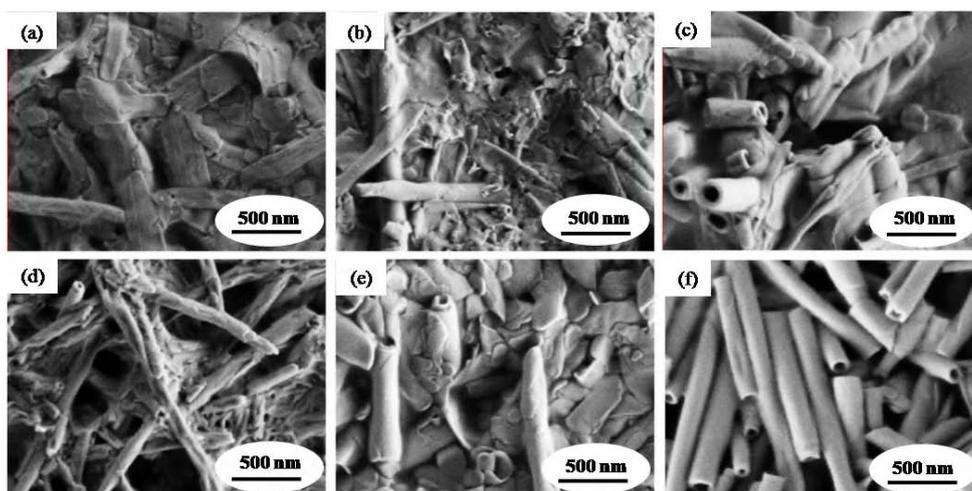


図 3 5 化合物 **10** に関して、遷移金属の種類の違いに依存する自己集合形態 (SEM 写真)

から評価できることを示している。また興味深いことに、湿度を上げていくと 1645 cm^{-1} と 1539 cm^{-1} に新たな VCD ピークが出現、増加した。前者は水の変角振動に一致し、タンパク質の高次構造に水和水してキラル転写した水を、後者は、アミド II 振動に一致することから、水和水について、蛋白質の主鎖側の結合サイトについての情報をもたらすものと考えられる。本 VCD スペクトルが得られたことで、有機ナノチューブ中空シリンダー内に拘束されたタンパク質の高次構造ならびに水和水状況の評価が可能となる。こうして、有機ナノチューブ内に薬効タンパク質等を内包させた場合、タンパク質ゲストの構造評価、変性の有無の検証ができることを支持した。

②に関して、まず **9** の Zn 錯体は自己集合させると一旦ナノチューブ構造を経たのち、プ

プレート構造に転移することを SEM 観測により明らかにした。形成数日後にはプレート構造が支配的になり、一週間後にはほぼ全てがプレート構造になっていた。脂質分子も遷移金属の種類も変わらないので、この過程を赤外分光計測で追跡すれば、ナノチューブ構造とプレート構造を選択形成させる分子間相互作用を明らかにできると考えられる。図 31 に、構造転移を一週間追跡した際の赤外スペクトルの変化を示す。(a)は形成 1 日目、(b)以降、順次 1 日経過、(g)は一週間経過したときの結果を示す。特徴的な点は、ナノチューブ構造のときに顕著に見られていた、ヘリカル構造を誘起するポリグリシン II 型様水素結合構造に特徴的な 1665 cm^{-1} 付近のピークが、プレート構造への転移とともに、微弱になっていたこと、 $1500\text{ cm}^{-1}\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ の領域で特徴的なカルボキシレートアニオンと遷移金属の相互作用由来のピーク、プレート構造を誘起するポリグリシン I 型様水素結合に特徴的なピークが顕著になっていったことが挙げられる。さらに配位結合性(強さ、方向性の規定)が、プレート構造への転換を促すことを検証するため、脂質 10 に d 電子数を 5 から 10 まで振った、すなわち遷移金属の種類を変えた場合の自己集合形態を図 35 に示す。遷移金属は (a) Mn^{2+} 、(b) Fe^{2+} 、(c) Co^{2+} 、(d) Ni^{2+} 、(e) Cu^{2+} 、(f) Zn^{2+} に対応する。 d 電子数が増え、配位結合の方向性の規制が弱まるほど、ナノチューブ構造ができやすいことがわかった。

以上の結果から、ゲスト分子に関して、有機ナノチューブ内に包接されたタンパク質の構造変化・変性の有無等を分析できる可能性、また宿主分子である有機ナノチューブの形態について、ポリグリシン II 型様の水素結合が発達するとナノチューブ構造を、カルボキシレートアニオンと遷移金属の相互作用が顕著になるとプレート構造を誘起することが判明し、ナノチューブ構造形成のための分子設計指針が得られた。

5. 類似研究の国内外の研究動向・状況と本研究課題の位置づけ

(1) 非対称な内外表面を有する有機ナノチューブとメソスケール系ホストの包接と徐放分子の液相媒体中での自発的な集合メカニズムを利用して合成する、内外表面が異なる官能基で被覆された非対称有機ナノチューブに関する研究課題は当研究グループのほぼ独壇場である。ERATO 相田卓三プロジェクトにおいて、自己組織化によるグラファイトナノチューブ (*Science*, **2004**, *304*, 1481)、グラファイトナノチューブのヘリシティ制御 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2005**, *102*, 10801) をはじめとした超分子ナノチューブに関する精力的な研究が知られている。しかし、中空シリンダー空間に関する詳細な言及はない。そこで、類似研究として挙げるとしたら、多孔質材料を鋳型に利用したチューブ合成がある。C.R. Martin らは、多孔質アルミナ膜の中空構造内でゾルーゲル反応によりシリカナノチューブを形成し、次にシランカップリング剤を用いてこのチューブ内表面のみにアルデヒド基を導入した非対称シリカナノチューブを構築している (*J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11864)。鋳型内で高分子や生体高分子を交互に積層させることで、非対称なタンパク質ナノチューブ (*Nano. Lett.*, **2005**, *5*, 234)、DNA ナノチューブ (*J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8586)、あるいは多孔性ポリカーボネイトを鋳型に用いて我が国では小松らによるミオグロビン、アルブミン、フェリチンから構成されるタンパク質ナノチューブが構築されている (*Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10303)。鋳型法は確実に内外表面の非対称化が可能であるが、多段階の過程を必

要とすること、鑄型除去のために化学的な処理が必要なこと、ナノチューブ両端の開放性が不均一などの欠点があり、しかも、グラムオーダーの製造は通常は困難である。一方、我々が開発した自己集合化法は通常の結晶化と同様な単純な一段階プロセスであるため、大量合成に適しており、単分子膜積層構造から成る有機ナノチューブを、内径及び膜厚を数 nm の誤差範囲で精密に制御できることも大きな特徴である。

有機ナノチューブの包接や徐放機能を、ホストである有機ナノチューブのサイズ次元を精密に制御し、かつ、低分子ゲスト、金属ナノ粒子、フェリチンなどの各種タンパク質、など広範囲なメソスケール系ゲストを対象にした研究は世界に類を見ない。他の研究グループの論文情報によれば、有機ナノチューブを調製した証拠として電子顕微鏡写真が必ず添付され、確かに中空シリンダー構造が見えるが、両端が果たして均一に開放しているかどうか、中空シリンダー内特有の物理化学に踏み込んだ研究例は皆無である。内径が 10 nm、長さが 10 μm であればその容積は、10 アトリットル（1 アトリットルは 10^{18} 分の 1 リットル）と極微量となる。通常の単一細胞の容積が 1 ピコリットルといわれるので、そのまだ、百万分の一の容量である。そこで、*J. Polym. Sci.* の編集長、自らも超分子高分子研究の第一人者であるペンシルベニア大学の V. Percec 教授に依頼されて、”Self-Assembled Organic Nanotubes: Toward Attoliter Chemistry”と題して総説を寄稿した (*J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem.*, **2008**, 46, 2601–2611)。この英文総説は有機分子が集合して形成するナノ空間に関して、アトリットルの極微量容積内で起こる種々の特異的現象に着目し、報告されている論文を総括したものである。その中で、わずかにナノ空間への包接例として引用できるのが、毛細管力によるゲスト物質の包接例のみである。この方法を用いて、金属ナノ粒子 (T. Shimizu et al., *Chem. Mater.*, **2004**, 16, 2826.; E. Gazit et al., *Nano Lett.*, **2006**, 6, 1594)、半導体ナノ粒子 (T. Shimizu et al., *Chem. Mater.*, **2008**, 20, 625)、球状タンパク質 (T. Shimizu et al., *Chem. Lett.*, **2005**, 34, 232)、マグネトソーム (H. Matsui et al., *Adv. Mater.*, **2005**, 17, 1128) 等の非選択的包接化が行われている。この際、有機ナノチューブ類は事前に凍結乾燥などにより中空シリンダー内の水分を完全に除去する必要があり、しかも、内外表面が同じ官能基であるため外表面へのゲストの吸着は避けられない。

容積がアトリットルオーダーに制限された孤立系の開放ナノチューブであれば、両端から異種分子を単一分子レベルで注入可能であり、それらがナノチューブ中央部で化学反応を起こす挙動を検出することも可能である。超高速分光などの研究グループと連携することによりバルク液体中とは異なる単一分子間化学反応動力学、単一分子酵素による触媒反応、単一分子拡散挙動、核酸塩基のシーケンシングなど分子の極限状態での化学的挙動を明らかにすることができるであろう。我々が対象とする固相で両端開放系の有機ナノチューブに対して、Chalmers Univ. of Technology (Sweden) の O. Orwar 教授らは分析化学の立場から、液晶相にあるリン脂質を用いた閉鎖系ベシクルチューブネットワークの研究 (*Langmuir*, **2001**, 17, 6754.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8442 など) を展開しており、我々と大きく対比することができる。さらに、有機ナノチューブが提供するナノ空間は、従来からあるいずれの化学反応容器、ビーカーやフラスコはもちろん、径が 100 μm の化学マイクロチップ空間でも実現できない束縛一次元空間での特性解析を可能とし、バルク空間、

マイクロ空間と比較して検討できる唯一の素材やツールであることを意味している。

期待される成果はそればかりでない。経済産業省産業技術環境局がまとめた技術戦略マップには 2015～2020 年に単一細胞分析が可能になると示されている。この課題解決にとって不可欠な要素技術として単一細胞分析分離、超高感度検出、超極微量マニピレーションの 3 課題がある。細胞 1 個には約 1 ピコリットルの溶液量が存在するが、現在、分析化学で扱える容量は 1 マイクロリットルである。したがって、細胞を 10^6 個集めないと分析が不可能であるし、分析結果はその平均値となっている。ナノチューブ (10 nm 内径 × 1000 nm 長さ) であれば、1 アトリットルの容量が扱える。しかもアトリットル量のナノチューブ中空シリンダーは数えることができる分子 (単一分子～数十分子) を内部に閉じ込めることができるナノピペット空間を提供できるのである。単一分子オーダーでの有用物質の注入、吸引は特に高感度分析化学や単一細胞分析にとってニーズの高い技術課題である。有機ナノチューブを利用したナノピペット作製が実現したことにより、今後、単一細胞中 (約 1,000 フェムトリットル容量) への超極微量有用成分の注入による医療応用、あるいは超極微量の成分吸引による単一細胞分析などへの活用が期待できる。高精度質量分析科学の世界でも単一分子レベルのインジェクションは強い要望がある。

我々が開発した非対称有機ナノチューブはその内外表面の非対称化により、初めてゲストの選択的かつ効率的な包接化、特に静電相互作用を利用した生体高分子の貯蔵と放出制御を液相媒体中で達成することができた。有機ナノチューブの事前の凍結乾燥を必要としない。鋳型法で作成された非対称シリカナノチューブについては、DNA の選択的包接と細胞送達に関する報告 (C.-C. Chen et al., *Adv. Mater.*, **2005**, *17*, 404) 以外は、低分子ゲストが対象であり、メソスケール系ホスト-ゲスト科学に踏み込んだ研究は、世界でも我々だけである。DDS への応用研究が盛んに進められているリポソーム (リポソーム応用の新展開, 監修: 秋吉一成、辻井薫) や高分子ミセル (医療ナノテクノロジー, 監修: 片岡一則) に対して、我々の非対称有機ナノチューブは、異なる放出メカニズム、徐放特性、pH や温度、光といった外部刺激応答性を有している。したがって、我々は次世代キャリアーとしての可能性を秘めたバイオナノチューブを世界に先駆けて発信していると言える。

通常ハイドロゲルは高分子鎖あるいは自己集積性低分子が集合したナノファイバーが三次元架橋し、そのナノ空間に水分子が拘束されたナノバイオ用素材である。今回、世界に先駆けて我々が報告した、100%純水を固化可能なナノチューブハイドロゲルは、従来のナノチューブファイバーが形成する三次元網目空間に加えて、サイズ・次元が全く異なるナノチューブ自体の一次元中空シリンダー空間という第 2 のナノ空間が存在するのが大きな特徴である。例えば、目的とするタンパク質を異なる 2 種類のナノ空間に選択的に拘束させることが可能であり、従来の超分子ハイドロゲルが持ち得ないタンパク質固定化特性 (高濃度変性剤に対する耐性、活性向上) を有している。これまでに、ゲル内のナノファイバー同士が形成する三次元網目空間を利用した、細胞培養 (例えば S. I. Stupp et al., *Science*, **2004**, *303*, 1352)、バイオセンシング (例えば I. Hamachi et al., *Nat. Mater.*, **2004**, *3*, 58)、DDS (例えば J. P. Schneider et al., *Proc. Natl. Sci. Acad., USA*, **2007**, *104*, 7791) への応用研究が行われている。我々は、新たに、従来の超分子ハイドロゲルが持ち得ないタンパク質固定化特性 (高濃

度変性剤に対する耐性、活性向上)を有していることを見いだした。したがって、生体高分子の生産、分離、分析におけるマトリクス、また再生医療や DDS 等への次世代ソフト材料としての応用展開が期待できる。

内外表面が同一の官能基で被覆されているがキログラムオーダーでの大量供給が可能な有機ナノチューブに関して、その機能、特性解析の報告例は我々が知る限りない。一次元中空シリンダー構造へのゲストの内包—放出の研究はメソポーラスシリカをはじめとする無機材料で広く研究されている。一方、自己組織化により形成する有機系ナノチューブについては、内包化のみならず放出挙動まで調べた報告例は我々のグループのみである。また、これまで、有機ナノチューブの研究は、その合成、熱安定性の向上、およびゲスト内包化に研究の主眼がおかれてきた。その結果、共有結合をもたない分子間力のみで安定化している構造体であることを利用して自在に所望の構造体を発生し、消滅させるという観点からの研究は行なわれていない。秋吉らは脂質分子からなるベシクル—ナノチューブネットワークにシクロデキストリンを添加することによりナノチューブ部分が消失することを示し、生体内の神経ネットワーク形成、消失を人工系で達成している。しかしこの報告例は、ナノチューブ自体の機能性やその応用を目的としたものではない。我々が新たに見いだしたシクロデキストリンを用いた室温で穏和な条件下での有機ナノチューブの分解特性は今後、大量製造有機ナノチューブの応用研究を加速させるための重要な鍵となる研究になると確信する。

金属錯体型ナノチューブの形成例として、ポルフィリン錯体の自己集合による金属錯体型ナノチューブが知られている (*J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 16720)。ただし、ナノチューブ中の金属量が非常に少ないこと、ナノチューブ表面に金属イオンは存在していないこと、ポルフィリンが高価なため大量製造に向かないことから、我々の金属錯体型ナノチューブとは全く異なるナノチューブであると考えて良い。ナノチューブ膜中での金属ナノ粒子化、表面金属を利用した生体・無機ナノ物質の吸着など、本研究課題で開発した金属錯体型ナノチューブだけが実用化の期待が持たれる。

(2) 新規分離媒体による分離プロセス解明

キャピラリー電気泳動による核酸とタンパク質についての網羅的分離における分離原理は、充填された分子篩いポリマーと分析対象物との絡み合いによるものである。これについて、分子篩い効果を鎖状高分子が他の高分子を横切って運動することができないと捉え、土井正男教授と S.F. Edwards 教授 (英ケンブリッジ大学) による絡み合いの理論を応用した理論的な研究が行われてきた。実験的には、分析対象物である核酸、特に DNA に標識を行い、ポリマー中での運動を光学顕微鏡下で観察して絡み合いを評価しようとする研究があり、それらは一定の成果を挙げている。しかし、光学顕微鏡を利用した鎖状高分子の観察では、光学分解能が 300 nm 程度であるために、DNA の大きさにして 1000 bp 以下の鎖状高分子を直接観察し、絡み合いの効果を評価することは困難である。さらに、界面活性剤で鎖状高分子に変性させたタンパク質を分離する場合についても、絡み合い効果の理論に加えて、高分子の排除体積効果を考慮することが必要となる。したがって、高分子の広

がりや溶媒の影響などの不確定要素があり、単純には説明できない。

脂質集合体を分離媒体に用いた研究例では、脂質のキュービック液晶相の利用が報告されている (Akerman, B. et al., *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 18628)。しかし、電気泳動での試料の移動度が非常に遅く、短いキャピラリーでも最低2時間以上の分析時間が必要となる。こうして、分子篩いポリマー (分離媒体) の物性を評価することによって、新規分離媒体を設計し、タンパク質の分離を評価する試みはこれまで報告例がない。つまり、分離媒体を直接的に評価し、分子篩い効果を評価し、さらには、最適化を行う研究はこれまでなされてこなかった。したがって、自己集合による有機ナノチューブを分離媒体として利用することによってキャピラリー電気泳動における分離原理に摂動的に働かせ、全く異なった分離原理の発見が期待できる。例えば、これまで分離が困難であった糖タンパク質とリン酸化タンパク質の多種類多項目分離、細胞内での RNA 干渉における siRNA、microRNA、発現タンパク質の同時多種類分離を達成できることが期待できる。また、動的光散乱を利用して分離ポリマーの細孔サイズを解析することは、将来、自己集合ブロックコポリマーや液晶分子を分離媒体とする分離評価についても効果を発揮すると考えられる。

(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に関する高次配列、固定化技術、電気物性評価

ナノチューブ構造体の代表例であるカーボンナノチューブ (CNT) についてはデバイス化に向けた研究が世界的に活発な研究開発が行われている。また、CNT の高次構造形成についても、その場で CNT を形成する手法や CNT 分散液から構造形成する方法など、多岐にわたって試みられている。本研究で確立したマイクロマニピュレーション法によるナノチューブの二次元配列化といった構造形成は、原理としては非常に簡単であるが、他の報告例はきわめて少ない。これは、本手法が外径数十～数百 nm というサイズのチューブ状構造体を扱うのに適していたためである。このようなサイズ次元を有するナノ物質は有機ナノチューブ以外にほとんど例がなく、有機ナノチューブのサイズ、形態が非常に特異であることを如実に示している。

(4) 有機ナノチューブに包接された生体高分子の分光分析と金属錯体ナノチューブの形成メカニズム評価

振動円二色性分光法 (VCD) による、蛋白質二次構造解析に関しては、米国 Vanderbilt University の Prasad L. Polavarapu 教授が現在に至るまで世界をリードしている (G. Shanmugam and P.L. Polavarapu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10292)。しかし、その構造や機能発現にとって欠かせない、共存している水和水の検出までには至っていない。本研究課題では、適切なサンプルの設定と測定条件の工夫で、これまでナノチューブへの内包に成功しているフェリチン蛋白質について、その水和水の検出にまで至った点で、最先端の研究成果と言える。また遷移金属配位型ペプチド脂質の多形現象に関して、その鍵を握る分子間相互作用の IR ピークは大変近接していたため、その分離は困難であり報告例がなかった。本研究課題で、二次元相関分光解析を用いることで初めてその分離に成功し、世界で初め

て、遷移金属配位型ペプチド脂質の多形制御につながる分子間相互作用の知見を得ることができた。

(5) 本研究課題の位置づけのまとめ

我々は両親媒性分子が自己集合して形成する有機ナノチューブに関して、1994～2004年度の約10年間に報告された約500報の関連文献を調査し、その中から重要と思われる文献400報を参考にして *Chemical Reviews* 誌に総説を寄稿した (T. Shimizu, M. Masuda, H. Minamikawa, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1401–1443.; 特集号 “Nanostructure II” の Guest Editor である Northwestern Univ. の Samuel I. Stupp 教授からの依頼執筆)。あれから5年が経過し、10～100 nm の中空シリンダー構造をもつ有機ナノチューブは、内表面に合目的な化学官能基が配置された、あるいはタンパク質をその中空シリンダーに能動的に包接する、さらには、刺激によるオンデマンドな徐放も可能とする有機ナノチューブへと進化した。まさに、有機ナノチューブ素材そのものが従来存在しなかった特異的な分子集合体医薬として期待できる。

最後にコメントしたいことは、グルコースとオレイン酸、あるいはグリシルグリシンとミリスチン酸 (あるいはパルミチン酸) が連結しただけの化合物が有機溶媒中で自己集合して、内径が100 nm 以下のナノチューブ固体粉末を与える。現に我々は10 kg オーダの有機ナノチューブを手に触れることができるし、大きなスプーンですくうことができる。おそらく世界で唯一、我々の研究室でのみ上記の取り扱いが可能である。これまでに、有機系材料分野での各種展示会に精力的に出展し、コンタクトをとった企業の合計は約900社にのぼる。社会、産業、国民に対する還元あるいは波及 (アウトカム) の観点から、有機ナノチューブの実用化研究は決して夢ではなく、まずは材料、素材部門から始まろうとしている。各企業との打ち合わせによる具体的用途はここには記入できないのであくまで予想される広範な具体的用途を **表2** に “期待される成果” として記してみたい。

国家的な技術戦略と予算投資によりナノテクノロジー分野に関わる研究が最盛期を迎えている感がある。一方、トップダウン手法あるいはボトムアップ手法の如何にかかわらず、ナノメータスケールという次元の極微小性のみへのアピールに終始し、両手法の融合研究などの遅れ、あるいは特にボトムアップ手法に基づく新規技術の実用性に関する真偽や大きなアウトカムの不透明性が議論され始めている。しかし、確かな事実として、生物はアミノ酸-ペプチド-タンパク質-組織-器官、といった具合にボトムアップ的にかつ階層的に構造形成を貫徹している。この生物の自己組織化に倣い、固体基板上での自己集合膜 (SAM) 形成やマイクロコンタクトプリンティングなど代表的なボトムアップ技術が生まれた。有機ナノチューブはそれらに加わる典型的な分子組織化技術の例としてクローズアップされている。言い換えれば、大量の溶媒分子存在下、あるいは湿式環境下でのボトムアップ&ウェットナノテクノロジーが新たな技術戦略の潮流を生み出していると言える。それらに従事する研究者が重要視しなければならない事はボトムアップナノテクの優位性の実証とその技術の社会への普及と考える。研究代表者である清水は代表編集者として、木島剛教授 (宮崎大学) とともに、「有機・無機・金属ナノチューブ」(フロンティア出版

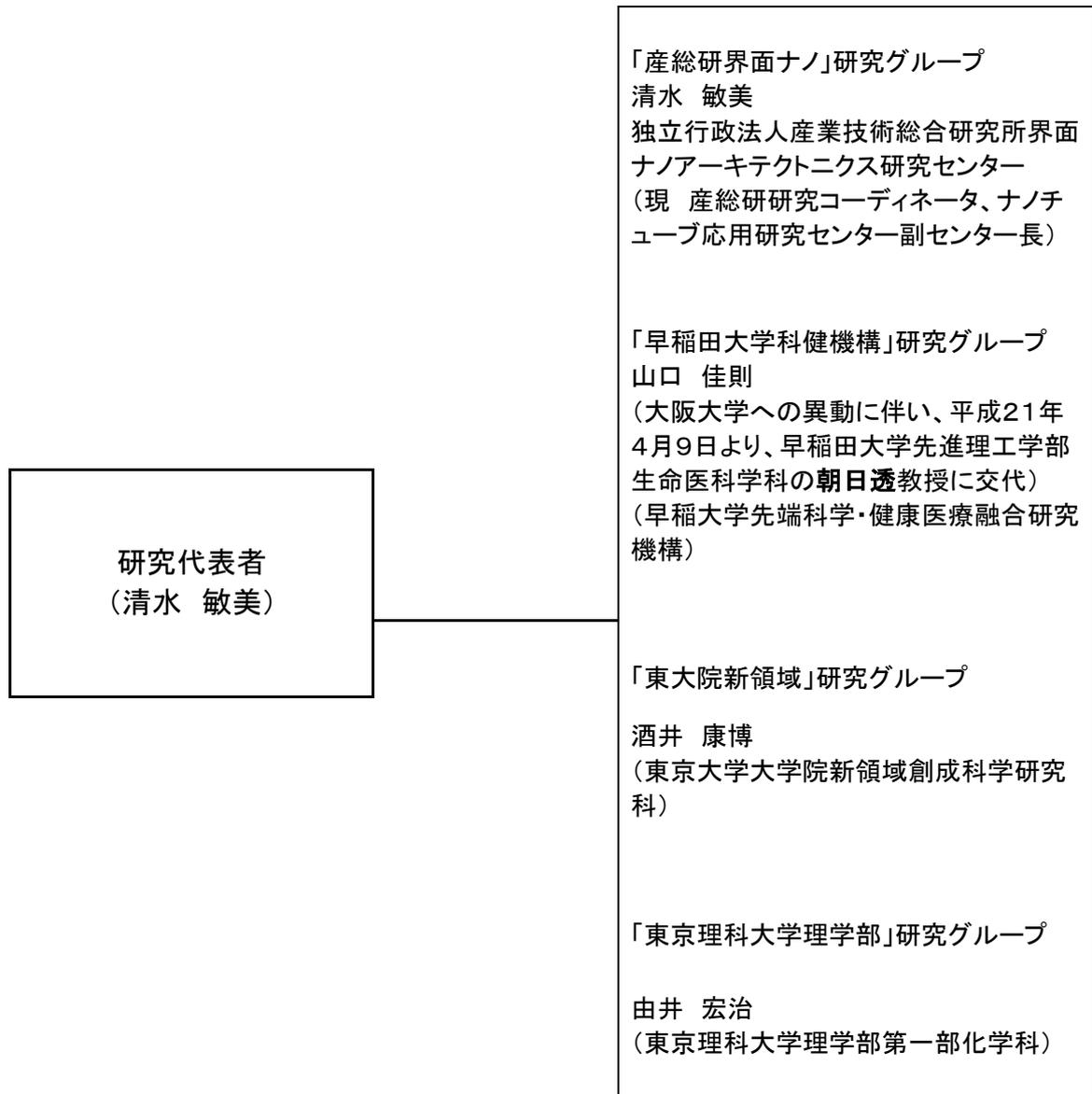
表 2 大量製造有機ナノチューブの考えられる具体的用途

	環境	農業	食品	健康	医療
吸着	有害金属 イオン除去	プリオン除去	脂肪排出	脱毛予防剤	血液浄化
包接	脱臭 ナノ粒子	不安定農薬 安定化	脂溶性健康食品 水溶化	アレルギー フィルター 洗口剤	ウイルス捕捉 遺伝子治療
徐放	薬剤徐放	徐放性肥料	SOD失活抑制 有効成分徐放	薬剤徐放 歯磨き粉	インシュリン投与
形状			機能性ファイバー	染毛 眼鏡用プラスチック レンズ	人口毛細血管
味			苦味・渋味抑制	脱コレステロール・ 脱脂肪酸	不安定医薬安定化

社) を出版した。さらに、国際的にも、招待編集者として Springer 社から “Self-Assembled Nanotubes and Nanofibers (Edit: Toshimi Shimizu)” (2 巻構成) の依頼があり、平成 21 年度に発刊にこじつけている。

6. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

研究グループ名： 産総研界面ナノ

氏名	所属	役職(身分)	担当する研究項目	参加時期	備考
清水 敏美	産業技術総合研究所界面ナノアーキテクトニクス研究センター	センター長	総括	研究開始日より	H21.4.1より、産総研研究コーディネータ、ナノチューブ応用研究センター副センター長
二又 政之	産総研界面ナノ	主任研究員	キャピラリ電気泳動分析の超高感度化	研究開始日より H21.3.31	
南川 博之	産総研界面ナノ	主任研究員	脂質ナノチューブ類の合成	研究開始日より	以下、所属の産総研界面ナノはH21.4.1より産総研ナノチューブ応用研究センターへ
浅川 真澄	産総研界面ナノ	主任研究員	脂質ナノチューブ類の合成	研究開始日より	
増田 光俊	産総研界面ナノ	主任研究員	ナノチューブ等を用いた電気泳動分析	研究開始日より	
小木曾 真樹	産総研界面ナノ	研究員	脂質ナノチューブ類の合成	研究開始日より	
青柳 将	産総研界面ナノ	研究員	脂質ナノチューブ類の合成	研究開始日より	
神谷 昌子	産総研界面ナノ	産総研契約職員	脂質ナノチューブ類の合成	研究開始日より	H18.3.31までJST研究員。H18.4.1より、産総研契約職員。H18.12.31退職
岩浦 里愛	派遣先	JST 研究員	ナノチューブ等を用いた電気泳動分析	研究開始日より	H18.4.1よりJST研究員。H18.9.30退職
亀田 直弘	派遣先	JST 研究員	ナノバイオ構造体の一次元組織化	研究開始日より	H18.4.1よりJST研究員
Yong Zhou	派遣先	JST 研究員	ハイブリッドナノチューブ	研究開始日～ H19.10.31	SORST雇用 H17.11.01より
Qingmin Ji	産総研界面ナノ	産総研契約職員	ハイブリッドナノチューブ	研究開始日より	H18.6.31退職
Nikolay Goutev	派遣先	JST 研究員	脂質ナノチューブ類の分析	研究開始日～ H18.3.31	退職

水野 剛	筑波大学大学院 数理物質科学研究科	修士課程 2年	脂質ナノチューブ類 の合成	研究開始日より	H19.3.31 修 了
清水 笑子	派遣先	研究補助員	SORST 事業関連研 究事務	研究開始日～ H18.3.31	退職
森井 奈保子	派遣先	JST 研究員	脂質ナノチューブ類 の特性解析	H18.11.1～ H19.3.31	退職
木谷 みちよ	産総研界面ナノ	産総研界面ナノ ユニット事務	SORST 事業関連事 務	H18.4.1～	
金沢 秀子	産総研界面ナノ	派遣職員	SORST 事業関連事 務	H18.4.1～	
(以下、早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構)					
山口 佳則	早稲田大学先端 科学・健康医療融 合研究機構	准教授	脂質ナノチューブの 分子篩い	研究開始日より	現在、大阪大 学大学院工学 研究科特任准 教授
朝日 透	早稲田大学先進 理工学部生命医 科学科	教授	総括	H21.4.9～	H21.4.9～ 早稲田チーム 代表者
伊藤 峻久	早稲田大学理工 学術院生命理工 学専攻	修士課程 2年	脂質ナノチューブの 分子篩い	H18.7.1～ H19.3.15	
佐々木 元康	早稲田大学理工 学術院生命理工 学専攻	修士課程 2年	脂質ナノチューブの 分子篩い	H18.7.1～ H20.3.15	
住吉 悠太	早稲田大学理工 学術院ナノ理工 学専攻	修士課程 2年	脂質ナノチューブの 分子篩い	H20.4.1～ H21.3.15	
高山 達也	早稲田大学理工 学術院ナノ理工 学専攻	学部4年	脂質ナノチューブの 分子篩い	H20.4.1～ H21.3.15	
松本 慶子 (旧姓：住友)	派遣先	JST 研究員	脂質ナノチューブの 分子篩い	研究開始日より	SORST 雇用 H17.11.01 よ り
(以下、東京大学大学院新領域創成科学研究科)					
伊藤 耕三	東京大学大学院 新領域創成科学 研究科	教授	ハイブリッドナノチ ューブ類の電氣的特 性の解明	研究開始日より	
酒井 康博	東京大学大学院 新領域創成科学 研究科	助教	ハイブリッドナノチ ューブ類の電氣的特 性の解明	研究開始日より	

郭 彦麗	東京大学大学院 新領域創成科学 研究科	産学連携研究員	ハイブリッドナノチ ューブ類の電気的 特性の解明	研究開始日より	
柴山 知大	東京大学大学院 新領域創成科学 研究科	博士課程 2年	ハイブリッドナノチ ューブ類の電気的 特性の解明	研究開始日より	
眞弓 皓一	東京大学大学院 新領域創成科学 研究科	修士課程 2年	ハイブリッドナノチ ューブ類の電気的 特性の解明	H20.4.1～	
(以下、東京理科大学理学部第一部化学科)					
由井 宏治	東京理科大学理 学部第一部化学 科	准教授	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日より	
永妻 千佳	東京理科大学大 学院理学研究科 化学専攻	修士課程 2年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日より	
山口 裕也	東京理科大学理 学部第一部化学 科	学部4年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日1～ H18.3.31	
赤木 優美	東京理科大学理 学部第一部応用 化学科	学部4年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日～ H18.3.31	
大井川 りか	東京理科大学理 学部第一部応用 化学科	学部4年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日～ H18.3.31	
今野 光三	東京理科大学大 学院理学研究科 化学専攻	修士課程 2年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日より	
高野 維斗也	東京理科大学大 学院理学研究科 化学専攻	修士課程 2年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	研究開始日より	
里見 岳	東京理科大学大 学院理学研究科 化学専攻	修士課程 1年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	H18.4.1～	
村山 哲	東京理科大学大 学院理学研究科 化学専攻	学部4年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	H18.4.1～ H19.3.31	
染谷 悠	東京理科大学大 学院理学研究科 化学専攻	修士課程 1年	ナノバイオ構造体 の一次元組織化と 分光評価	H19.4.1～	

7. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等 (最初の2件のワークショップは科学技術振興機構の資金的援助は受けていないが、当該SORSTプロジェクトと関連が深いため、列挙した)

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2006年 3月9日	第5回界面ナノアーキテクトニクスワークショップ	産総研つくばセンター情報棟	191名	「有機・無機を超えたナノアーキテクトニクスと機能」と題した、ワークショップ。基調講演 (九州大学大学院の新海征治先生)、共催の物材機構物質研究所から4名、東大院新領域から2名の招待講演者
2007年 3月1・2日	6 th Nanoarchitectonics Workshop 2007 on One-Dimensional Nanostructures for Nanoarchitectonics (ODNN 2007)	産総研つくばセンター共用講堂	175名	(1) 一次元超分子ポリマー材料、 (2) 一次元有機・無機ナノチューブ、 (3) 分子デバイス用一次元ナノ構造、 (4) 一次元無機・金属ロッド及びワイヤ、の4つのセッションからなる国際ワークショップ。有機、無機、金属、バイオ系、それらの複合体からなる一次元ナノ構造に焦点をあてた最先端の研究成果や応用展開に関して研究討議。アメリカ、ドイツ、イギリス、中国、韓国から8名の外国招待講演者と9名の国内招待講演者
2010年 1月29・30日	SORST シンポジウム (4) 「ナノ空間材料」 —その特性と魅力—	コクヨホール (東京・品川)	のべ、 約400名	有機ナノチューブ研究会 (事務局: 産業技術総合研究所ナノチューブ応用研究センター) が事務局としてプログラム編成から各種ロジ作成に参画。清水敏美よりナノ空間材料に関する俯瞰講演を実施。「ナノ空間」をキーワードとして分野・材料・領域を超えた議論を行う。世界を代表する日本の研究者14名 (うち、企業サイドからの講演2名) による招待講演。

(2) 招聘した研究者等 (科学技術振興機構の援助による招へい研究者は特になし)

氏名 (所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
特になし			

8. 発展研究による主な研究成果

(1) 論文発表

英文論文 49件

1. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Hiroyuki Minamikawa, Goutev Nikolay, and Toshimi Shimizu, "Selective Construction of Supramolecular Nanotube Hosts with Cationic Inner Surfaces", *Adv. Mater.*, **17**, 2732–2736 (2005). DOI: [10.1002/adma.200501092](https://doi.org/10.1002/adma.200501092)
2. Mitsutoshi Masuda, Kenji Yoza, Toshimi Shimizu, "Polymorphism of monolayer lipid membrane structures made from unsymmetrical bolaamphiphiles", *Carbohydr. Res.*, **340**, 2502–2509 (2005). DOI: [10.1016/j.carres.2005.08.005](https://doi.org/10.1016/j.carres.2005.08.005)
3. Yong Zhou, Qingmin Ji, Mitsutoshi Masuda, Shoko Kamiya, and Toshimi Shimizu, "Helical Arrays of CdS Nanoparticles Tracing on a Functionalized Chiral Template of Glycolipid Nanotubes", *Chem. Mater.*, **18**, 403–406 (2006). DOI: [10.1021/cm051928z](https://doi.org/10.1021/cm051928z)
4. Yanli Guo, Hiroharu Yui, Hiroyuki Minamikawa, Bo Yang, Mitsutoshi Masuda, Kozo Ito, and Toshimi Shimizu, "Dimension Control of Glycolipid Nanotubes by Successive Use of Vesicle Extrusion and Porous Template", *Chem. Mater.*, **18**, 1577–1580 (2006). DOI: [10.1021/cm051980v](https://doi.org/10.1021/cm051980v)
5. Takuya Fujima, Hiroshi Furusawa, Hiroyuki Minamikawa, Kozo Ito, and Toshimi Shimizu, "Elastic Precursor of the Transformation from Glycolipid Nanotube to Vesicle", *J. Phys.: Condens. Matter*, **18**, 3089–3096 (2006). DOI: [10.1246/cl.2006.394](https://doi.org/10.1246/cl.2006.394)
6. Qingmin Ji, Shoko Kamiya, Toshimi Shimizu, "Confined Sol-Gel Reaction Using a Neutral Glycolipid Nanotube As a Template: Aqueous Fabrication of Titania Rod Structures", *Chem. Lett.*, **35**, 394–395 (2006). DOI: [10.1246/cl.2006.394](https://doi.org/10.1246/cl.2006.394)
7. Jong Hwa Jung, Jeong Ah Rim, Won Seok Han, Soo Jin Lee, Young Joo Lee, Eun Jin Cho, Jong Seung Kim, Qinjin Ji, Toshimi Shimizu, "Hydrogel Behavior of a Sugar-Based Gelator by Introduction of an Unsaturated Moiety as a Hydrophobic Group", *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 2033–2038 (2006). DOI: [10.1039/b601877g](https://doi.org/10.1039/b601877g)
8. Yanli Guo, Hiroharu Yui, Akihiro Fukagawa, Shoko Kamiya, Kohzo Ito, Toshimi Shimizu, "Alignment of Glycolipid Nanotubes on a Planar Glass Substrate Using a Two-Step Microextrusion Technique", *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **6**, 1464–1466 (2006). DOI: [10.1166/jnn.2006.325](https://doi.org/10.1166/jnn.2006.325)
9. Rika Iwaura, Toshimi Shimizu, "Reversible Photochemical Conversion of Helicity in Self-Assembled Nanofibers from a 1, ω -Thymidylic Acid-Appended Bolaamphiphile", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 4601–4604 (2006). DOI: [10.1002/anie.200601173](https://doi.org/10.1002/anie.200601173)
10. Toshimi Shimizu, "Self-Assembled Lipid Nanotube Hosts: The Dimension Control for Encapsulation of Nanometer-Scale Guest Substances", *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **44**, 5137–5152 (2006). DOI: [10.1002/pola.21619](https://doi.org/10.1002/pola.21619)
11. Toshimi Shimizu, "Supramolecular Nanotube Hosts for Encapsulation of 10-nm-Scale Objects", *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, **922**, 0922-u05-01–0922-u05-09 (2006).
12. Qingmin Ji, Rika Iwaura, Masaki Kogiso, Toshimi Shimizu, "Fabrication of Inorganic Tubular Structures Using Lipid Nanotube as a Template in Aqueous Solution", *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.*, **922**, 0922-U01-01–0922-U01-06 (2006).
13. Rika Iwaura, F.J.M. Hoeben, Mitsutoshi Masuda, A.P.H.J. Shenning, E.W. Meijer, Toshimi Shimizu, "Molecular-Level Helical Stack of a Nucleotide-Appended Oligo(*p*-phenylenevinylene) Directed by Supramolecular Self-Assembly with a Complementary Oligonucleotide as a Template", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 13298–13304, (2006). DOI: [10.1021/ja064560v](https://doi.org/10.1021/ja064560v)
14. Toshiyuki Kataoka, Kunitoshi Kidowaki, Changmin Zhao, Hiroyuki Minamikawa, Toshimi Shimizu, Kohzo Ito, "Local and Network Structure of Thermoreversible Polyrotaxane Hydrogels Based on Poly(ethylene glycol) and Methylated α -Cyclodextrins", *J. Phys. Chem. B*, **110**, 24377–24383 (2006). DOI: [10.1021/jp0649246](https://doi.org/10.1021/jp0649246)
15. Masaki Kogiso, Yong Zhou, Toshimi Shimizu, "Instant Preparation of Self-Assembled Metal-Complexed Lipid Nanotubes That Act as Self-Templates to Produce Metal-Oxide Nanotubes", *Adv. Mater.*, **19**, 242–246 (2007). DOI: [10.1002/adma.200601117](https://doi.org/10.1002/adma.200601117)
16. Yoko Matsuzawa, Masaki Kogiso, Toshimi Shimizu, Kayori Shimada, Shinichi Kinugasa, "Phase behavior and spherical hollow particles formation of dipeptide-based two-headed amphiphilics in mixed solvent of dimethyl sulfoxide and water", *Colloids and Surface*, **297**, 191–197 (2007). DOI: [10.1016/j.colsurfa.2006.10.041](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.10.041)
17. Qingmin Ji, Rika Iwaura, Toshimi Shimizu, "Regulation of Silica Nanotube Diameters: Sol-Gel Transcription Using Solvent-Sensitive Morphological Change of Peptidic Lipid Nanotubes as Templates", *Chem. Mater.*, **19**, 1329–1334 (2007). DOI: [10.1021/cm0625124](https://doi.org/10.1021/cm0625124)
18. Kaname Yoshida, Hiroyuki Minamikawa, Shoko Kamiya, Toshimi Shimizu, and Seiji Isoda, "A

- Formation of Self-Assembled Glycolipid Nanotube with Bilayer Sheets”,
J. Nanosci. Nanotechnol., **7**, 960–964 (2007). DOI: [10.1166/jnn.2007.406](https://doi.org/10.1166/jnn.2007.406)
19. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Hiroyuki Minamikawa, Yumiko Mishima, Ichiro Yamashita, Toshimi Shimizu, “Functionalizable Organic Nanochannels Based on Lipid Nanotubes: Encapsulation and Nanofluidic Behavior of Biomacromolecules”,
Chem. Mater., **19**, 3553–3560 (2007). DOI: [10.1021/cm070626p](https://doi.org/10.1021/cm070626p)
 20. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Hiroyuki Minamikawa, Toshimi Shimizu, “Self-Assembly and Thermal Phase Transition Behavior of Unsymmetrical Bolaamphiphiles Having Glucose- and Amino-Hydrophilic Headgroups”,
Langmuir, **23**, 4634–4641 (2007). DOI: [10.1021/la063542o](https://doi.org/10.1021/la063542o)
 21. Taiki Kato, Youhei Kawabata, Masatoshi Fujii, Tadashi Kato, Masakatsu Hato, Hiroyuki Minamikawa, “Micelle Structures in Aqueous Solutions of Glucose-Based Surfactants Having an Isoprenoid-Type Hydrophobic Chain”,
J. Colloid Interf. Sci., **312**, 122–129 (2007). DOI: [10.1016/j.jcis.2006.09.030](https://doi.org/10.1016/j.jcis.2006.09.030)
 22. Naohiro Kameta, Go Mizuno, Mitsutoshi Masuda, Hiroyuki Minamikawa, Masaki Kogiso, Toshimi Shimizu, “Molecular Monolayer Nanotubes Having 7–9 nm Inner Diameters Covered with Different Inner and Outer Surfaces”,
Chem. Lett., **36**, 896–897 (2007). DOI: [10.1246/cl.2007.896](https://doi.org/10.1246/cl.2007.896)
 23. Fumihito Arai, Toshiaki Endou, Ryuji Yamauchi, Toshio Fukuda, Toshimi Shimizu, Shoko Kamiya, “3D Manipulation of Lipid Nanotubes with Functional Gel Microbeads”,
Journal of Robotics and Mechatronics, **19**, 198–204 (2007).
 24. Yong Zhou, Masaki Kogiso, Chun He, Yoshiki Shimizu, Naoto Koshizaki, Toshimi Shimizu, “Fluorescent Nanotubes Consisting of CdS-Embedded Bilayer Membranes of a Peptide Lipid”,
Adv. Mater., **19**, 1055–1058 (2007). DOI: [10.1002/adma.200602001](https://doi.org/10.1002/adma.200602001)
 25. Rika Iwaura, Yoshihiro Kikkawa, Mayumi Kameyama, Toshimi Shimizu, “Effects of oligo DNA template length and sequence on binary self-assembly of a nucleotide bolaamphiphile”,
Org. Biomol. Chem., **5**, 3450–3455 (2007). DOI: [10.1039/b711687j](https://doi.org/10.1039/b711687j)
 26. Yong Zhou, Shoko Kamiya, Hiroyuki Minamikawa, Toshimi Shimizu, “Aligned Nanocables: Controlled Sheathing of CuO Nanowires by a Self-Assembled Tubular Glycolipid”,
Adv. Mater., **19**, 4194–4197 (2007). DOI: [10.1002/adma.200701189](https://doi.org/10.1002/adma.200701189)
 27. Kousuke Nogawa, Yusuke Tagawa, Masahiro Nakajima, Fumihito Arai, Toshimi Shimizu, Shoko Kamiya, Toshio Fukuda, “Development of Novel Nanopipette with a Lipid Nanotube as Nanochannel”,
Journal of Robotics and Mechatronics, **19**, 5, 528–534 (2007).
 28. Jong Hwa Jung, Jeong Ah Rim, Eun Jin Cho, Soo Jin Lee, Il Yun Jeong, Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, “Stabilization of an asymmetric bolaamphiphilic sugar-based crown ether hydrogel by hydrogen bonding interaction and its sol–gel transcription”,
Tetrahedron, **63**, 7449–7456 (2007). DOI: [10.1016/j.tet.2007.02.068](https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.02.068)
 29. Hirotohi Furusho, Yumiko Mishima, Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Ichiro Yamashita, Toshimi Shimizu, “Lipid Nanotube Encapsulating Method for Two- and Three-Dimensional Transmission Electron Microscopy Analyses of Cage-Shaped Proteins”,
Jpn. J. Appl. Phys., **47**, 394–399 (2008). DOI: [10.1143/JJAP.47.394](https://doi.org/10.1143/JJAP.47.394)
 30. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, “Spontaneous Self-Assembly, Functionalization, and Meso-Scale Host–Guest Science of Organic Nanotubes”,
Mater. Res. Soc. Symp. Proc., **1061**, MM09-01–MM09-06 (2008).
 31. Hiroharu Yui, Hiroyuki Minamikawa, Radstin Danev, Kuniaki Nagayama, Shoko Kamiya, Toshimi Shimizu, “Growth Process and Molecular Packing of a Self-assembled Lipid Nanotube: Phase-Contrast Transmission Electron Microscopy and XRD Analyses”,
Langmuir, **24**, 709–713 (2008). DOI: [10.1021/la702488u](https://doi.org/10.1021/la702488u)
 32. Yong Zhou, Toshimi Shimizu, “Lipid Nanotubes: A Unique Template To Create Diverse One-Dimensional Nanostructures”,
Chem. Mater., **20**, 625–633 (2008). DOI: [10.1021/cm701999m](https://doi.org/10.1021/cm701999m)
 33. Takahiro Iida, Yasuhiro Sakai, Takeshi Shimomura, Tohru Nakamura and Kohzo Ito “Chemical Adsorption of Poly(3-alkylthiophene) on Au Using Self-Assembling Technique”,
Jpn. J. Appl. Phys., **46**, L1126–L1128 (2007). DOI: [10.1143/JJAP.46.L1126](https://doi.org/10.1143/JJAP.46.L1126)
 34. Sadaki Samitsu, Takeshi Shimomura, Kohzo Ito, “Nanofiber Preparation by Whisker Method Using Solvent-Soluble Conducting Polymers”,
Thin Solid Films, **516**, 2478–2486 (2008). DOI: [10.1016/j.tsf.2007.04.058](https://doi.org/10.1016/j.tsf.2007.04.058)
 35. Toshimi Shimizu, “Self-Assembled Organic Nanotubes: Toward Attoliter Chemistry”,
J. Polym. Sci., Part A Polym. Chem., **46**, 2601–2611 (2008). DOI: [10.1002/pola.22652](https://doi.org/10.1002/pola.22652)
 36. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Go Mizuno, Nahoko Morii, Toshimi Shimizu, “Supramolecular Nanotube *endo* Sensing for a Guest Protein”,
Small, **4**, 561–565 (2008). DOI: [10.1002/sml.200700710](https://doi.org/10.1002/sml.200700710)
 37. Naohiro Kameta, Hiroyuki Minamikawa, Mitsutoshi Masuda, Go Mizuno, Toshimi Shimizu,

- “Controllable Biomolecule Release from Self-Assembled Organic Nanotubes with Asymmetric Surfaces: pH and Temperature Dependence”,
Soft Matter, **4**, 1681–1687 (2008). DOI: [10.1039/b803742f](https://doi.org/10.1039/b803742f)
38. Rika Iwaura, Mayumi Kameyama, Toshimi Shimizu, “Nanofiber Formation from Sequence-Selective DNA-Templated Self-Assembly of a Thymidylc Acid-Appended Bolaamphiphile”,
Chem. Commun., **2008**, 5770–5772 (2008). DOI: [10.1039/b813592d](https://doi.org/10.1039/b813592d)
 39. Yong Zhou, Qingmin Ji, Yoshiki Shimizu, Naoto Koshizaki, Toshimi Shimizu, “One-Dimensional Confinement of CdS Nanodots and Subsequent Formation of CdS Nanowires Using a Glycolipid Nanotube as a Ship-in-Bottle Scaffold”,
J. Phys. Chem., C, **112**, 18412–18416 (2008). DOI: [10.1021/jp807537w](https://doi.org/10.1021/jp807537w)
 40. Ken Hirano, Masaru Aoyagi, Tomomi Isido, Toshihiko Ooie, Hiroshi Frusawa, Masumi Asakawa, Toshimi Shimizu, Mitsuru Ishikawa, “Measuring the Length Distribution of Self-Assembled Lipid Nanotubes by Orientation Control with a High-Frequency Alternating Current Electric Field in Aqueous Solutions”,
Anal. Chem., **81**, 1459–1464 (2009). DOI: [10.1021/ac8022795](https://doi.org/10.1021/ac8022795)
 41. Yong Zhou, Masaki Kogiso, Toshimi Shimizu, “Necklace-like Chains of Hybrid Nanospheres Consisting of Pd Nanocrystals and Peptidic Lipids”,
J. Am. Chem. Soc., **131**, 2456–2457 (2009). DOI: [10.1021/ja809728c](https://doi.org/10.1021/ja809728c)
 42. Hideki Ichihara, Takeshi Shimomura, and Kohzo Ito, “Conductivity Measurement of Single Nanowire Obtained by Dehydrofluorination of Nanofibrils of Poly(vinylidene difluoride)”,
Jpn. J. Appl. Phys., **48**, 030213-1–030213-2 (2009). DOI: [10.1143/JJAP.48.030213](https://doi.org/10.1143/JJAP.48.030213)
 43. Mitsutoshi Masuda, Keiko Sumitomo, Hiroyuki Minamikawa, Naohiro Kameta, Yoshinori Yamaguchi, Toshimi Shimizu, “Gel-Flocculation Transition of a Supramolecular Hydrogel Induced by Depletion Effect of Polymers”,
Chem. Lett., **38**, 6, 606–607 (2009). DOI: [10.1246/cl.2009.606](https://doi.org/10.1246/cl.2009.606)
 44. Keiko Sumitomo, Koichi Mayumi, Hideaki Yokoyama, Yasuhiro Sakai, Hiroyuki Minamikawa, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, Kohzo Ito, Yoshinori Yamaguchi, “Dynamic light-scattering measurement of sieving polymer solutions for protein separation on SDS CE”,
Electrophoresis, **30**, 3607–3612 (2009). DOI: [10.1002/elps.200900255](https://doi.org/10.1002/elps.200900255)
 45. Hirotoshi Furusho, Yumiko Mishima, Naohiro Kameta, Midori Yamane, Mitsutoshi Masuda, Masumi Asakawa, Ichiro Yamashita, Hirotaro Mori, Akio Takaoka, Toshimi Shimizu, “Lipid Nanotube Encapsulating Method in Low-Energy Scanning Transmission Electron Microscopy Analyses”,
Jap. J. Appl. Phys., **48**, 097001-1–097001-5 (2009). DOI: [10.1143/JJAP.48.097001](https://doi.org/10.1143/JJAP.48.097001)
 46. Keiko Sumitomo, Motoyasu Sasaki, Yoshinori Yamaguchi, “Acetic acid denaturing for RNA capillary polymer electrophoresis”,
Electrophoresis, **30**, 1538–1543 (2009). DOI: [10.1002/elps.200800457](https://doi.org/10.1002/elps.200800457)
 47. Yong Zhou, Masaki Kogiso, Masumi Asakawa, Dong Shijun, Ryoiti Kiyama, Toshimi Shimizu, “Antimicrobial Nanotubes as Delivery Vehicles Consisting of Ag-Embedded Peptidic Lipid-Bilayer Membranes”,
Adv. Mater., **21**, 1742–1745 (2009). DOI: [10.1002/adma.200803072](https://doi.org/10.1002/adma.200803072)
 48. Naohiro Kameta, Kaname Yoshida, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, “Supramolecular Nanotube Hydrogels: Remarkable Resistance Effect of Confined Proteins to Denaturants”,
Chem. Mater., **21**, 5892–5898 (2009). DOI: [10.1021/cm903108h](https://doi.org/10.1021/cm903108h)
 49. Naohiro Kameta, Hiroyuki Minamikawa, Yuu Someya, Hiroharu Yui, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, “Confinement effect of Organic Nanotubes Toward GFP Depending on the Inner Diameter Size”,
Chem. Eur. J., **16**, 4217–4223 (2010). DOI: [10.1002/chem.200903413](https://doi.org/10.1002/chem.200903413)

邦文論文 2件

1. 浅川真澄, 青柳 将, 亀田直弘, 小木曾真樹, 増田光俊, 南川博之, 清水敏美, “実用化へ向けた有機ナノチューブの大量合成方法 —分子設計・合成技術と安全性評価の統合により市場競争力のある材料へ—”,
Synthesiology, **1**, 183–189 (2008).
2. 住友慶子, 山口佳則, “カルボン酸を変性剤としたインキャピラリーディネイチャリングゲル電気泳動によるRNA分離”,
生物物理化学, **52**, 3, 133–137 (2008).

総説・解説など 26件

1. 清水敏美, “自己組織化中空ナノファイバー”,
高分子, **55**, 146–149 (2006).

2. 清水敏美, “有機ナノチューブ形成における自己組織化現象”, *繊維学会誌*, **62**, 114–118 (2006).
3. 浅川真澄, “有機ナノチューブの大量合成法の開発”, *産総研 TODAY*, **6**, 20–23 (2006).
4. 清水敏美, “オーガニックナノチューブの合成とナノバイオ応用”, *産総研 TODAY*, **10**, 5–5 (2006).
5. 小木曾真樹, “新しいナノ材料: 有機ナノチューブの大量製造法の開発”, *産総研 TODAY*, **6**, 10–10 (2006).
6. 浅川真澄, “白いナノチューブの量産化に成功: オーガニックナノチューブ AIST 事業化へ向けた取り組み”, *つくば技術ホットニュース ほかほか*, **44**, 1–3 (2007).
7. 清水敏美, “有機ナノチューブの大量合成: オーガニックナノチューブ AIST の開発”, *Polyfile (ポリファイル)*, **44**, 33–35 (2007).
8. 清水敏美, “分子の組織化でつくる有機ナノチューブ「オーガニックナノチューブ AIST[®]」”, *WEB Journal*, **83**, 2–6 (2007).
9. Masumi Asakawa, “Massive Synthesis of Organic Nanotubes”, *AIST TODAY, International Edition*, **23**, 29 (2007).
10. 増田光俊, “内外の表面の異なる脂質ナノチューブとそのホスト・ゲスト科学”, *生命化学研究レター*, **24**, 10–16 (2007).
11. 浅川真澄, “白い有機ナノチューブの大量合成法—開発と事業化への取り組み—”, *工業調査会*, **49**, 6–9 (2007).
12. 浅川真澄, “有機ナノチューブの短時間・大量合成法—10nm 以上の機能性物質を包接できるオーガニックナノチューブ AIST[®]—”, *工業材料*, **55**, 72–75 (2007).
13. 浅川真澄, “4色に発光する有機ナノチューブ”, *化学*, **62**, 73 (2007).
14. 浅川真澄, “オーガニックナノチューブ AIST[®]開発における本格研究 社会で使っていける材料開発を目指して”, *産総研 TODAY*, **7**, 16–17 (2007).
15. 浅川真澄, 清水敏美, “安くて安全・高機能な有機ナノチューブ”, *未来材料*, **7**, 38–43 (2007).
16. 浅川真澄, “白いナノチューブの実用化へ向けた動き—オーガニックナノチューブ AIST[®]の安全性評価—”, *医福研ニュース*, **189**, 4–5 (2007).
17. 清水敏美, “オーガニックナノチャンネルの創製と応用”, *化学とマイクロ・ナノシステム*, **6**, 3–8 (2007).
18. 清水敏美, “孤立した有機ナノチューブ形成のための分子構造要素と組織化”, *有機合成化学協会誌*, **66**, 229–238 (2008).
19. Masaki Kogiso, Yong Zhou, Masaru Aoyagi, Masumi Asakawa, Toshimi Shimizu, “Metal-Complexed Organic Nanotubes and Their Application”, *高分子*, **57**, 599 (2008).
20. 浅川真澄, “有機ナノチューブの実用化へ向けた安全性評価”, *JITA ニュースレター*, **18**, 2 (2008).
21. 浅川真澄, “光る有機ナノチューブの作製”, *光アライアンス*, **19**, 44–47 (2008).
22. 小木曾真樹, 浅川真澄, “金属配位型有機ナノチューブの合成と機能化”, *化学工業*, **59**, 11, 812, (2008).
23. Koji Abe, Hiroyuki Minamikawa, “Mixed Monolayer of Dipalmitoylphosphatidylcholine and Stage-Specific Embryonic Antigen-1 (SSEA-1)”, *Colloids and Surfaces A-Physico Chemical and Engineering Aspects*, **323**, 139–143 (2009).
24. 小木曾真樹, 青柳 将, 浅川真澄, 清水敏美, “金属錯体タイプ有機ナノチューブの大量製造法を開発”, *産総研 TODAY*, **9**, 16–16 (2009).
25. 小木曾真樹, 浅川真澄, “金属配位型有機ナノチューブの合成と機能化”, *化学装置*, **51**, 7–9 (2009).
26. 清水敏美, “イノベーションへの挑戦のためのウォーターナノテクノロジー”, *高分子*, **58**, 9, 649–649 (2009).

著書 19件

1. 増田光俊, “脂質ナノチューブのサイズ制御と内・外表面の非対称化”, *環状・筒状超分子新素材の応用技術*, シーエムシー出版, pp. 138-149 (2006).
2. 浅川真澄, “分子素子・分子モーター”, *環状・筒状超分子新素材の応用技術*, シーエムシー出版, pp. 67-75 (2006).
3. 清水敏美, “有機ナノチューブ”, *環状・筒状超分子新素材の応用技術*, シーエムシー出版, pp. 43-64 (2006).
4. 清水敏美, “チューブ型ナノ集積構造体”, *機能物質の集積膜と応用展開*, シーエムシー出版, pp. 21-32 (2006).
5. 清水敏美, “脂質ナノチューブ”, *自己組織化ナノマテリアル*, フロンティア出版 pp. 105-110 (2007).
6. 清水敏美, “超分子材料へのアプローチ, 分子認識と超分子(早下隆士・築部浩編著)”, *三共出版*, pp.194-211 (2007).
7. 浅川真澄, “科学技術未来戦略ワークショップ報告書「階層的自己組織化のバイオナノテク」”, *独立行政法人科学技術振興機構*, pp.21-23 (2007).
8. 清水敏美, “有機・高分子ナノチューブ”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.3-10 (2008).
9. 亀田直弘, 増田光俊, “非対称型内外表面をもつ脂質ナノチューブと包接機能”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.33-39 (2008).
10. 小木曾真樹, “金属配位型脂質ナノチューブの合成と応用”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.40-45 (2008).
11. 浅川真澄, “脂質ナノチューブの大量製造と技術展開”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.46-53 (2008).
12. 清水敏美, 周 勇, “脂質ナノチューブを利用したハイブリッドナノチューブの調製”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.61-68 (2008).
13. 南川博之, “脂質ナノチューブの形成理論”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.275-283 (2008).
14. 新井史人, 遠藤稔明, 野川晃佑, 福田敏男, 清水敏美, 神谷昌子, “脂質ナノチューブの三次元マニピュレーション”, *有機・無機・金属ナノチューブ-非カーボンナノチューブ系の最新技術と応用展開*, フロンティア出版, pp.291-296 (2008).
15. Toshimi Shimizu, “Self-Assembled Nanomaterials I: Preface” in *Self-Assembled Nanomaterials II: Nanofibers*, Springer, pp. 1-2 (2008).
16. Toshimi Shimizu, “Self-Assembled Nanomaterials II: Preface” in *Self-Assembled Nanomaterials II: Nanofibers*, Springer, pp. 1-2 (2008).
17. Masakatu Hato, Hiroyuki Minamikawa, Tadasu Kato, “Sugar-Based Surfactants with Isoprenoid-Type Hydrophobic Chains: Physicochemical and Biophysical Aspects”, *in Sugar-Based Surfactants: Fundamentals and Applications*, **143**, pp. 361-411 (2008).
18. 小木曾真樹, “金属配位型ペプチド脂質ナノチューブ”, *超分子サイエンス&テクノロジー ~基礎からイノベーションまで~, エヌ・ティー・エス出版*, pp. 323-327 (2009).
19. 亀田直弘, 清水敏美, “有機ナノチューブのメソスケール系ホスト・ゲスト科学”, *超分子サイエンス&テクノロジー ~基礎からイノベーションまで~, エヌ・ティー・エス出版*, pp. 328-335 (2009).

(2) 口頭発表

①学会発表(招待・依頼講演のみ)

国内学会 84件

1. 青柳将, “ボトムアップ手法によるナノサイズ分子認識素子の創製とセンサ膜への応用”, 第20回茨城地区「若手の会」交流会, 2005年11月1日(依頼講演)
2. 二又政之, “局所プラズモンを利用した単一分子ラマン観察”, 第2回エクストリーム・ホトニクス研究会, 2005年11月7日(招待講演)
3. 清水敏美, “組織化技術に基づく有機ナノチューブ材料の開発とその機能”, 第12回界面シンポジウム「超分子材料 -実用化に向けた新しい展開-」, 2005年11月24日(招待講演)
4. 増田光俊, “脂質ナノチューブ:精密制御とナノテクへの展開”, 第33回茨城地区活動講演会, 2005年11月25日(招待講演)
5. 清水敏美, “分子集積化による中空ナノファイバー構造の形成と特性評価”, 材料機能ドライブプロセス部会

第 66 例会, 2005 年 12 月 22 日(招待講演)

6. 由井宏治、Radostin Danev、永山國昭、神谷昌子、小木曾真樹、清水敏美、“位相差電子顕微鏡による脂質ナノチューブの形成過程の観察”, 日本顕微鏡学会関西支部特別講演会、2006 年 1 月 27 日(依頼講演)
7. 青柳 将、“ナノサイズ分子認識素子のポトムアップ構築とセンサ膜への応用”, 第 5 回界面ナノアーキテクトニクスワークショップ, 2006 年 3 月 9 日(依頼講演)
8. 浅川真澄、“サレン金属錯体の形成を伴うロタキサンの機能化”, 第 5 回界面ナノアーキテクトニクスワークショップ, 2006 年 3 月 9 日(依頼講演)
9. 清水敏美、“ポトムアップでつくる有機ナノチューブの機能と応用”, 第 15 回インテリジェント材料・システムシンポジウム, 2006 年 3 月 15 日(招待講演)
10. 青柳 将、清水敏美、“ポトムアップ手法による箱型分子認識素子の形成および 2 次元配列化とセンサ膜への応用”, 電子情報通信学会 2006 年総合大会, 2006 年 3 月 26 日(依頼講演)
11. 清水敏美、“オーガニックナノチューブと自己組織化”, 超精密製造・加工分科会, 2006 年 5 月 9 日(依頼講演)
12. 清水敏美、“超分子ナノチューブを用いたメソスケール系ホスト・ゲスト科学”, 第 55 回高分子学会年次大会, 2006 年 5 月 25 日(招待講演)
13. 清水敏美、“分子集積化によるナノチューブ構造の合成と機能”, 東京大学大学院セミナー, 2006 年 6 月 22 日(招待講演)
14. 清水敏美、“オーガニックナノチューブの製造方法と期待される応用分野”, 新技術説明会, 2006 年 9 月 27 日(招待講演)
15. 清水敏美、“ナノチューブ形成のための分子設計戦略とその自己組織化”, 有機合成夏期セミナー, 2006 年 9 月 29 日(招待講演)
16. 清水敏美、“分子集積化による有機ナノチューブの合成とその応用展開”, シグナル分子研究ラボセミナー, 2006 年 10 月 6 日(招待講演)
17. 浅川真澄、“有機ナノチューブの大量合成”, 第 8 回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム, 2006 年 11 月 7 日(依頼講演)
18. 清水敏美、“分子の組織化でつくる中空ナノファイバー”, 第 45 回機能紙研究会研究発表・講演会, 2006 年 11 月 9 日(招待講演)
19. 清水敏美、“分子組織化による中空ナノファイバー”, 第 8 回世紀を拓くナノファイバーテクノロジー講演会, 2006 年 11 月 19 日(招待講演)
20. 浅川真澄、“超分子システムの基板上への固定化とその応用”, 有機・高分子物質特別講第三(大学院), 2006 年 11 月 28 日(依頼講演)
21. 浅川真澄、“オーガニックナノチューブ、その事業化へ向けた取り組み”, 有機・高分子物質特別講第三(大学院), 2006 年 11 月 28 日(依頼講演)
22. 浅川真澄、“オーガニックナノチューブ AIST ー大量合成法の開発と事業化への展望ー”, 第 5 回技術交流会, 2006 年 12 月 1 日(依頼講演)
23. 清水敏美、“分子組織化による中空ナノファイバー”, 第 8 回世紀を拓くナノファイバーテクノロジー講演会, 2006 年 12 月 19 日(招待講演)
24. 清水敏美、“分子集積化によるオーガニックナノチューブ AIST®の合成とその応用展開”, ヒューマンストレスシグナル研究センターセミナー, 2006 年 12 月 25 日(招待講演)
25. 清水敏美、“オーガニックナノチューブ ー分子集積化と今後の展望ー”, 筑波大学学際物質科学研究センター, 2006 年 12 月 27 日(招待講演)
26. 清水敏美、“オーガニックナノチューブの特性と展望”, 応用電子物性分科会研究例会, 2007 年 1 月 24 日(招待講演)
27. 清水敏美、“有機ナノチューブを用いるホスト・ゲスト科学とナノフルイデイクス”, 第 6 回 SORST ジョイントシンポジウム, 2007 年 1 月 29 日(招待講演)
28. ニ又政之、“超高感度・超解像振動分光法の確立と固液界面への適用”, 「ナノ計測」検討会, 2007 年 1 月 13 日(招待講演)
29. 由井宏治、高野維斗也、小木曾真樹、清水敏美、“金属配位型脂質ナノチューブの形成過程と分子パッキングの計測”, 第 6 回 SORST ジョイントシンポジウム, 2007 年 1 月 29 日(招待講演)
30. 清水敏美、“一次元孤立微小空間構造の組織化と機能発現は今”, CREST ポストシンポジウム, 2007 年 3 月 13 日(招待講演)
31. 清水敏美、“オーガニックナノチューブへの分子集積化とナノバイオ応用”, 北海道大学電子科学研究所講演会, 2007 年 3 月 15 日(招待講演)
32. 清水敏美、“ナノチューブ状一次元構造体への分子組織化と機能開拓”, 日本化学会第 87 春季年会, 2007 年 3 月 26 日(招待講演)
33. 清水敏美、“分子組織化を利用したオーガニックナノチャンネルの創製と応用”, 第 15 回化学とマイクロ・ナ

- ノシステム研究会, 2007年5月25日(招待講演)
34. 二又政之, Liqiang Luo, “白金系電極表面の高感度振動分光”, 07-1 燃料電池材料研究会, 2007年6月7日(招待講演)
 35. 浅川真澄, “分子ナノチューブによる新機能創製と応用へ向けた階層的技術融合の課題”, 「階層的自己組織化のバイオナノテク」ワークショップ, 2007年6月22日(依頼講演)
 36. 清水敏美, “オーガニックナノチューブの特性と生体分子包接”, 第25回物性物理化学研究会, 2007年6月22日(招待講演)
 37. 浅川真澄, “オーガニックナノチューブ AIST[®]—研究シナリオ・必要な要素とその関係—”, 第7回本格研究ワークショップ, 2007年6月26日(依頼講演)
 38. 青柳将, “一次元中空構造体の自己集合とその応用”, 有機合成化学セミナー, 2007年6月30日(依頼講演)
 39. 清水敏美, “オーガニックナノチューブの特性と展望”, 第11回コロイド・界面技術者フォーラム, 2007年7月20日(招待講演)
 40. 清水敏美, “オーガニックナノチューブの合成とナノバイオ応用”, フォーラム「ナノチューブ材料研究の最前線」, 2007年8月3日(招待講演)
 41. 小木曾真樹, 周勇, 浅川真澄, 清水敏美, “オーガニックナノチューブの大量合成”, フォーラム「化学系ポスドクへの期待」, 2007年9月11日(依頼講演)
 42. 小木曾真樹, 周勇, 青柳将, 浅川真澄, 清水敏美, “ペプチド脂質ナノチューブ中への金属カチオンまたは金属ナノ粒子の位置制御ハイブリッド化”, 第56回高分子討論会, 2007年9月21日(依頼講演)
 43. 清水敏美, “超分子ナノチューブへの分子集積化とナノバイオ応用”, 繊維学会西部支部セミナー, 2007年9月25日(招待講演)
 44. 浅川真澄, “量産型オーガニックナノチューブの開発とその後の展開”, 第1回ナノテクノロジー・材料・製造分野研究交流会, 2007年9月25日(依頼講演)
 45. 清水敏美, “分子組織化によるオーガニックナノチューブ創製とそのナノバイオ応用”, 神奈川大学工学部講演会, 2007年10月17日(招待講演)
 46. 浅川真澄, “有機ナノチューブの可能性”, 第8回産総研特許技術移転交流会, 2007年10月26日(依頼講演)
 47. 清水敏美, “オーガニックナノチューブの合成とナノバイオ応用”, 第一回ソフトマテリアル・プロセス研究会, 2007年11月9日(招待講演)
 48. 清水敏美, “分子の自己組織化研究の現状: ナノチューブを例に”, 「時空間階層構造ソフトマテリアル技術開発」第6回研究会, 2007年11月13日(招待講演)
 49. 小木曾真樹, 浅川真澄, 清水敏美, “ペプチド脂質と金属イオンから形成される有機ナノチューブ及びその製造方法”, JST シーズ新技術説明会, 2007年11月21日(依頼講演)
 50. 亀田直弘, “ナノバイオ応用に向けた機能性オーガニックナノチューブの創製”, 第9回リング・チューブ超分子研究会シンポジウム, 2007年12月10日(依頼講演)
 51. 三宅晃司, 佐宗めぐみ, 池田太一, 堀ゆかり, 浅川真澄, 清水敏美, “分子テンプレート: 分子機械素子の固体表面への固定化と機能制御”, 第7回界面ナノアーキテクトニクスワークショップ, 2007年12月13日(依頼講演)
 52. 清水敏美, “有機ナノチューブによる超極微量噴出技術の可能性”, 第168回電子ジャーナルシンポジウム「インクジェット技術とその応用」, 2007年12月19日(招待講演)
 53. 浅川真澄, “有機ナノチューブの大量合成と利用”, 平成19年度バイオマス研究フロンティアセミナー in 広島, 2008年1月21日(依頼講演)
 54. 清水敏美, “超分子ナノチューブの合成とナノバイオ応用: アトリトルケミストリに向けて”, 07-2 超分子研究会, 2008年1月24日(招待講演)
 55. 浅川真澄, “有機ナノチューブの実用化へ向けた展開”, 関西フロンティアプロジェクト Neo Cluster 「JAXA・産総研シーズフォーラム in あまがさき」, 2008年2月4日(依頼講演)
 56. 清水敏美, “オーガニックナノチューブの合成とナノバイオ機能”, 第6回高分子ナノテクノロジー研究会講座, 2008年2月14日(招待講演)
 57. 浅川真澄, “オーガニックナノチューブ AIST[®]”, nano tech 2008, 2008年2月14日
 58. 浅川真澄, “特許出願に関する個別事例”, 第4回 Research&Innovation (R&I) スキルアップセミナー「特許」, 2008年2月16日(依頼講演)
 59. 浅川真澄, “有機ナノチューブ”, 第3回 NEC-産総研技術交流会, 2008年4月30日(依頼講演)
 60. 清水敏美, “有機ナノチューブのナノバイオ機能”, 第47回日本生体医工学会ナノメディスン分科会, 2008年5月8日(招待講演)
 61. 浅川真澄, “有機ナノチューブの合成と機能化”, 08-1 超分子研究会 バイオ超分子最前線 = 機能材料創製の新戦略 =, 2008年5月16日(依頼講演)
 62. 小木曾真樹, Yong Zhou, 青柳 将, 浅川真澄, 清水敏美, “ペプチド脂質が形成する有機ナノチューブと

その有機・無機ハイブリッド化”, 第 57 回高分子学会年次大会, 2008 年 5 月 28 日(招待講演)

63. 浅川真澄, “有機ナノチューブの合成と機能化”, 平成 20 年度 郡山計量管理協会講演会, 2008 年 5 月 30 日(依頼講演)
64. 増田光俊, 亀田直弘, “有機ナノチューブの構築とそのバイオ応用にむけたナノチューブホストゲスト科学 ～第 1 章、その意義、背景とナノチューブ構築～”, 化学科談話会・物質科学科談話会、2008 年 9 月 26 日(依頼講演)
65. 亀田直弘, 増田光俊, “有機ナノチューブの構築とそのバイオ応用にむけたナノチューブホストゲスト科学 ～第 2 章、応用に向けたバイオ分子の包接とその特性～”, 化学科談話会・物質科学科談話会、2008 年 9 月 26 日(依頼講演)
66. 清水敏美, “有機ナノチューブの鋳型利用による一次元ナノ構造体形成”, 化学工学会第 40 秋季大会, 2008 年 9 月 26 日(招待講演)
67. 浅川真澄, “量産型有機ナノチューブの開発と実用化への展開”, 第 1 回信州大学一産総研ナノチューブフォーラム, 2008 年 10 月 3 日(依頼講演)
68. 清水敏美, “有機ナノチューブのナノバイオ応用”, 第 1 回信州大学一産総研ナノチューブフォーラム, 2008 年 10 月 3 日(依頼講演)
69. 清水敏美, “ナノテクノロジー・材料・製造分野の研究戦略”, 産総研オープンラボ技術講演会「ミニマルマニユファクチャリングによる技術革新」, 2008 年 10 月 21 日(依頼講演)
70. 浅川真澄, “有機ナノチューブの現状と可能性”, オルガテクノ 2008「革新的有機材料」技術展望セミナー、2008 年 10 月 28 日(依頼講演)
71. 浅川真澄, 北本大, 仲山賢一, 藤原正浩, 丸山 進, 森田直樹, “食品ナノテクノロジー分科会の狙いと今後の活動予定”, 第 2 回産総研ナノテクテクノロジー・材料・製造分野研究交流会, 2008 年 11 月 4 日(依頼講演)
72. 清水敏美, “ナノテクノロジー・材料・製造分野の研究戦略”, 第 2 回産総研ナノテクノロジー・材料・製造分野研究交流会, 2008 年 11 月 4 日(依頼講演)
73. 清水敏美, “有機ナノチューブとボトムアップナノテクノロジー”, かわさき サイエンス&テクノロジーフォーラム 2008, 2008 年 11 月 12 日(招待講演)
74. 浅川真澄, “有機ナノチューブの実用化へ向けた研究開発”, 平成 20 年度 第 3 回業際型石油天然ガス開発技術動向研究会, 2008 年 11 月 13 日(依頼講演)
75. 浅川真澄, “有機ナノチューブの開発と実用化へ向けた展開”, 新化学発展協会ライフサイエンス技術部会講演会, 2008 年 11 月 20 日(依頼講演)
76. 清水敏美, 有機ナノチューブの過去・現在・未来, 関東高分子若手研究会, 2009 年 11 月 21 日(招待講演)
77. 浅川真澄, 有機ナノチューブとその周辺”, つくばサイエンスアカデミー第 1 回賛助会員交流会 2008 年 12 月 26 日(依頼講演)
78. 清水敏美, “有機ナノチューブ –新材料の夢を語る–”, 京大東京工化会 2008 年度第 4 回例会, 2009 年 1 月 23 日(招待講演)
79. 清水敏美, “分子組織化を利用した有機ナノチューブ材料の創製”, 平成 21 年度繊維学会年次大会, 2009 年 6 月 12 日(招待講演)
80. Toshimi Shimizu, “Self-Assembled Organic Nanotubes: Architectures and Functions”, Engineering NeoBiomimetics International Symposium, 2009 年 10 月 1 日, (招待講演)
81. 増田光俊, “集中講義 2, 脂質分子の自己集合による有機ナノチューブの構築とそのナノバイオへの応用”, 大学院特別講義(集中講義), 2009 年 10 月 9 日,(依頼講演)
82. 小木曾真樹, “金属錯体タイプ有機ナノチューブの大量製造と応用”, 第 32 回『ナノテク部会』研究会 2009 年 11 月 12 日,(招待講演)
83. 佐藤一彦, 浅川真澄, 有機ナノチューブの大量合成と実用化へ向けた展開, 創造機能化学第 116 委員会, 2010 年 1 月 18 日(依頼講演)
84. 清水敏美, 有機ナノチューブ空間化学, SORST シンポジウム(4)「ナノ空間材料」その特性と魅, 2010 年 1 月 29 日, (招待講演)

国際学会 36 件

1. Masumi Asakawa, “Toward the Development of Molecular Devices Based on Rotaxanes: Arrangement of Functional Molecules and Synthesis of Metallosalen Substituted Rotaxanes”, International Symposium on Molecular Electronics, 2005 年 12 月 5 日(招待講演)
2. Toshimi Shimizu, Bo Yang, Bo Yang, Shoko Kamiya, Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, “One-dimensional nanospace of glycolipid nanotubes for the confined organization of nanoparticles and proteins”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICHEM), 2005 年 12 月 15 日(招待講演)

3. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Selective Construction of Supramolecular Nanotube Host with Cationic Hollow Cylinder Structure", The 1st KBSI-NARC International Workshop on the Self-Assembled Nanotubes and Nanofibers, 2006年2月6日(依頼講演)
4. Qingmin Ji, Rika Iwaura, Masaki Kogiso, Jong Hwa Jung, Toshimi Shimizu, "Fabrication of Silica Nanotubes Using a Lipid Nanotube as a Template", The 1st KBSI-NARC International Workshop on the Self-Assembled Nanotubes and Nanofibers, 2006年2月6日(依頼講演)
5. Toshimi Shimizu, "Self-Assembled Lipid Nanotubes Toward Meso-Scale Host-Guest Science", The 1st KBSI-NARC International Workshop on the Self-Assembled Nanotubes and Nanofibers, 2006年2月6日(招待講演)
6. Hiroyuki Minamikawa, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Molecular Design and Self-Assemblage of Cardanyl Glucoside Derivatives", The 1st KBSI-NARC International Workshop on the Self-Assembled Nanotubes and Nanofibers, 2006年2月6日(依頼講演)
7. Masaki Kogiso, Toshimi Shimizu, "Self-Template Synthesis of Metal Oxide Nanotubes from Metal-Complexed Lipid Nanotubes", 二国間超分子ナノチューブ, ナノファイバー会議, 2006年2月6日(依頼講演)
8. Toshimi Shimizu, "Self-Assembled Lipid Nanotubes Toward Meso-Scale Host-Guest Science", Pohang Technical University, 2006年2月7日(招待講演)
9. Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Lipid nanotubes: diameter and surface control and applications", 第4回ナノテクノロジー総合シンポジウム(Japan Nano 2006), 2006年2月20日(依頼講演)
10. Qinqin Ji, Rika Iwaura, Masaki Kogiso, Jong Hwa Jung, Toshimi Shimizu, "Fabrication of Inorganic Tubular Structures Using Lipid Nanotube as a Template in Aqueous Solution", Materials Research Society Spring Meeting (MRS 2006), 2006年4月18日(依頼講演)
11. Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Self-assembled lipid nanotube: Inner diameter and surface control by using wedge-shaped bipolar amphiphiles", 2006 MRS spring meeting, 2006年4月19日(依頼講演)
12. Toshimi Shimizu, "Supramolecular Nanotube Hosts for Encapsulation of 10-nm-Scale Objects", 2006 Materials Research Society (MRS) Spring Meeting, 2006年4月19日(招待講演)
13. Toshimi Shimizu, "Supramolecular Nanotube Hosts for Encapsulation of Biomacromolecules", 4th Japan-Sweden Workshop on Nanobiototechnology, 2006年11月14日(招待講演)
14. Toshimi Shimizu, Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, "Self-Assembled Lipid Nanotubes as Nano-containers and Nano-channels for Biomacromolecules", 2006 Materials Research Society (MRS) Fall Meeting, 2006年11月29日(依頼講演)
15. Mitsutoshi Masuda, "Lipid Nanotube Hosts for Biomolecules", The 6th Nanoarchitectonics Workshop (ODNN 2007), 2007年3月1日(招待講演)
16. Masumi Asakawa, "Organic Nanotube AIST, The Young (-ish!) Giants of Chemistry", 2007年6月8日(依頼講演)
17. Masayuki Futamata, Yoshihiro Maruyama, "The role of halide ions in single molecule SERS", International Workshop on Advanced Technology and Science Photonics and Nano-materials, 2007年8月2日(招待講演)
18. Yong Zhou, Toshimi Shimizu, "Lipid Nanotubes as Scaffolds for Controlled Arrangement of Semiconductor Nanodots", 6th International Conference on Materials Processing for Properties and Performance (MP3-2007), 2007年9月14日(招待講演)
19. Masayuki Futamata, Yoshihiro Maruyama, "The role of halide ions in single molecule SERS", CSI-XXXV, 2007年9月24日(招待講演)
20. Masayuki Futamata, "Single molecule sensitivity in SERS, Special Seminar, 2007年9月28日(招待講演)
21. Toshimi Shimizu, "Functional Organic Nanotubes as Nano-Channels for Biomacromolecules", 9th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies (PAT 2007), 2007年10月24日(招待講演)
22. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Organic Nanochannel Shaped by a Hollow Cylinder of Lipid Nanotubes", 9th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies (PAT 2007), 2007年10月25日(依頼講演)
23. Toshimi Shimizu, "Attoliter Chemistry in Supramolecular Nanotubes, India-Japan Cooperative Science Programme, 2008年1月21日(招待講演)
24. Masayuki Futamata, Yoshihiro Maruyama, "On the role of halide ions on SERS activation of R6G adsorbed on Ag nanoparticles", MRS2008 Meeting, 2008年3月27日(招待講演)
25. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Functionalized Organic Nanotubes as Nano-containers and -channels for Biomacromolecules", The forth International Nanotechnology Conference on Communication and Cooperation (Tokyo), 2008年4月14日(依頼講演)
26. Toshimi Shimizu, "AIST Nanotechnology: Get Maximum Output with Minimal Input",

Germany-Japan Research Collaboration Workshop for Sustainability (Germany), 2008年4月22日 (招待講演)

27. Toshimi Shimizu, "Attolier Chemistry in Supramolecular Nanotubes", Max-Planck Institute Seminar (Germany), 2008年4月24日 (招待講演)
28. Naohiro Kameta, Mitsutoshi Masuda, Toshimi Shimizu, "Supramolecular Nanotube Hosts for Encapsulation", Transportation, and Release of Biomacromolecules, MACRO2008 (Taiwan), 2008年7月1日 (依頼講演)
29. Masumi Asakawa, "Development of Self-Assembled Organic Nanotubes from Basic Research to Industrial Applications", Yamada Conference 2008 (Hyogo), 2008年9月2日 (依頼講演)
30. Masumi Asakawa, "Development of Massive Synthesis of Self-Assembled Organic Nanotubes Mass-Production and Safety Assessment Paving the Way for Industrial Applications", International Symposium on Frontiers of Functional Materials, 2009年1月7日 (依頼講演)
31. Mitsutoshi Masuda, "Lipid Nanotubes for Nano-Bio Applications: Bottom-Up Preparation and Their Properties", The NRI-NINT 3rd Joint Scientific Workshop (Tsukuba), 2009年2月16日 (依頼講演)
32. Toshimi Shimizu, "Green Nanotube Production", International Symposium on Green Technology (Korea), 2009年3月16日 (招待講演)
33. Mitsutoshi Masuda, "Bionanotubes created via molecular self-assembly", NTNU Materials Research, 2009年4月2日 (依頼講演)
34. Koji Miyake, Miki Nakano, Yukari Hori, Taichi Ikeda, Masumi Asakawa, Toshimi Shimizu, "Frictional Properties of Physisorbed Layers of Self-Organized Phthalocyanine Derivatives", 13th IACIS International Conference on Surface and Colloid Science and the 83rd ACS Colloid & Surface Science Symposium, 2009年6月19日 (依頼講演)
35. Mitsutoshi Masuda, "Lipid nanotubes for nano-bio applications: bottom-up preparation and their properties", Langmuir Workshop, 2009年9月14日 (依頼講演)
36. Masumi Asakawa, "Development of Self-Assembled Organic Nanotubes", The 6th Korea-Japan Symposium on Carbon Nanotube, 2009年10月25日 (依頼講演)

②その他の口頭発表 (国内 90件、 海外 13件)

③ポスター発表 (国内 129件、 海外 98件)

(3) 特許出願

	件数
国内出願	25
海外出願	12
計	37

(4) その他特記事項

①新聞発表 30件

1. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、「有機ナノチューブの大量合成法を開発」、毎日新聞 平成18年7月21日
2. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、「量産新製法を産総研が開発 有機ナノチューブ」、日本経済新聞 平成18年7月21日
3. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、「産総研 有機ナノチューブ大量合成 医療分野など応用期待」、フジサンケイビジネスアイ新聞 平成18年7月21日

4. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
「有機ナノチューブ大量合成に成功 健食などへの応用期待」、
化学工業日報新聞 平成 18 年 7 月 21 日
5. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
「有機ナノチューブ 産総研が大量合成技術」、
日刊工業新聞 平成 18 年 7 月 21 日
6. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
「有機ナノチューブ 大量合成に成功」、
日経新聞 平成 18 年 7 月 21 日
7. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
有機ナノチューブ、
日経産業新聞, 2007 年 8 月 2 日
8. 清水敏美、
10000000000000000 分の 1 リットルー産総研「極小スポイト」開発ー、
毎日新聞, 2007 年 8 月 2 日
9. 清水敏美、
産総研 ナノピペットを開発ー内径 50 ナノメートル 有機ナノチューブ利用ー、
化学工業日報, 2007 年 8 月 2 日
10. 清水敏美、
内径 50 ナノメートルのピペットー名大・東北大・産総研 微量の溶液噴出可能ー、
フジサンケイ ビジネスアイ, 2007 年 8 月 2 日
11. 清水敏美、
名大・東北大・産総研 ナノピペットを作製ー1フェムトリットル以下の溶液噴出ー、
日刊工業新聞, 2007 年 8 月 21 日
12. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
産総研 光る有機ナノチューブー蛍光分子を混ぜるだけー、
日刊工業新聞, 2007 年 9 月 19 日
13. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
蛍光出すタイプ作製、
日経産業新聞, 2007 年 9 月 19 日
14. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
有機ナノチューブ 安価・簡易に発光ー産総研が開発 DDS 解析に応用ー、
化学工業日報, 2007 年 9 月 19 日
15. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
医療分野の活躍期待 産総研ー蛍光ナノチューブを開発ー、
常陽新聞, 2007 年 9 月 19 日
16. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
発光ナノチューブー産総研開発 抗がん剤投与時に効果期待ー、
毎日新聞, 2007 年 9 月 19 日
17. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
蛍光分子で発光4色ー生体内観察が容易 産総研が開発有機ナノチューブー、
フジサンケイ ビジネスアイ, 2007 年 9 月 19 日
18. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
光る有機ナノチューブーDDS 材料としての応用に可能性ー、
常陽新聞, 2007 年 9 月 24 日
19. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
光る有機ナノチューブー薬剤送達システムへの応用に弾みー、
東京新聞, 2007 年 9 月 24 日
20. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
DDS への応用研究に光明ー光る有機ナノチューブ作製 生体内観察が容易にー、
科学新聞, 2007 年 9 月 28 日
21. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
1mm の2万分の1の穴を持つピペットが開発された, 2007 年 10 月号, 8 頁,
子供の科学(株式会社誠文堂新光社), 2007 年 10 月 1 日
22. 界面ナノアーキテクトニクス WS,
常陽新聞, 2007 年 12 月 11 日
23. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
第 15 回 公的研究機関の技術移転案件による共同研究公募に着目しよう,
日経ベンチャーオンライン, 2008 年 1 月 10 日
24. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
有機材料ナノチューブ 共同研究、官民連携を模索、
日経産業新聞, 2008 年 2 月 14 日

25. 研究成果発表会,
常陽新聞, 2008年2月25日
26. 清水敏美、浅川真澄、小木曾真樹、高軸比ナノ構造組織化研究チーム、
「有機ナノチューブー実用化へ量産法を開発」、
常陽新聞, 2008年2月25日
27. 小木曾真樹、浅川真澄
「有機ナノチューブ大量製造 産総研 —金属イオンで機能追加—」、
日刊工業新聞 2008年10月27日
28. 小木曾真樹、浅川真澄
「金属錯体型有機ナノチューブ —世界発大量製造に成功—」、
化学工業日報 2008年10月27日
29. 小木曾真樹、浅川真澄
「産総研、生産量200倍」、
日経産業新聞 2008年10月29日
30. 小木曾真樹、浅川真澄
「金属錯体タイプ有機ナノチューブ —金属イオンを持つ多用途ナノ材料—」、
化学工業時報 2008年11月5日

②展示会などへの出展 11件

1. 南川博之、増田光俊、小木曾真樹、浅川真澄、青柳 将、清水敏美、「ミエリン像」を見て、動かそう、産業技術総合研究所一般公開, 2006年07月22日~2006年07月22日
2. 浅川真澄、小木曾真樹、清水敏美、オーガニックナノチューブ AIST, オルガテクノ 2006, 2006年07月25日~2006年07月27日
3. 浅川真澄、小木曾真樹、清水敏美、有機ナノチューブの大量合成 “オーガニックナノチューブ AIST, 2006産学官技術交流フェア, 2006年10月11日~2006年10月13日
4. 浅川真澄、小木曾真樹、清水敏美、オーガニックナノチューブ AIST, 国際粉体工業展 2006(POWTEX TOKYO 2006), 2006年11月07日~2006年11月10日
5. 浅川真澄、小木曾真樹、清水敏美、オーガニックナノチューブ AIST, TXテクノロジー・ショウケース イン ツクバ 2007, 2007年1月30日
6. 浅川真澄、有機ナノチューブの大量合成、産学連携フェア 2007, 2007年02月07日~2007年02月08日
7. 浅川真澄、小木曾真樹、森田智子、飯嶋鮎子、清水敏美、オーガニックナノチューブ AIST —産業応用に道を開く大量合成法の開発—, nano tech 2007 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議, 2007年02月21日~2007年02月23日
8. 浅川真澄、小木曾真樹, “Organic Nanotube AIST®” ハノーバー・メッセ 2007, 2007年4月16日~2007年4月20日
9. 小木曾真樹、浅川真澄、オーガニックナノチューブ AIST, 第6回産学官連携推進会議, 2007年6月16日~2007年6月17日
10. 浅川真澄、小木曾真樹、青柳 将、亀田直弘、飯嶋鮎子、森田智子、清水敏美、オーガニックナノチューブ AIST, オルガテクノ 2007 「有機テクノロジー展示会/国際会議」, 2007年07月18日~2007年07月20日
11. 浅川真澄、小木曾 真樹、清水敏美、バイオジャパン, 2007年9月19日~2007年9月21日

③受賞等 9件

1. 清水敏美、平成18年度日本化学会学術賞(第24回)平成19年3月26日
業績名「ナノチューブ状一次元構造体への分子組織化と機能開拓」
2. 亀田直弘、増田光俊、清水敏美
Material Research Society 2007 (MRS2007), Soft Matter ポスター賞
[Spontaneous Self-Assembly, Functionalization, and Meso-Scale Host-Guest Science of Organic Nanotubes]
2007年11月28日

3. 浅川真澄, 小木曾真樹, 亀田直弘, 清水敏美,
第 16 回ポリマー材料フォーラム優秀発表賞,
産総研の自己集合型有機ナノチューブ,
2007 年 11 月 30 日
4. 岩浦里愛, 吉川佳広, 亀山真由美, 清水敏美,
5th Singapore International Chemistry Conference (SICC-5) & 7th Asia-Pacific International Symposium
on Microscale Separation and Analysis (APCE 2007) ベストポスター賞,
AFM Observations of the Binary Self-Assembly from Nucleotide Bolaamphiphile and Oligonucleotides as
Templates,
2007 年 12 月 19 日
5. 浅川真澄, 青柳将, 小木曾真樹, 亀田直弘, 飯嶋鮎子, 森田智子, 清水敏美,
nano tech 大賞 2008 特別賞, オーガニックナノチューブ AIST®,
2008 年 2 月 15 日
6. 亀田直弘, 増田光俊, 清水敏美
The Fourth International Nanotechnology Conference on Communications and Cooperation (INC4),
ポスター賞
[Functionalized Organic Nanotubes as Nano-containers and -channels for Biomacromolecules]
2008 年 4 月 14 日
7. 河野大輔, 有水昇也, 由井宏治, 小木曾真樹, 清水敏美
The 1st FAPS Polymer Congress, FAPS Young Scientist Poster Award [Correlativity of Assembled
Morphologies with the Number of d-Electrons in Transition Metal-Complexed Lipid Self-Assemblies]
2009 年 10 月 22 日
8. 亀田直弘, 増田光俊, 南川博之, N. V. Goutev, J. A. Rim, J. H. Jung, 清水敏美,
国際誌 Advanced Materials, vol. 17, No. 22, インサイドカバー,
「Selective Construction of Supramolecular Nanotube Hosts with Cationic Inner Surfaces」,
2005 年 11 月 18 日
9. 亀田直弘, 南川博之, 染谷悠, 由井宏治, 増田光俊, 清水敏美,
国際誌 Chemistry-A European Journal, Very Important Paper (VIP),
「Confinement Effect of Organic Nanotubes Toward GFP Depending on the Inner Diameter Size」,
2010 年 2 月 4 日

9. 結び

大規模国家予算が投資された研究プロジェクトの代表的成果はその得た対価として社会、産業、国民に還元しなければならない。科学技術予算が国民の目線で評価される時代に突入した昨今の状況からすれば、戦略的創造研究推進事業の発展研究であれば尚更である。その意味で、以下に述べる現況から真の意味での発展研究を推進してきたと信ずる。

両親媒性分子の自発的組織化は通常水中で行われるが、我々が所有するナノチューブ形成用物質の中に、有機溶媒中で組織化してナノチューブ構造を与える化合物があることを見いだした。当然、当該溶媒中への溶解性が水中の場合と比較して1000倍以上増加するために、有機ナノチューブの大量製造へと研究は進展した。工場では10 kg生産も可能となっている。現在、3種類の化合物が“オーガニックナノチューブ AIST®”として商標が登録されている。5-(5)ですでに述べたように、農業、環境、医療、食品、分析などの用途分野において、吸着、分離、包接、徐放、特異的形態などの機能を武器に多種多様な用途展開が期待できる。これまでに、民間企業17社に対して試料提供契約(MTA)のもと有償サンプル提供を行った。しかも、(財)化学物質評価研究機構により評価された、これら大量製造ナノチューブの「化審法(化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律)」に対する安全性試験は、無制限に製造しても環境に全く影響がないという試験結果が報告された。さらに、ラットを用いた経口急性毒性試験、水中生物への影響を評価する生態毒性試験、変異原性を評価するための復帰突然変異試験を実施した結果、ナノ物質の安全性に関する基準を満足していることがわかった。

大量に供給が可能な有機ナノチューブの魅力は現在、産総研ナノチューブ応用研究センターが事務局を務める「有機ナノチューブ研究会」という大学や公的研究機関10機関以上が参加する組織を中心に、より大きな横断的研究課題へと進展しつつある。すなわち、大学、公的研究機関等のアカデミアへの無償サンプル提供を介して、「有機ナノチューブ研究会」では、有機ナノチューブ1本のナノ物性評価、局所ナノ部品としてのMEMS分野への応用、遺伝子治療などの医療分野への応用など広範な科学技術分野への活用を図り、研究会を介して話題提供や情報交換を行っている。共同研究と言えば、これまで大学の研究グループ間で、例えば、合成チームと評価チームといった相互関係で頻繁に行われてきた。しかし、これは、お互いに持ち得“ない”技術の相互補完であり、“ない”技術は実は、相手の機関内に導入される。このインバウンド型オープンイノベーションとは異なり、最近では個々が有する得意技術を外に出し、“ない”価値を複数の研究機関の連携協働で作上げる仕組み、アウトバウンド型イノベーションが注目を集めている。「有機ナノチューブ研究会」はまさに、このイノベーション戦略を先駆的に導入した仕組みであり、平成22年1月29日、30日と品川のkokyohホールで開催されたSORSTシンポジウム「ナノ空間材料の特性と魅力」ではそのロジおよびホスト役を分担し、多くの民間企業からの参加者を含め、のべ400人以上の参加者を集めた。種々のナノ材料が提供するナノ空間に対する興味と期待の現れと強く思う。

カーボンナノチューブが飯島澄男博士によって1991年に発見されたが、その応用、実用化は欧米の研究者がリードしているのが実状であろう。有機ナノチューブは分子から構成

され、その内部表面の化学的機能化は現実、我々の手で本格的に進められており、電荷を有する種々の生体高分子ゲストに対する選択的包接も可能となってきた。日本が応用研究で後塵を拝したカーボンナノチューブ研究の二の舞を演じないためにも、先に述べた「有機ナノチューブ研究会」を介した水平連携と共に、目的基礎研究、応用研究、開発研究、実用化研究の垂直連携を推進していく必要性を強く感じている。これにより、有機ナノチューブに関する多くの日本初の基本特許を擁護し、日本が世界に先駆けてリードできる産学官連携による有機ナノチューブ研究コンソーシアムの確立を目指していきたい。

分子組織化では世界のパイオニアと認められる国武豊喜教授（現、財団法人北九州産業学術推進機構理事長、元九州大学教授）が両親媒性分子から二分子膜球状小胞体（ベシクル）を合成した発見に端を発し、日本は分子集合体、超分子研究分野で多くの国際的研究者を輩出し、世界のフロンティア的研究成果をあげてきた。しかしながら、残念ながら社会や産業に与える大規模な波及効果（アウトカム）には至っていない。実際、リポソームなどに医薬や薬剤を包接したわずか数例の上市例のみであろう。日本が世界をリードするこのボトムアップ型ナノテクノロジーを産業へ応用する道筋は、この有機ナノチューブが先達する気合いで、今後も精力的に推進していきたいと考えている。

現在、ナノテクノロジーに関する世界の民間を含む年間総投資額は2007年が1.2兆円、2008年が1.35兆円（予測値）と増加傾向にある。特に近年は米国、欧州の政府投資、新興国参入、商業化の兆しがあり投資が急増している状況にある。一方、戦略的な技術政策や国際的施策の充実化あるいは、ナノ粒子等に代表できるナノテクノロジー産物の社会受容やリスク評価体制の強化がクローズアップされている。科学技術振興機構（JST）はこれまでの政府投資に対する総括と新たな次ステップへの戦略体制構築のためにも、国の技術ロードマップや産業技術政策を考慮しながら、種々のナノテクノロジー関連課題でいずれの課題を選択し、集中化していくかを確固たる戦略とガイドラインをもって臨むべきと考える。特に、基礎研究が応用研究、開発研究へと進化発展して行くケースの場合、単にどこか企業に技術移転するプロジェクトがあればそれで終了という単純なスキームだけではなく、日本の研究の強みを知り、それを大きなフレームワークの中で分野・技術として育成していく戦術と戦略も新たに必要と思われる。

最後に、恵まれた研究環境や研究予算を与えていただいた研究総括の中井武先生（早稲田大学理工学総合研究センター客員教授）やJSTの田村亘弘技術参事、元八重洲事務所の発展事務所の皆様、JSTの関連の皆様へ改めて厚く御礼を申しあげたい。また、実際の研究実施部隊であった共同研究者である産業技術総合研究所ナノチューブ応用研究センターの職員、科学技術振興機構の博士研究員および研究員一同、筑波大学連携大学院の学生諸君、早稲田大学先端科学・健康医療融合研究機構の山口佳則講師（現、大阪大学大学院工学研究科フォトニクス先端融合研究センター特任准教授）研究グループ、伊藤耕三教授を含む東京大学大学院新領域創成科学研究科の酒井康博助教研究グループ、東京理科大学理学部第一部化学科の由井宏治准教授研究グループ、その他関連の多くの学生諸君、さらには、種々の支援的業務に活躍した産総研ナノチューブ応用研究センターの金沢秀子秘書に心から御礼を申し上げたい。

