

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： プログラム自己組織化による人工生体情報材料創製
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)

研究代表者

川合知二(大阪大学産業科学研究所 所長・教授)

主たる共同研究者

本津茂樹(近畿大学生物理工学部 教授) 平成15年4月から参加

3. 研究内容及び成果

### 3 - 1 研究課題全体

本研究は、プログラム自己組織化の原理の解明・確立と、その原理にのっとった人工的な生体情報材料の創製を目指し、(1)バイオ分子デバイス、(2)生体情報ナノデバイス、(3)多次元自己組織化ナノデバイス、(4)プローブ顕微鏡による分子認識、計測技術に関する研究を進めた。また、平成16年度から、対象系を広げ、(5)多次元自己組織化五感センサ・メモリの開発を加えた。

平成17年度からはこれらのテーマを統合し、(1)バイオ分子デバイス、(2)生体情報ナノデバイス、(3)多次元自己組織化センサ・メモリ、(4)プローブ顕微鏡による分子認識、計測技術について研究を進めた。

バイオ分子デバイスでは、DNAの電気伝導への寄与が極めて小さいことを明かした。そこで、DNAを構造形成のテンプレートとして用い、伝導パスには他の分子を用いるデバイスの作製の研究を進めた。その結果、塩基の分子認識能力を利用した分子包摂型DNAの形成、DNAの外側にあるリン酸アニオンヘカチオン性分子を付加することによる分子アレイの形成、DNA - 金微粒子 架橋分子の複合構造体の形成に成功した。特に、DNA - 金微粒子 架橋分子の複合体は、反応過程で材料を添加する時間を制御することでのみ形成が可能であり、シーケンシャル自己組織化を体現したものである。また、これらの構造体をデバイスとして利用するために、電極作製技術を研究し、傾斜蒸着法を用いたナノギャップ電極とナノトランスファープリンティングによる電極作製にも成功した。

生体情報ナノデバイスでは、ペプチド核酸分子(PNA)と電界効果トランジスタ(IS - FET)を組み合わせたデバイスを作製し、DNAとのハイブリダイゼーション反応の検出に成功した。また、レーザーアブレーション法によるハイドロキシアパタイト結晶の薄膜化に成功し、これを用いた化学センサ(湿度センサ、酵素センサ)の作製、細胞培養の足場の作製にも成功した。さらに、ナノウエル電極の開発を進め、トップダウン手法(インプリント)とボトムアップ手法(自己組織化)を融合して、PVAヒドロゲルナノウエル中に脂質ベシクル、脂質二重膜、タンパク質などを選択的に配置することが可能となった。

多次元自己組織化五感センサ・メモリでは、赤外線センサ、ストレスセンサ、嗅覚センサ、味覚センサの開発に成功した。特に本研究で開発した金属酸化物からなる赤外線センサは、室温において金属 絶縁体転移に伴う急峻な(温度に対する)電気抵抗変化を示し、非常に高感度なボロメータ型センサ材料として有望である。この材料をAFMリソグラフィー技術で、30nm級のナノ加工にも成功した。また、センシングアルゴリズムの研究を平行して行い、群衆の将棋倒し・群衆なだれを起こす危険な密集状態を事前に検知する可能性を示した。

プローブ顕微鏡による分子認識、計測技術では、点接触電流画像化原子間力顕微鏡法として自己組織化構造を破壊しない電流パス画像化手法(ナノテスター)を開発した。このナノテスターは分子科学研究所や北海道大学でも活用されている。また、1本の伸びたDNAを観察する方法として有機溶媒で被覆する方法を見いだした。

### 3 - 2 グループ毎

#### (1) 大阪大学グループ

このグループでは、プログラム自己組織化の原理の解明・確立と、その原理にのっとった人工的な生体情報材料の創製を目指し、(1)バイオ分子デバイス、(2)生体情報ナノデバイス、(3)多次元自己組織化センサ・メモリ、(4)プローブ顕微鏡による分子認識、計測技術を担当している。

バイオ分子デバイスでは、DNAの電気伝導への寄与が極めて小さいことを明かした。そこで、DNAを構造型のテンプレートとして用い、伝導パスには他の分子を用いるデバイスの作製の研究を進めた。その結果、塩基の分子認識能力を利用した分子包摂型DNAの形成、DNAの外側にあるリン酸アニオンヘカチオン性分子を付加することによる分子アレイの形成、DNA - 金微粒子 架橋分子の複合構造体の形成に成功した。特に、DNA - 金微粒子 架橋分子の複合体は、反応過程で材料を添加する時間を制御することでのみ形成が可能であり、シーケンシャル自己組織化を体現したものである。また、これらの構造体をデバイスとして利用するために、電極作製技術を研究し、傾斜蒸着法を用いたナノギャップ電極とナノトランスファープリンティングによる電極作製にも成功した。

生体情報ナノデバイスでは、ペプチド核酸分子(PNA)と電界効果トランジスタ(IS - FET)を組み合わせたデバイスを作製し、DNAとのハイブリダイゼーション反応の検出に成功した。また、レーザーアブレーション法によるハイドロキシアパタイト結晶の薄膜化に成功し、これを用いた化学センサ(湿度センサ、酵素センサ)の作製、細胞培養の足場の作製にも成功した。さらに、ナノエル電極の開発を進め、トップダウン手法(インプリント)とボトムアップ手法(自己組織化)を融合して、PVAヒドロゲルナノエル中に脂質ベシクル、脂質二重膜、タンパク質などを選択的に配置することが可能となった。

多次元自己組織化五感センサ・メモリでは、赤外線センサ、ストレスセンサ、嗅覚センサ、味覚センサの開発に成功した。特に本研究で開発した金属酸化物からなる赤外線センサは、室温において金属 絶縁体転移に伴う急峻な(温度に対する)電気抵抗変化を示し、非常に高感度なボロメータ型センサ材料として有望である。この材料をAFMリソグラフィー技術で、30nm級のナノ加工にも成功した。また、センシングアルゴリズムの研究を平行して行い、群衆の将棋倒し・群衆なだれを起こす危険な密集状態を事前に検知する可能性を示した。

プローブ顕微鏡による分子認識、計測技術では、点接触電流画像化原子間力顕微鏡法として自己組織化構造を破壊しない電流パス画像化手法(ナノテスター)を開発した。このナノテスターは分子科学研究所や北海道大学でも活用されている。また、1本の伸びたDNAを観察する方法として有機溶媒で被覆する方法を見いだした。

#### (2) 近畿大学グループ

このグループは、ハイドロキシアパタイトを用いた生体情報ナノデバイスの作製を担当している。

レーザーアブレーション法によるハイドロキシアパタイト結晶の薄膜化に成功し、これを用いた化学センサ(湿度センサ、酵素センサ)の作製、細胞培養の足場の作製に成功した。また、このハイドロキシアパタイトシートを電子リソグラフィー、プラズマエッチングを行い、サブナノメートルスケールで多様な形状の規則的パターンの作製にも成功した。

#### 4. 事後評価結果

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

論文 (原著)		口頭 (ポスター)		招待講演		その他 (著作など)	特許出願	
国際	国内	国際	国内	国際	国内	国際&国内	国際	国内
75	5	118	139	87	116	28	8	17

論文、口頭発表数はほぼ妥当である。基礎研究のため、特許出願数はやや少なめであるが、招待講演数(特に国際)が抜群に多い。

本格的なナノテクノロジーを実現するための数多くの要素技術を正攻法、地道に開拓しているのは評価できる。特に、DNAを自己組織化テンプレートとして用いて、シーケンシャル自己組織化方法でDNA-金微粒子架橋高分子複合体を形成し、時間、空間制御を具現化したこと、トップダウン/ボトムアップ融合で、高い生体分子親和性を持つナノウエル構造を構築したこと、五感センサメモリの研究で市販の赤外センサーより高感度なセンサーを得ていることは優れた成果といえる。

##### 4 - 2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本格的なナノテクノロジー実現の重要なステップであるプログラム自己組織化という代表者の独自概念の実証に向けて着実な進展が見られており、要素技術として、シーケンシャル自己組織化による時間、空間制御、トップダウン/ボトムアップ融合によるナノウエル構造の構築、高感度センサーの創製など、科学的・技術的インパクトが生まれている。

また、本研究の成果である高感度赤外センサーは独自に展開されて高感度赤外線カメラなどに、点接触電流画像化原子間力顕微鏡はすでに他の研究室で用いられており、実用化に期待が持てる。

##### 4 - 3. その他特記事項(受賞歴など)

###### (1) 主な受賞

2003年 紫綬褒章受章 川合知二 教授

2004年 日本応用磁気学会内山賞受賞 田中秀和 准教授、川合知二 教授

2005年 文部科学大臣表彰科学技術賞受賞 川合知二 教授

###### (2) 今後の展開

研究成果が評価され、平成 19 年度さきがけ「自己組織化配線法を用いた超高集積分子デバイスの創製」(研究代表者 谷口正輝)、平成 18 年度研究成果活用プラザ大阪実用化のための可能性試験「生体材料としての透明アパタイトシートの作製とその形状制御技術の確立」(研究代表者 本津茂樹)の研究に繋がった。