

浦岡行治

奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科 教授

生体超分子援用フロンティアプロセスによる高機能化ナノシステム

§1. 研究実施の概要

本研究は、生体超分子のみが持つ優れた機能、自己組織化機能、無機材料認識能力を活用し、それによってのみ可能となるナノシステムを提案するものである。ここでは、主にケージタンパクなどを用いて、電子デバイスだけでなく、MEMS、フォトニクス、バイオ、医療など様々な方面において、その機能が、“本物かどうか”を見極め、どこまで有効に機能するかを追及する。今年度は3年目として、当初の計画を前倒しに進めながら、目標を達成すべく研究を実施した。その結果、多くの興味深い結果を得ることができ、目標達成の手応えを感じた。電子デバイス応用については、タンパクのコアを積層したキャパシタの電気特性の取得を行い、また、シリコン多結晶薄膜の粒界制御を行いトランジスタ作製をおこなった。また、ナノドット 1 個を基本とする極微の抵抗変化型メモリの実現に向けてメモリ効果を確認した。生体超分子の無機材料表面への選択吸着メカニズム解明に関しては、両性酸化物基板や界面活性材が選択吸着現象に及ぼす影響を明らかにすると共に、単層以下の Ti 原子が分散した SiO₂ 表面でも選択吸着が発現することを見出した。さらに新規連携研究テーマとして、生体超分子援用プロセスと表面プラズモン応用デバイスとの融合技術に関する探索研究を開始し、その優位性実証に成功した。バイオセンサー応用に関しては合理的な結合ペプチドの多機能化や、高密度多価提示による材料表面からの極めて遅い解離の実現など、生体超分子のもつ潜在的な機能をさらに引き出す手法の確立に成功し、生体超分子援用の可能性を拡大した。MEMS 応用に向けてはMEMS プロセスとバイオプロセスの融合技術を確立することで、CNT 集積 MEMS 共振機デバイスを試作し、水素ガス分子の検出に成功した。また、膜応力制御 MEMS デバイスの開発においては、バイオプロセスによる MEMS 用シリコン薄膜中の引張応力の増大、および、結晶化領域の位置制御に成功した。さらに、新たなフォトニクス材料であるメタマテリアルを目指した研究では、チタン結合ペプチドを提示したタバコモザイクウイルスを用いて、均一なサイズの金ナノ粒子からなる3次元金ナノ構造の作製に成功し、光共振器の単色化に繋がる道筋を開いた。

§2. 研究実施体制

(1)「浦岡」グループ

①研究分担グループ長:浦岡行治(奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科、教授)

②研究項目

生体超分子を用いた電子デバイスの研究

- ・ 三次元フローティングゲートメモリの研究
- ・ ナノドットを用いたシリコン薄膜の低温結晶化
- ・ ナノドットを用いた抵抗変化型メモリ
- ・ プラズモン効果を目指したナノ構造制御

(2)「富田」グループ

①研究分担グループ長:富田知志(奈良先端科学技術大学院大学物質創成科学研究科、助教)

②研究項目

生体超分子の光学メタマテリアルへの応用

- ・ 変異型 TRAP タンパク質を用いたナノ構造の作製
- ・ ペプチド融合タバコモザイクウイルスを用いた金属ナノ構造の作製と構造制御
- ・ 変異型タバコモザイクウイルスコートタンパク質を用いた金属ナノ構造の作製

(3)「渡部」グループ

①研究分担グループ長:渡部平司(大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻、教授)

②研究項目

機能性基板/生体超分子界面反応メカニズムの解明とその制御技術の研究

- ・ チタン認識ペプチド修飾フェリチンの選択吸着機構解明
- ・ バイオナノプロセスによる表面プラズモン共鳴応用電子デバイスの開発

(4)「芝」グループ

①研究分担グループ長:芝清隆(財団法人癌研究会癌研究所蛋白創製研究部、部長)

②研究項目

生体超分子のバイオセンサーへの応用

- ・ 「生体超分子の光学メタマテリアルへの応用」との連携研究
- ・ フェリチンをベースとした新しいバイオセンサーの開発

(5)「磯野」グループ

①研究分担グループ長:磯野吉正(神戸大学大学院工学研究科、教授)

②研究項目

バイオ・MEMS 融合プロセスによる RF-MEMS 型水素ガスセンサの開発

- ・ フェリチン分子を触媒とした CVD 法による MWCNT の密度制御
- ・ CNT 実装 MEMS 共振器デバイスの開発とガスセンサ応用

(6)「熊谷」グループ

①研究分担グループ長:熊谷慎也(豊田工業大学大学院工学研究科、准教授)

②研究項目

生体超分子を利用した膜応力制御 MEMS デバイスの研究

- ・ フェリチンを利用した結晶化による MEMS 用シリコン薄膜中の残留応力の制御
- ・ フェリチンを利用した MEMS 用シリコン薄膜中の結晶化領域の位置制御
- ・ フェリチンを利用した結晶化 Si 薄膜を用いた MEMS デバイスの試作および動作特性評価

§3. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

目的: 本研究は、生体超分子のみが持つ優れた機能である、自己組織化能、特異的無機材料認識能力を活用し、それによって可能となるナノシステムを提案するものである。ここでは、主にタンパクやペプチドなどを用いて、電子デバイスだけでなく、MEMS、フォトニクス、バイオ、医療など様々な方面において応用し、その機能の本質を見極めることを目的とする。

1. 生体超分子を用いた電子デバイスの研究

1.1 BioLBL を用いた三次元メモリの作製(論文発表 1-2、口頭発表 1-1)

自己組織化材料を用いた電子デバイス応用として、フェリチンコアを電子ノードとした三次元フローティングゲートトランジスタの作製を試みている。これまで、生体超分子の自己組織化能を利用して、2次元高密度配列を実現してきた。本年度は、昨年に引き続き無機材料認識機能(bio-LBL 法)を活用して、3次元構造を作製し、電子デバイスへの応用を検討した。その結果、以下の3点を確認することができた。(1) Coを内包するフェリチンタンパクをシリコン酸化膜を介して3層積層し、Coナドットの3次元構造を作製した。(2) 3次元ナドットをシリコン酸化膜中に埋め込んだキャパシタを作製し、電子の充放電を確認した。積層数の増加に伴うメモリ幅の増加を確認した。(3) 3次元ナドットをシリコン酸化膜中に埋め込んだトランジスタを作製し、電気特性やメモリ特性の評価を行い、メモリ効果を確認した。

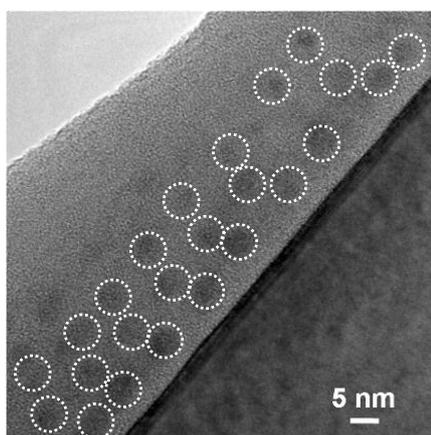


図 1.1 積層ナドット(Co)

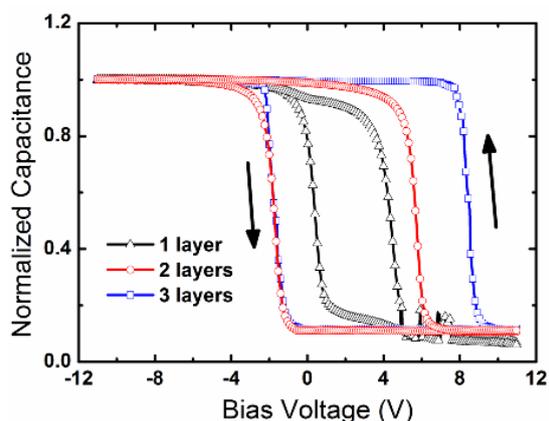


図1.2 積層ナドット(Co)を用いたメモリ特性

1.2 薄膜トランジスタを目指した Si 薄膜の低温結晶化(口頭発表 1-4)

Ni などの金属コアを内包したフェリチンタンパクを利用してシリコン薄膜の低温結晶化を目指している。本年は昨年引き続き、ナノドットを位置制御し、粒界の制御されたシリコン薄膜の形成を目指して、結晶化条件の最適化を試みた。非晶質のシリコン薄膜の上に、パターニングされた APTES 膜を形成し、この膜の上にニッケルを内包した生体超分子を吸着させた。オゾン処理によって、外側のタンパクを除去し、500 度程度の熱処理または 740 度の熱パルス照射した。その結果、以下の 3 点を確認した。(1) Ni ナノドットのパターニング手法の確立によって、図 1.3 に示すように位置の制御された結晶粒を確認した。(2) この基板を用いて薄膜トランジスタの試作を行い、図 1.4 に示すように良好な基本性能を確認した。(3) Ge 薄膜の 400°C 以下の低温結晶化を基板全面で確認した。

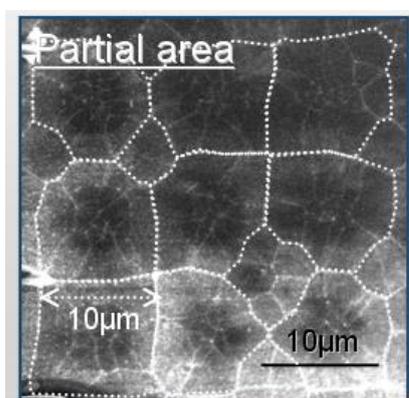


図1.3(a) 位置制御されたシリコン薄膜の結晶粒

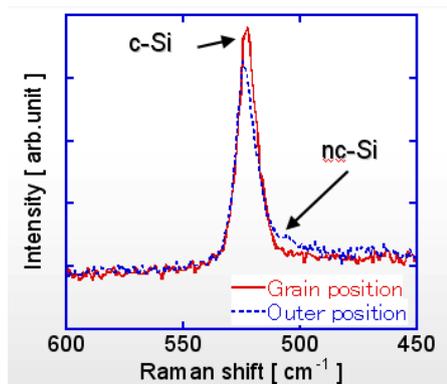


図1.3(b) タンパクによって結晶化されたSi薄膜のラマン特性

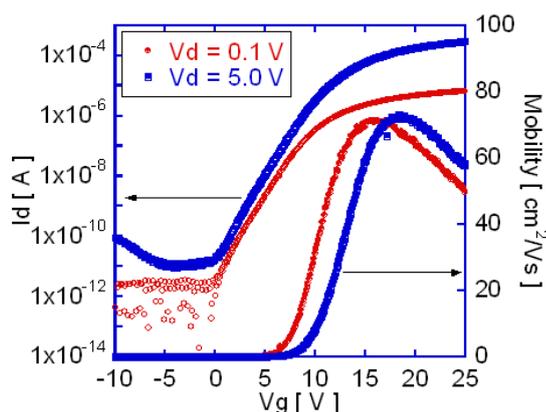
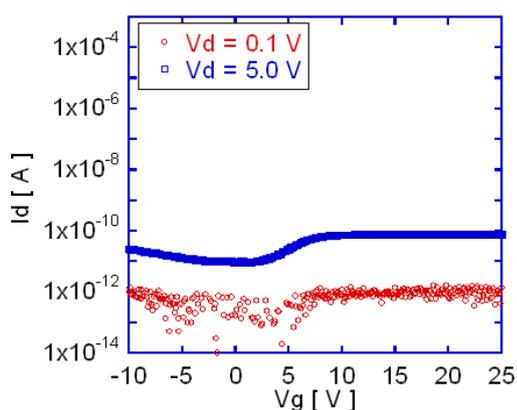


図1.4 試作した薄膜トランジスタの伝達特性(左)タンパクなし、(右)タンパク結晶化。

1.3 自己組織化ナノ構造の位置制御と抵抗変化型メモリへの応用 (論文発表 1-10、口頭発表 1-8)

昨年に引き続き、本年度も、金属酸化物ナノ粒子を内包するタンパクを用いて、抵抗変化型メモリへの応用を検討した。抵抗変化型メモリは、ニッケル酸化物など金属酸化物の両端に電圧を印加することで、膜中の酸素イオンの移動または、酸化・還元作用を利用して、抵抗の変化を制御するものであり、微細セルの動作実証が技術課題の一つとして挙げられている。これまで、金属ナノ粒子を電極とした構造を検討してきたが、バイオミネラリゼーションにより形成した金属酸化物のナノ粒子を抵抗変化材料そのものとしたメモリ構造を作製した。ナノ粒子の積層構造においてバイポーラ型のメモリ効果を確認し(図 1.5)、さらに、単一ナノ粒子を用いた究極のメモリ構造での実験を行い図 1.5 に示すように、バイポーラ型特性が見られた。また、Conductive-AFM による書き込み/消去を行った結果、単一ナノ粒子上での書き込み/消去が可能であることが明らかとなった(図 1.6)。この結果より、フェリチンを利用した 5 nm 以下の酸化物ナノ粒子は、微細メモリセル抵抗変化メモリへ応用が可能であると考えられる。今後、フェリチンの選択配置および、クロスバー型微細メモリ構造を用いて安定動作実証を目指す。

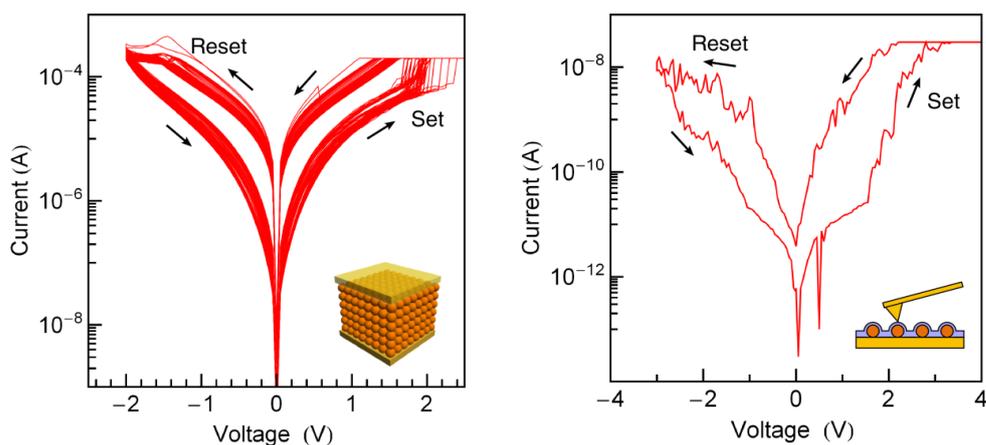


図1.5 酸化鉄ナノ粒子の積層および単一ナノ粒子の抵抗変化メモリ IV 特性

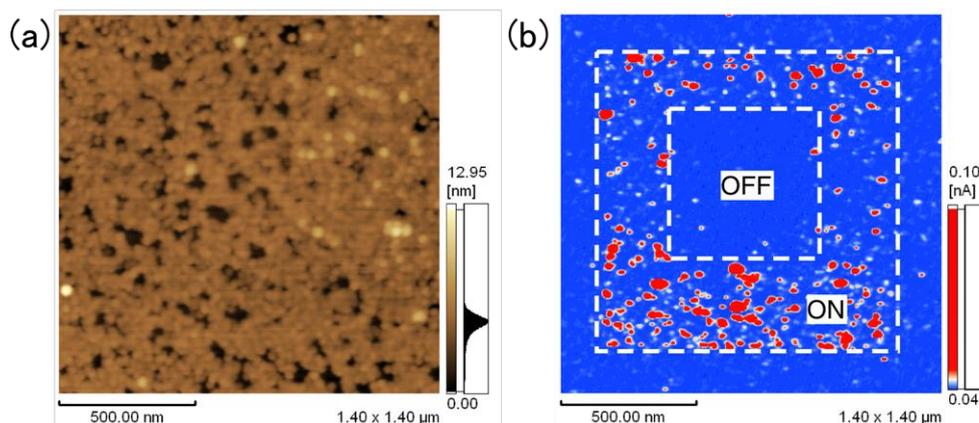


図1.6 Conductive-AFM を用いた単層ナノ粒子上での書き込み/消去。(a)凹凸像、(b) 電流像

1.4 フェリチンを利用した金ナノ粒子のデリバリ(論文発表 1-3)

金ナノ粒子に光を照射すると、光が表面プラズモンと共鳴し、局所的な増強電場が発生することが知られている。また、530 nm 付近の極大吸収は、近傍の屈折率の変化に敏感であるため、タンパク質などの生体分子を用いた金ナノ粒子の内包およびシリコン基板へのデリバリ研究は、次世代高感度センサーの開発への応用が期待できる。

遺伝子工学的に、フェリチンタンパク質(Fer8)の C 末端に金結合ペプチド(GBP)を導入したフェリチン変異体(FG)、また Fer8 の N 末端と C 末端にそれぞれシリコン認識ペプチド(TBP)と GBP を導入したフェリチン変異体(TFG)を作成した(図 1-7)。pH 調整(pH 2.0)により FG または TFG タンパク質をサブユニットに分解した後、5nm 金粒子(GNP5)と混合させ、pH を中性に戻すとフェリチンサブユニットの再構成が起り、FG または TFG サブユニットが金ナノ粒子を効率よく内包することが透過電子顕微鏡で確認した(図 1-8)。さらに、こういった FG/GNP5、TFG/GNP5 複合体が特異的にシリコン基板への吸着を確認した(図 1-9)。FG または TFG が再構成する際に、本来内側にあるアミノ酸残基が表面に暴露され、シリコン基板への吸着に寄与すると考えられる。

金ナノ粒子同士プラズモン共鳴させるには、ナノ粒子間の間隔が極めて重要である。厚さ数ナノメートルのギャップをもった FG/GNP5 あるいは TFG/GNP5 の高密度膜は、非常に強いプラズモン励起が期待できる。

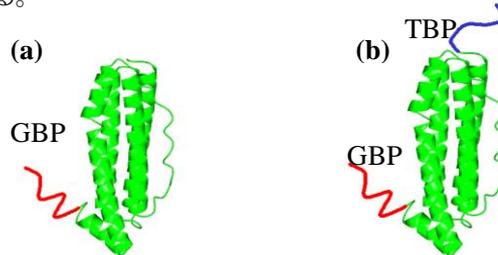


図 1-7(a) FG の構造 (b) TFG の構造

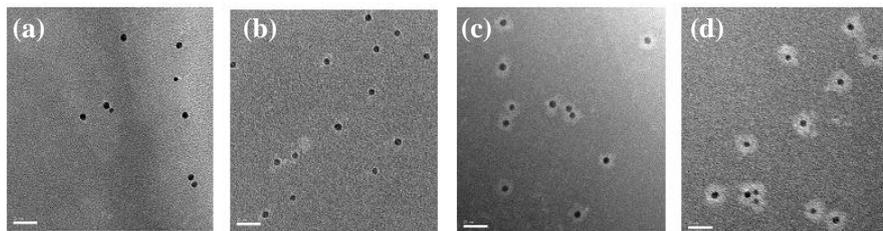


図 1-8 フェリチン金ナノ粒子複合体 TEM 像 (a) GNP5 のみ (b) Fer8/GNP5 複合体 (c) FG/GNP5 複合体 (d) TFG/GNP5 複合体 Bar size: 20 nm.

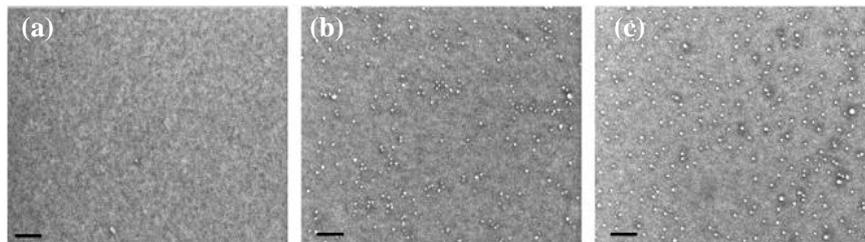


図 1-9 シリコン基板への吸着 (a) GNP5 (b) FG/GNP5 (c) TFG/GNP5 Bar size: 20 nm.

1.5 フェリチンダイマーの作製(論文発表 1-8)

ナノ粒子ダイマーでは、ナノ粒子間の相互作用により、モノマーと異なる物性を示すことが知られている。そして、組成の異なるナノ粒子ダイマーでは、その組成を工夫することにより複数の機能を同時に有するような、多機能性ナノ粒子として作用する。

フェリチンタンパク質結晶構造の知見をもとに、人工的にフェリチンダイマーを作製した(図 1.10)。外壁にシステインを提示したフェリチン変異体 S86C とネイティブフェリチンタンパク質 Fer8 の pH による分解再構成能力を利用し、11:1 の割合で混合した後、pH 調整により分解再構成させた。その結果、1 個 S86C サブユニットダイマーと 11 個 Fer8 サブユニットダイマーからなるハイブリッドフェリチン(HF24)が主に得られる。HPLC により精製した HF24 に、システインのリンカーであるビスマレイミドヘキササン(BMH)を投入し、HF24 を繋ぎフェリチンダイマーを作製・精製し、動的光散乱(DLS)、ネイティブページ、透過電子顕微鏡でダイマー構造を確認した(図 1.11)。作製したフェリチンダイマーに、ニッケルナノ粒子ダイマーの作製に成功した(図 1.12)。

本研究で作製したフェリチンダイマーに、ホモ型あるいはヘテロ型無機ナノ粒子ダイマーが作製できるため、様々な多機能ナノ粒子の作製が可能になる。

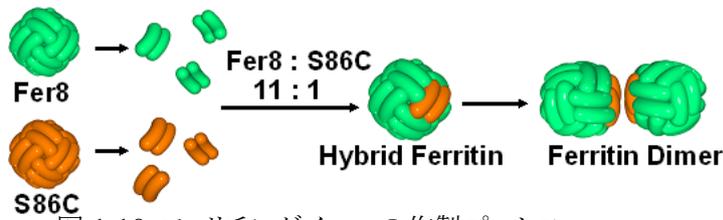


図 1.10 フェリチンダイマーの作製プロセス

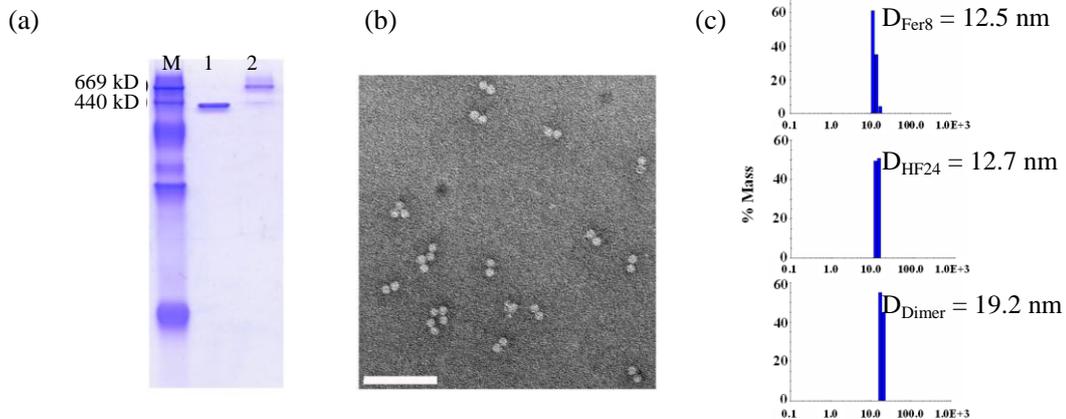


図 1.11 フェリチンダイマーの確認 (a) Native-PAGE 分析 M: 分子量マーカー, 1: HF24, 2: フェリチンダイマー (b) フェリチンダイマーTEM 像 Bar size: 100 nm (c) DLS 分析

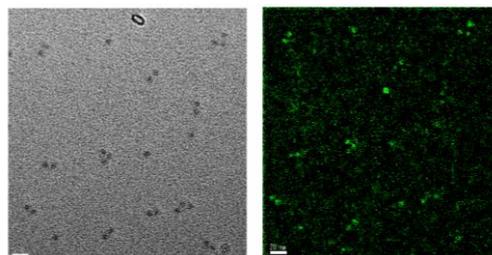


図 1.12 (a) ニッケル内包フェリチンダイマーの TEM 像 (b)ニッケル EELS 分析

2. 機能性基板/生体超分子界面反応メカニズムの解明とその制御技術の研究

2.1 チタン認識ペプチド修飾フェリチンの選択吸着機構解明

生体超分子援用プロセスにおけるナノ粒子の選択配置現象の反応メカニズム解明と、その制御技術に関する研究を継続実施している。当該年度では、Ti 表面を選択的に認識して SiO₂ 絶縁性基板との選択吸着が可能な Ti 認識ペプチド修飾フェリチン (TBF) の吸着メカニズムに対して、①基板表面の電荷分布状態、②分散溶液中の界面活性剤の役割、さらには③Ti/SiO₂ パターン基板での Ti 原子被覆率や SiO₂ 膜質のそれぞれの効果について詳細に検討した。

基板表面への TBF 吸着現象では、基板と間の静電相互作用が重要な役割を果たしている。本研究では Ti (TiO_x) 基板に加え、同様の両性酸化物基板である ZrO₂、Al₂O₃、Fe₂O₃ を、また酸性酸化物基板として SiO₂ を用い、これらの無機基板表面への TBF 及び未修飾フェリチン (Fer0) の吸着実験を種々の pH 条件で実施した。pH が高い条件では TBF 及び Fer0 は全体として負のゼータ電位を示すが、TBF の Ti 認識ペプチドにはアルギニンとアスパラギン酸由来の正・負両方の局所電荷が存在する。また各基板のゼータ電位も pH 条件に依存するため、TBF 或いは Fer0 吸着実験に際しては、基板表面と生体超分子のゼータ電位ならびにペプチドに局在する両極電荷の影響が重畳するが、TBF の選択吸着現象を支配する主要因については不明であった。今回、様々な組み合わせ条件にて吸着実験を実施した結果、Fer0 は pH5~9 では自身が負電位であるため、基板が負電位の場合は静電反発力により吸着しないが、TBF は Ti ペプチドのアルギニンとアスパラギン酸の局所的な電荷により、負電位基板でもアルギニンの正電荷と基板間で静電相互作用が主要因となって吸着することが明らかとなった。さらに、種々の両性酸化物基板でも TiO_x 基板と同様の吸着機構が働くことが確認されたことにより、生体超分子援用プロセスに利用可能な無機基板材料の選択肢を拡張するための指針を得た。上記の実験に加えて、チタン認識ペプチドの各電荷アミノ酸部位を順次置換することでアラニン置換 TBF を作製し、表面状態を制御した種々の機能性基板上への吸着実験に着手した。当該年度の第4四半期にて、アラニン置換 TBF 実験の目処が立ち、次年度にかけての重点研究課題として継続する。

一方、TBF の選択吸着現象は界面活性剤 (TEEEN20) 存在下で発現することが知られているが、その役割についても詳細な検討がなされていなかった。よって本研究では溶液中から超遠心分離により界面活性剤に覆われた TBF のみを回収し、TBF を覆う活性剤、基板上活性剤、さらには TBF 基板吸着後の界面活性剤のリンス作用について個別に検討した。その結果、TBF もしくは基板のどちらか一方でも界面活性剤が覆うと選択吸着現象が発現すること、さらに既に基板に吸着している TBF に対しても、活性剤の作用によって Ti/SiO₂ 間で選択配置が可能であることが明らかとなった。これらの結果は、上述のアルギニン及びアスパラギン酸と両性酸化物間の強固な結合が、界面活性剤の効果に打ち勝つことで単純には理解できるが、次年度以降ではその詳細な選択吸着機構の解明に向け、界面活性剤の状態解析を継続する。

上記の選択吸着実験では、両性酸化物基板として Ti 連続膜を用いたが、選択吸着に要求される Ti 膜厚や、原子層以下の Ti 原子分散状態での吸着現象については報告がない。よって当該年度では SiO₂ 基板上的 Ti 原子被覆率に対する TBF 吸着密度の関係を調べた。図 2.1 は Ti 被覆率と TBF 吸着量の相関を示し、被覆率 0.02 程度では TBF 吸着は観測されないが、被覆率 0.04 前後を閾値として TBF 吸着が生じ、僅か 0.08 程度の被覆率で Ti 連続膜と同程度の吸着密度が確認された。また AFM 等による表面分析の結果、SiO₂ 上の Ti 原子は凝集によってアイランド構造を形成するのではなく、分散状態にあることを確認した。室温でのスパッタ堆積により Ti 原子が基板に均等に分散していると仮定すると、TBF 吸着の Ti 被覆量の閾値条件では平均原子間隔が 1nm 程度となり、Ti 認識ペプチドのアルギニンとアスパラギン酸との間隔とほぼ一致する(図 2.1(b))。これらの結果は、TBF の選択吸着において Ti 連続膜は必ずしも必要ではなく、基板に分散した Ti 原子或いはクラスターであっても、Ti 認識ペプチドとの静電相互作用が十分に働くことを意味する。一方、応用面においては、ナノスケールのパターン形成や、SiO₂ 層の絶縁性を保持したままでのナノ粒子選択配置への可能性が開けたと言える。

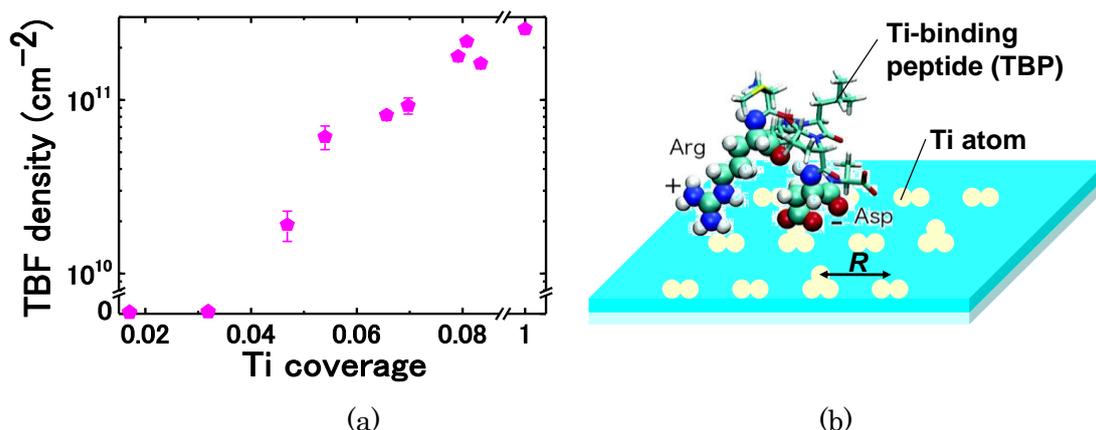


図 2.1 単原子層以下の Ti 被覆 SiO₂ 基板上への TBF 吸着実験結果。
(a) Ti 被覆率と TBF 吸着密度の関係。(b) TBF 選択吸着モデル

また、TBF の Ti/SiO₂ パターン基板への選択吸着に対して、SiO₂ 膜質、具体的には電荷トラップを引き起こす膜中欠陥が選択吸着現象に大きな影響を及ぼすことが分かった。高品質な熱酸化膜では TBF は吸着しないが、スパッタ堆積 SiO₂ 膜やこれに UV 光照射を施して膜中欠陥を導入した基板では TBF の吸着量が増大する。これらの吸着挙動は、各 SiO₂ 基板表面のゼータ電位変化ともよく一致し、膜中欠陥での正孔捕獲によって酸化膜表面に局所電荷が生じたことで説明できる(論文執筆中)。

2.2 バイオナノプロセスによる表面プラズモン共鳴応用電子デバイスの開発(論文発表 2-2)

本年度からバイオナノプロセスの特徴を活かしたプラズモン共鳴デバイスの研究開発を開始した。当研究内容の一部は、本年度採択のチーム間共同研究(東北大学:寒川チーム)提案における

要素プロセス開発に相当する。

金ナノ粒子等に発現する表面プラズモン共鳴(SPR)は、バイオセンサーに利用されているだけでなく、光導波路や高発電効率太陽電池など光電子デバイスへの応用も期待されている。デバイス応用を目的とした場合、均一な粒径の金ナノ粒子(GNP)を等間隔で基板の上に配置する技術は不可欠である。これらのプラズモン応用では数十 nm 径の金属ナノ粒子が一般に用いられるが、従来のフェリチンタンパク質内(7nm)への金属内包では、その形状に制限があった。近年、浦岡グループでは Ti 認識ペプチドと Au 認識ペプチドを有するリコンビナントフェリチン(TFG)のサブユニットでより大きな GNP を覆う手法の開発に成功している。このサブユニットは Ti 認識ペプチドを外側に提示して GNP を覆っているため、プラズモンデバイス応用可能な GNP を無機材料基板の上に選択配置することができる。この技術のプラズモンデバイス作製への応用の最大の特徴としては、GNP が隣接して吸着したとしてもサブユニットがスペーサーとして働くため、粒子同士が接触することがないために、粒子同士の凝集によるプラズモン吸収ピークの消失を回避できる。本実験では、直径 15nm の GNP を TFG で覆った TFG-GNP 複合体の Ti パターン上への選択配置、およびその TFG-GNP 複合体のプラズモニック特性の比較評価を行った。図 2.2(a)は石英上に高密度配置した TFG-GNP の AFM 観察結果であり、GNP の単層配置を確認することができる。この試料に対し、分光光度計を用いて透過率測定を行った結果、波長 540nm 付近に液中と同様の金ナノ粒子起因のプラズモンピークが観測された。一方、TFG で覆われていない GNP は、凝集によりブロードな吸収ピークとなった。これらの結果より、TFG-GNP 複合体では GNP が TFG で覆われているため、近接する金ナノ粒子が接することなく独立に存在することで、金ナノ粒子固有のプラズモン吸収ピークが得られることが明らかとなった。(論文発表 2-2)

本年度の共同研究提案採択に伴い、上記の研究成果をベースとして、寒川チームと共同でプラズモン効果を利用した太陽電池高効率化に関する研究に着手した。具体的には、寒川チームで開発中の量子ナノディスク太陽電池に対して、形状を制御した金属ナノ粒子を配置することで、高効率化を図ることが最終目標である。その中で、プラズモン粒子を高密度に配置し、かつ量子ドットとカップルさせるための新技術が必要となる。今年度では、奈良先端大・阪大・東北大の間で役割分担を明確化し、最終目標に向けた基礎データ取得を行った。上記の TFG-GNP 複合体の Ti パターン上への選択配置技術の研究は、量子ナノディスク上へのプラズモン粒子配置の要素技術研究に相当する。

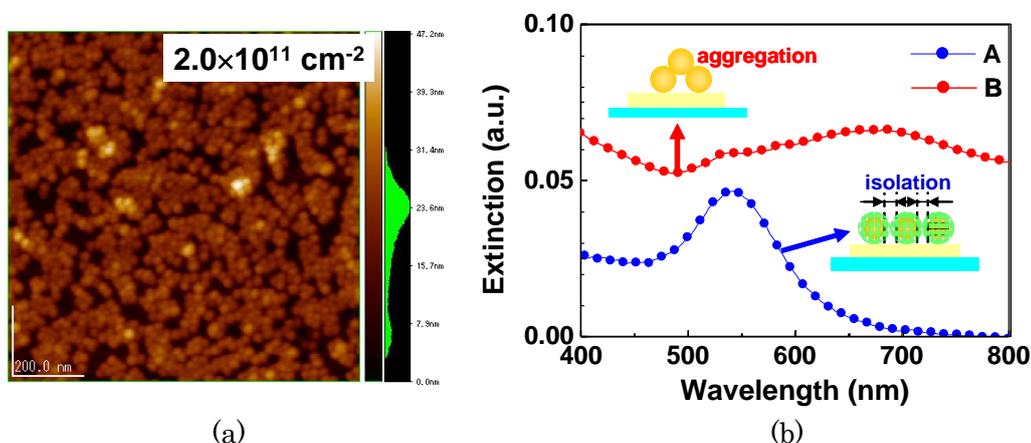


図 2.2 石英基板上的選択配置 TFG-GNP のプラズモニック特性。
(a) 高密度配置した TFG-GNP の AFM 観察結果。(b) 石英基板上に凝集した GNP 及びサブユニットで覆われた TFG-GNP のプラズモン吸収スペクトル。

3. 生体超分子のバイオセンサー応用

生体超分子デバイスの医療方面での応用開発を本格化するためには、人工生体超分子、特に人工ペプチド・アダプターを十分に使いこなす必要がある。本年度は、デバイス材料を特異的に認識する人工ペプチド・アダプターの幅を広げるべく新たにジルコニアに結合するペプチド・アダプターの取得に成功した(ADR 2011, San Diego で発表予定)。また、バイオセンサーのプローブとして活躍する腫瘍結合ペプチドを、ケージ状デバイス素材表面に提示した際に起こる、二次的な凝集性質を回避する手法を開発した(分子生物学会 2010, 神戸で発表)。素材表面の機能を精緻に改変できるといった、生体超分子ならではの改変手法として注目できる。さらに、東大藤田研との共同研究で、重金属の配位から自己集合する 24 量体化合物 $M_{12}L_{24}$ 分子の表面にチタン結合ペプチド minTBP-1 を結合させ、直径 9nm の極微小ケージ分子を作製した。驚いたことに、この minTBP-1 提示 $M_{12}L_{24}$ 分子は、チタン表面に結合した後に、離れないという性質を示した(Chem Sci, 2010 論文発表)。水中での、材料結合アダプターを用いた超分子デバイス作製に新たな展開をもたらす発見である。その他、「5. 生体超分子の光学メタマテリアルへの応用」グループを、分子生物学的な立場から側面支援した。

3.1 ジルコニアに結合するペプチド・アダプターの取得

酸化金属材料として注目の集まる、ジルコニアに対するペプチド・アダプターの取得を完了した。具体的には、イットリア安定型ジルコニア粒子を標的として、ランダムペプチドを提示したファージライブラリーを反応させ、水溶液中で同粒子に結合するファージクローンを選択した。選んだクローンが、安定剤として用いられているイットリアを認識している可能性を排除するため、ジルコニアをスパッターしたセンサーを用いた、微量水晶天秤でファージの結合を確認した。得られたペプチド-17 の配列を用いて、現在、東京歯科大学で機能性生体分子のジルコニア上への固相化実験が進められている。ジルコニアは生体材料のみならず、デバイス分野でも注目されている材料なので、ジルコニアを用いたナノデバイスのファブリケーションにも利用できる。

3.2 ケージ状デバイス素材表面性質の合理的アミノ酸変換による精緻な改良

ナノ粒子表面上への、特異的分子認識能力の賦与は、ナノテクノロジーにおける重要な手法の 1 つである。しかしながらナノ粒子の表面改変は、凝集性の獲得など、予期せぬ結果をもたらすこともある。この研究ではペプチド・アダプターのナノ粒子への表面提示に伴う凝集性の獲得問題を回避する一般的な手法を確立することを目的とした。

組織球性リンパ腫由来の細胞株、U937 に対する 12 残基からなるペプチド・アダプター U81 は、癌研 G で取得されたバイオセンサー用ペプチドである。野生型 U81 分子を提示したフェリチンは、塩存在下で凝集するといった予期せぬ性質を獲得していた。この凝集問題を回避するために、U81 ペプチドの結合に関与しない残基を合理的に改変して、凝集を回避する可能性を探った。そのため、U81 ペプチドの各位置を性質の穏やかなアラニン残基に系統的に変換する「アラニン・ス

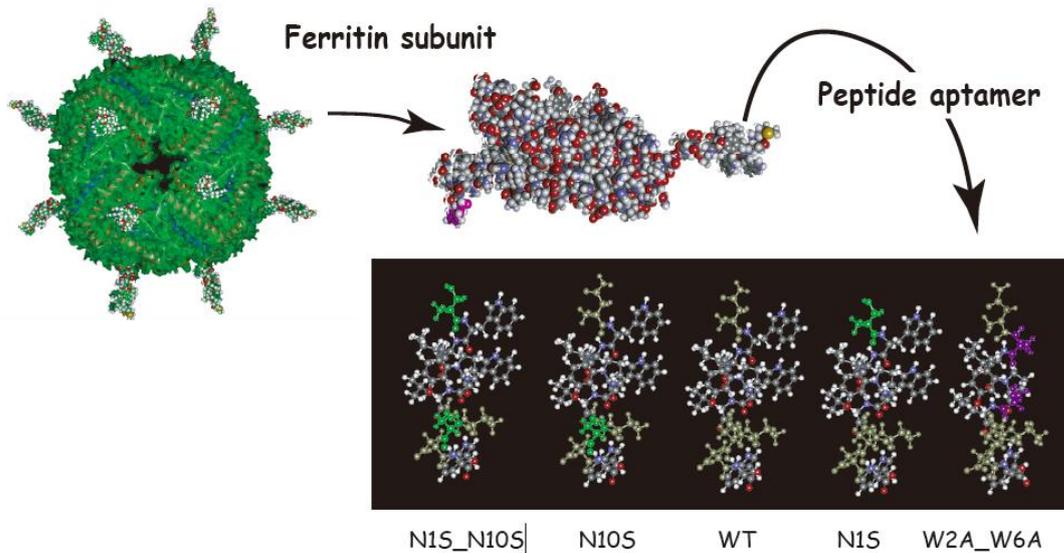
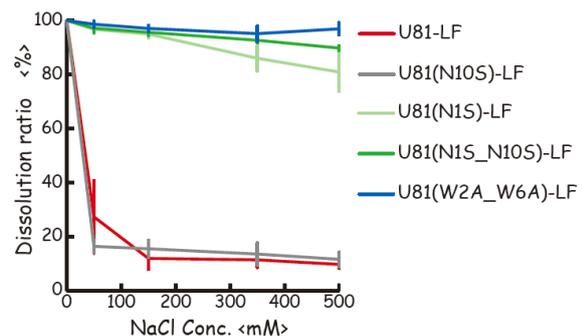


図 3.1 変異体解析から結合に関与しない残基を親水性のセリン(図中緑色)に変えた派生株を作製し、フェリチンの凝集性に与える影響を調べた。図中紫色は結合に関与する残基に変異をいれた派生株。

「キャニング法」を用い、結合に重要な残基を決定した。結合に関与しないと考えられる残基を親水性残基であるセリンに変更した変異体を作製したところ、そのうちのいくつかは、塩存在下でも分散性を維持しながら、U937 細胞に対する結合能力も示した。この成功は、ペプチド・アプタマーの、結合に関与していない残基を操作することで、さらに高機能化できることを示しており、生体超分子援用技術の新しい指針を与える。

図 3.2 ペプチドアプタマーの、結合に関与していない部分に変異を入れたフェリチンの凝集性。「N1S」「N1S, N10S」変異体では、塩濃度依存的な凝集が回避できている。



3.3 直径 9nm の極微小なペプチド提示ケージ分子 (論文発表 3-1)

東京大学大学院工学部の藤田誠研究室との共同研究で、直径 4nm 程度の自己集合化合物にチタン結合ペプチド minTBP-1 をコンジュゲートしてみた(図 3.3)。驚いたことに、この直径 9nm の minTBP-1 提示ケージ分子は、チタンの表面に強く結合し、通常の条件では解離しなかった(図 3.4)。過去の実験で、ペプチド・アプタマーを、フェリチンなどのナノ粒子表面多価で提示することで、結合力を上げることが分かっていたが、それでも水中ではゆっくりと解離していた。今回の分子も、フェリチンも、どちらも 24 本の minTBP-1 を提示しているわけだが、今回の分子がフェリ

チンに比べて1/3程度の直径しかないことから、より高密度の minTBP-1 提示が可能となり、これが極めて遅い解離を実現しているものと思われる。アプタマーを中心とした選択配列を重視する、生体超分子援用技術にとって、極めて重要な新知見である。

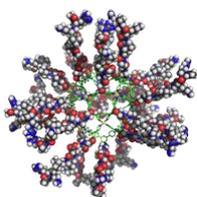


図 3.3 ペプチド提示超微粒子

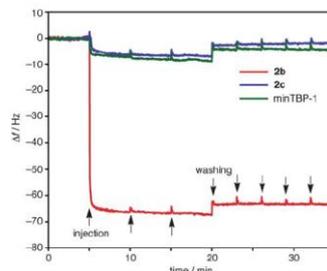


図 3.4 極めて遅い解離速度の実現

3.4 生体超分子の光学メタマテリアルへの応用 G との連携

春より新たに雇用した小林研究員は、奈良先端大で進めている「生体超分子の光学メタマテリアルへの応用」の生物学パートの実験を担当しており、一部の実験は癌研 G で進めている。成果については、5生体超分子の光学メタマテリアルへの応用、に詳しい。

4. 生体超分子の MEMS 応用

4.1 バイオ・MEMS 融合プロセスによる RF-MEMS 型水素ガスセンサの開発

フェリチンタンパクを CVD 用触媒材料として援用しながら、MEMS 共振器デバイス上に局所選択的にカーボンナノチューブ (CNT) を成長させることで、CNT の水素分子吸蔵現象を利用した RF-MEMS 型水素ガスセンサの開発を目的としている。本年度は以下に示す研究開発項目に関して実験を推進し、デバイス試作ならびに水素ガス吸着評価を実施した。

4.1.1 フェリチン分子を触媒とした CVD 法による MWCNT の密度制御

前年度において、Titan-binding peptide を表面修飾した、弱正電荷を帯びたフェリチン分子 (TBF) と、8 個のアミノ基を取り除くことで弱負電荷を帯びたフェリチン分子 (Fer8S) を交互に多段階塗布することで、基板上の $4500/\text{mm}^2 \sim 9200/\text{mm}^2$ の範囲でフェリチン密度を制御する技術を確認した (図 4.1)。本年度においては、密度制御されたフェリチン分子を CVD 用触媒材料として、MWCNT (Multi-Wall Carbon Nanotubes) の形成条件を抽出した。具体的には、① TBF フェリチン分子のみを触媒として、 $\text{C}_2\text{H}_2/\text{H}_2$ ガス流量および成長温度を変化させながら、高密度 CNT 形成条件を同定した。② その後、TBF、Fer8S をそれぞれ 2 回交互塗布した (計 4 回塗布した) フェリチン分子に対して、① で得られた形成条件を用いて CNT 形成実験を実施した。その結果、CVD 温度 700°C 、 $\text{C}_2\text{H}_2/\text{H}_2 = 300/150\text{sccm}$ の下で高密度 CNT 形成条件を見いだすとともに、同条件の下で、フェリチン密度の増加に伴って CNT 密度も増加させることに成功した (図 4.2)。

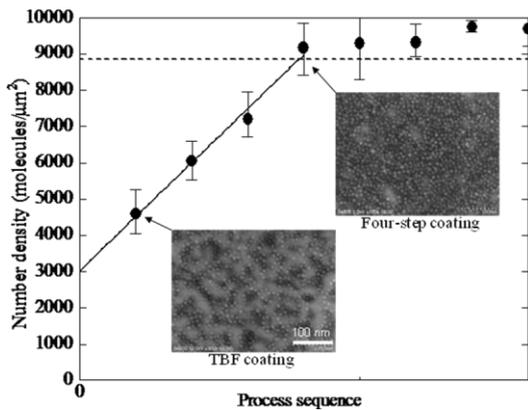


図 4.1 TBF-Fer8S 多段階交互塗布によるフェリチン分子の密度制御

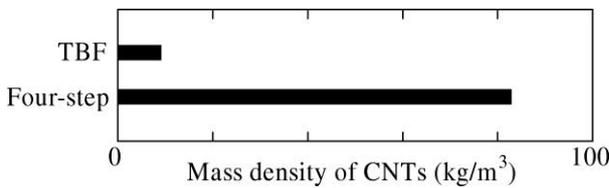
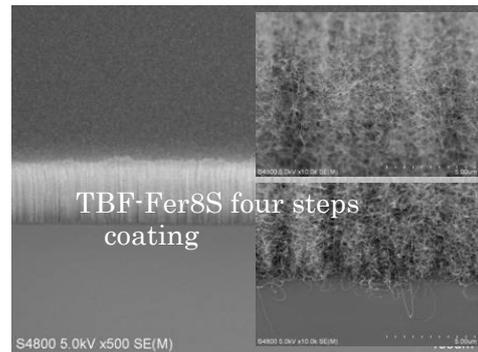
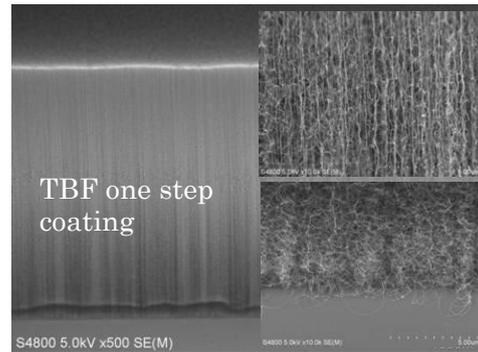


図 4.2 TBF および TBF-Fer8S 2 回交互塗布したフェリチン分子を触媒とした CNT 密度制御



4.1.3 CNT 実装 MEMS 共振器デバイスの開発とガスセンサ応用

MEMS プロセス技術、バイオプロセス技術、および CNT 形成技術を融合することで、CNT 実装 MEMS 共振器デバイスの試作に成功した。共振部には変断面を有する両端固定梁からなる振動子を採用することで、MHz 帯域の共振周波数を有する共振器デバイスとした。前年度までに、CNT を実装していない状態でのデバイス試作と基本共振特性を把握していたため、本年度では、主として MEMS プロセス、バイオプロセス、および CNT 形成の融合技術を確立するとともに、CNT 実装 MEMS 共振器の試作を行った(図 4.3)。また、試作したデバイスを用いて、水素検出実験を遂行した。試作したデバイスの共振特性は、 2×10^{-4} Torr において水素ガス吸着前後で 0.0022MHz の共振周波数の差を示した。この周波数差は水素ガス分子 4pg に相当し、ガスセンサとしての機能を有することを確認した(図 4.4)。

今後は、昇温による水素分子の離脱と、再吸着実験を実施し、センサ機能の再現性を確認する。また、更なるデバイス性能の向上を目指して、共振器デバイスの機構設計を再検討し、高い Q 値を有する共振器デバイスの開発と大気中でのガス分子検知を実現していく予定である。

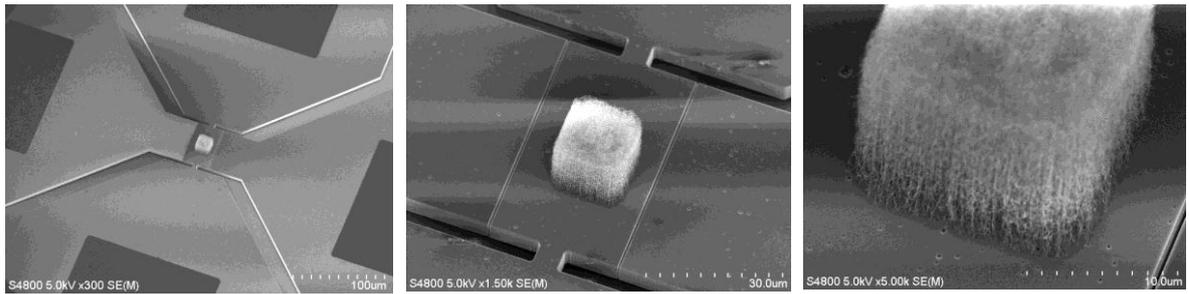


図 4.3 局所選択的塗布技術による CNT 実装 MEMS 共振器デバイスの外観写真

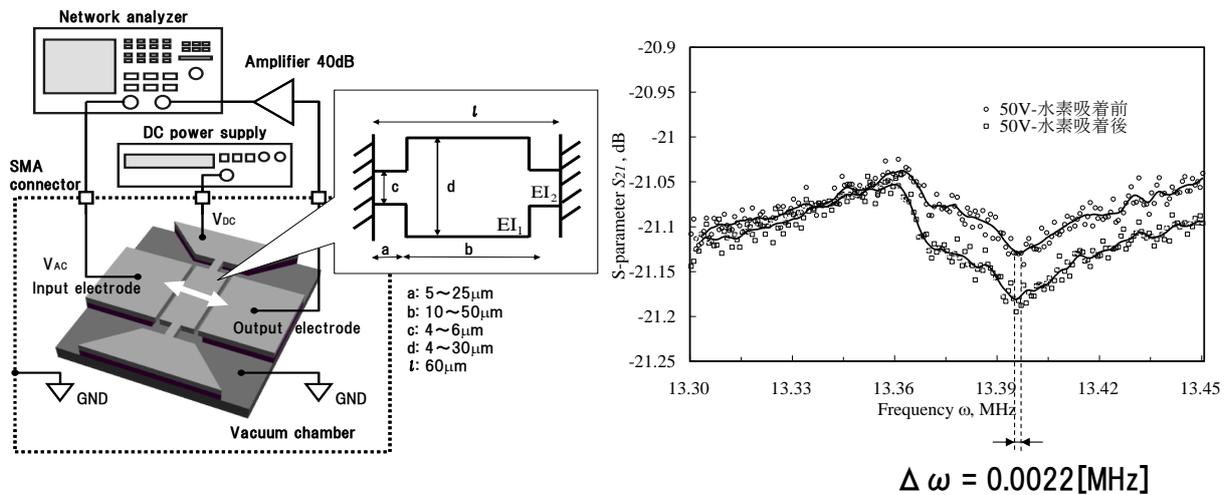


図 4.4 共振特性評価システム図と CNT 実装 MEMS 共振器デバイスによる水素吸着前後の伝送係数 S_{21} の変化

4.2 生体超分子を利用した膜応力制御 MEMS デバイスの研究

MEMS デバイスの作製には薄膜シリコンが用いられており、デバイスの動作特性を向上させるために薄膜シリコンの応力状態を制御することが不可欠である。平成 21 年度ではフェリチンに内包させた Ni ナノ粒子を触媒とする金属誘起横方向結晶化法(Metal-Induced Lateral Crystallization: MILC)を利用し、結晶化の際に発生する結晶化誘起応力(引張応力)を増大できることを示した。本年度は引張応力の更なる増大に向けての条件検討と、結晶化領域の位置制御について取り組み、そして MEMS デバイスの試作研究を行った。

4.2.1 Ni フェリチンを用いた MILC による結晶化誘起応力の増大

4.2.1.1 結晶化誘起応力のアニール温度特性

平成 21 年度において、Niフェリチンを用いた結晶化法によって発生する応力値を増大できることを示した。本年度は結晶化アニール温度を変えて、応力の評価を行った。発生する応力を MEMS 型応力モニタ(図 4.5(a))で測定した。通常の結晶化アニール処理と、Niフェリチンを用いた結晶化アニール処理を行い、発生する引張応力を比較した(図 4.5(b))。アニー

ル温度は低いほど発生する引張応力が大きい。Ni フェリチンを利用して結晶化したサンプルで発生する応力値は大きくなっており、アニール温度 680°Cで最大 350MPa の引張応力が発生した。

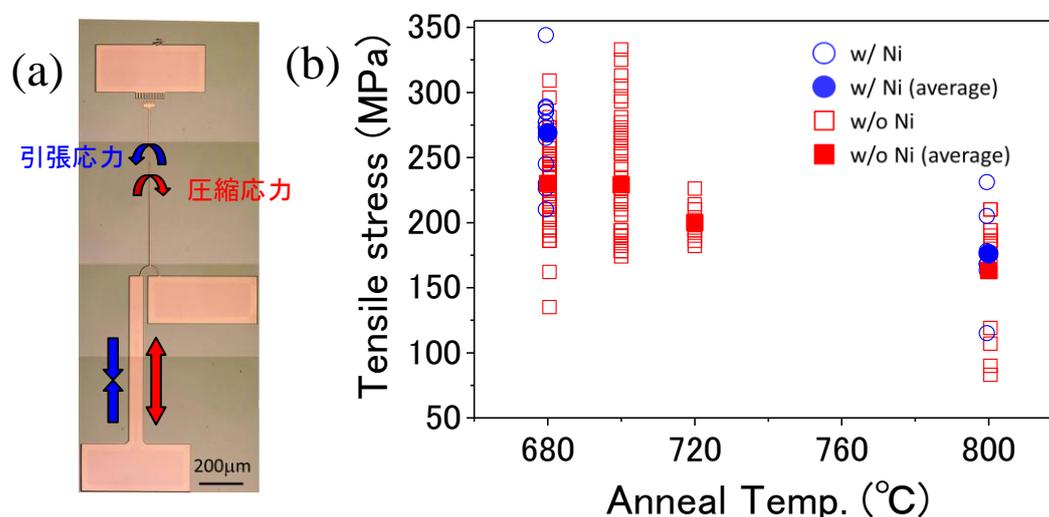


図 4.5 (a)試作した MEMS 型応力モニタ。圧縮／引張応力の状態によってテストビーム部が伸長／縮小し、インジケータ部が右／左に回転する。(b)アニール温度に対する引張応力。

4.2.1.2 応力の計測値と結晶粒径の相関

図 4.5(a)に示す応力モニタでは、応力検出用 TestBeam 部の寸法が $800\mu\text{m} \times 70\mu\text{m}$ あり、直径 $30\mu\text{m}$ 程度の結晶粒は含まれることになる。従って、応力の計測値には結晶粒界の影響が含まれている。結晶粒界の影響を低減するため、小型化した応力モニタを試作した。

小型化した応力モニタを図 4.6 に示す。応力指示用の Indicator Beam が二つの Test Beam によって支持された構造になっている。Test Beam に引張応力が存在し、収縮すると、左に回転する。圧縮応力によって Test Beam が伸長すると、右に回転する構造になっている。Test Beam 部は回転中心から半径 $10\mu\text{m}$ に入るように設計した。Ni フェリチンを利用した結晶化アニールでは直径 $20\mu\text{m} - 30\mu\text{m}$ の結晶成長が確認されている。本応力モニタにより、結晶粒界の影響を低減した応力計測をすることができる。

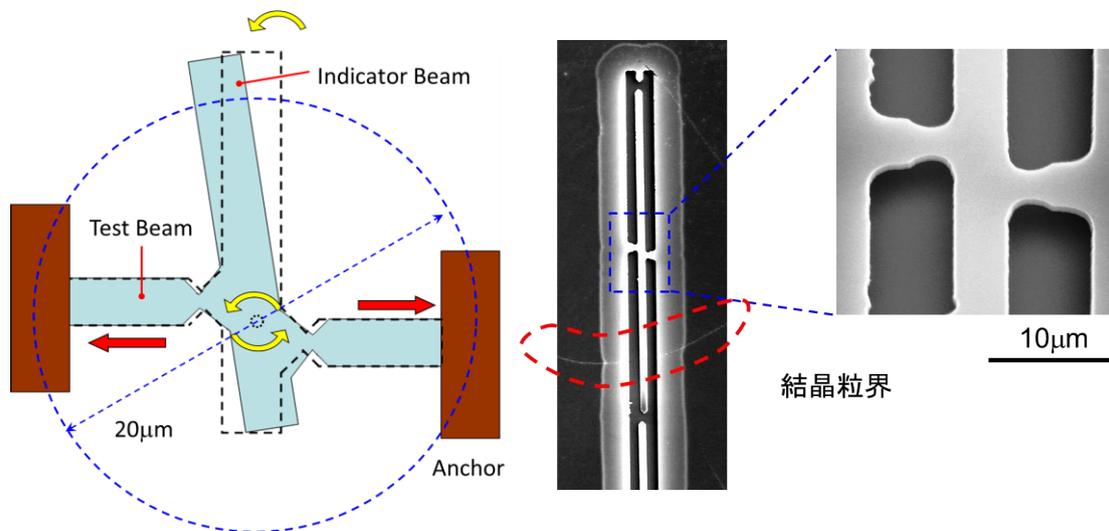


図 4.6 (a)小型 MEMS 応力モニタの模式図。(b)試作した小型 MEMS 応力モニタ。Test Beam 部に結晶粒界は含まれていない。

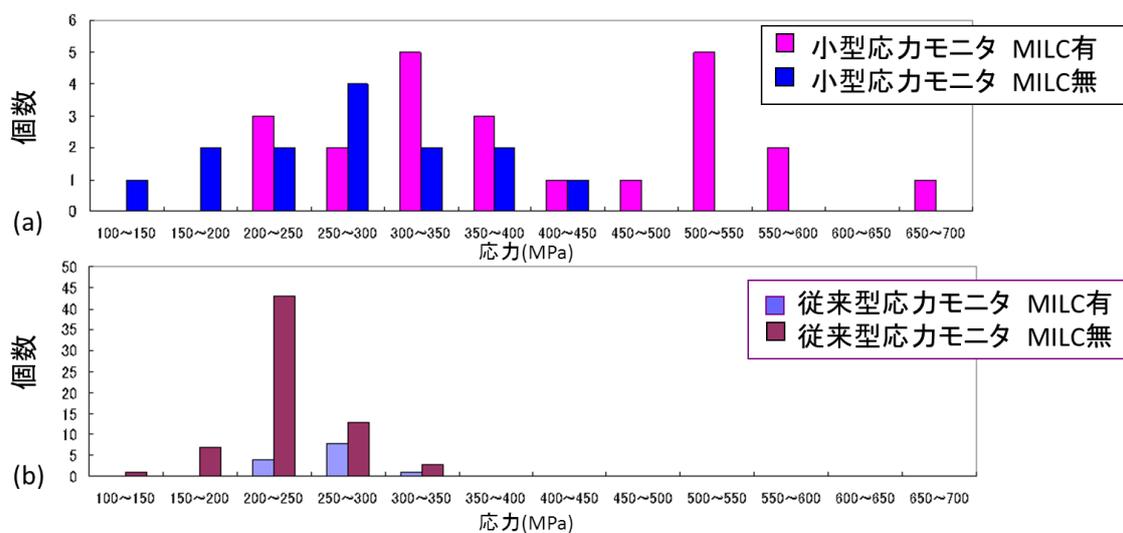


図 4.7 結晶化誘起応力。(a)小型MEMS型応力モニタによる測定結果。(b)従来型応力モニタの測定結果。

表 4.1 計測された結晶化誘起応力。

結晶化誘起応力 (引張応力)	結晶化処理なし(MILC 無)		結晶化処理あり(MILC 有)	
	従来型	小型	従来型	小型
平均値 (MPa)	230	228	269	406
最大値 (MPa)	390	380	334	692

結晶化誘起応力の計測結果を図 4.7 に示す。以降、平成 21 年度において製作した応力モニタを従来型としている。小型応力モニタでは、分布のピークが高応力側にシフトしている(図 4.7(a))。

計測された応力の平均値、最大値を表 1 に示す。結晶化処理をしていないサンプル(MILC 無)では、計測される応力値に大きな差は見られなかった。一方、結晶化処理を行ったサンプル(MILC 有)では、応力値が平均値で 269MPa から 406MPa に増加した。最大値で比較すると、計測される応力値は 334MPa から 692MPa に増加した。それぞれの応力モニタ構造に対する結晶粒構造を考えると、結晶粒界において応力の損失があるといえる。

4.2.2 Ni フェリチンパターン配置を利用した結晶化位置の制御

MEMS デバイスの構造に適合した結晶化に向けて、Ni フェリチンをアモルファスシリコン薄膜表面上にパターン配置させ、その配置パターンを起点とする結晶化に取り組んだ。

Ni フェリチンを静電吸着法によりパターン配置した。Ni フェリチンは中性付近の溶液中で負に帯電する。アモルファスシリコンの表面には自然酸化膜が存在するため、溶液中に浸漬すると表面 OH 基の解離の結果、負に帯電する。そこで、アミノシラン(APTES)分子による表面修飾によりアモルファスシリコン表面に正の電荷パターンを導入すれば、引力・斥力相互作用の結果、正の電荷パターン上に Ni フェリチンが吸着する。一例を図 4.8 に示す。Ni フェリチンが 500nm 角の領域にパターン配置されている。

結晶化する領域の大きさと Ni フェリチンの吸着量との相関を明らかにするため、Ni フェリチンの吸着領域の大きさを変えて Ni フェリチンの吸着量を調節した。Ni フェリチンのタンパク部および正の電荷パターンを形成したアミノシラン分子を除去するため、酸素雰囲気下 500°C 1 時間の熱処理を行った。基板上には Ni ナノ粒子のみが残り、その後、結晶化アニールを行った。フッ硝酸系エッチャントを用いてサンプルのエッチング処理を行い、結晶粒界を顕在化させた。光学顕微鏡による観察像を図 4.9 に示す。Ni フェリチンの吸着領域のサイズが、 $2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$ 、 $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ 、 $500\text{nm} \times 500\text{nm}$ のとき、結晶化領域はそれぞれ $18\mu\text{m}$ 、 $9\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ となった。Ni フェリチンの吸着量で結晶成長領域を制御できることを示した。

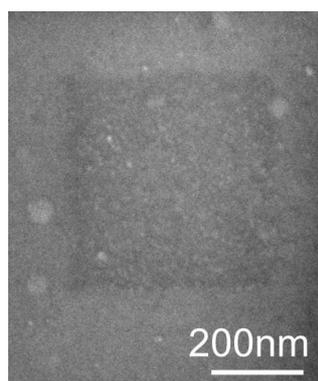


図 4.8 静電吸着法によりパターン配置した Ni フェリチン。黒く見える $500\text{nm} \times 500\text{nm}$ の領域が APTES パターンに対応する。

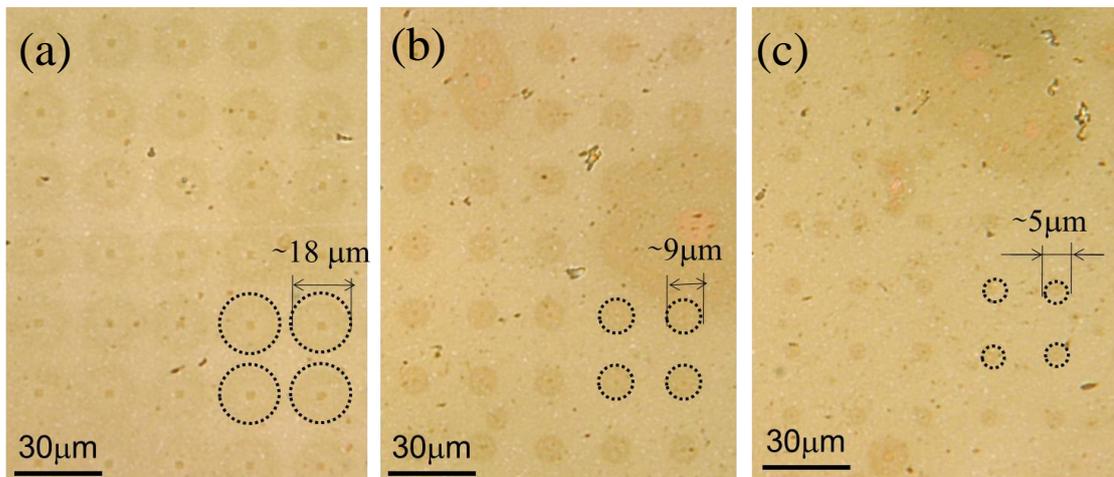


図 4.9 パターン配置した Ni フェリチンからの結晶化。Ni フェリチンの吸着領域のサイズは、それぞれ(a) $2\mu\text{m} \times 2\mu\text{m}$ 、(b) $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ 、(c) $500\text{nm} \times 500\text{nm}$ 。吸着領域を中心として、同心円状に成長している。

4.2.3 MEMS デバイスの試作

Ni フェリチンを用いて結晶化を促進した poly-Si 薄膜サンプルを用いて、二つの静電駆動型 MEMS デバイス、ブレード回折格子と振動子を試作した。ブレード回折格子では結晶化誘起応力と動作特性との相関を、振動子では Si 薄膜結晶化状態と振動の Q 値との相関を明らかにすることを目的としている。

4.2.3.1 MEMS ブレード回折格子の試作と動作特性の評価

試作した MEMS ブレード回折格子を図 4.10(a)に示す。中心部から離れたミラー端部がトーションバーで支えられた構造となっている(図 4.10(b))。静電引力を加えてミラー部を引き付けると、トーションバーを軸としてミラーが回転し、ブレード回折格子を形成する(図 4.10(c))。

静電駆動型デバイスの動作特性は、静電引力と構造を支えるバネ力のつり合いによって定まる。電極間のギャップが小さくなり、静電引力が優勢になるとミラーは駆動用電極に引き寄せられ、接触する。この現象は pull-in と呼ばれ、デバイス動作を制限する。試作した MEMS ブレード回折格子のような回転型デバイスの場合、電極ギャップの初期値の 44%を超えてさらにギャップを小さくすると、pull-in が発生することが示されている。すなわち、制御可能な回転角の範囲は 44%までといえる。このトーションバー部分に強い張力を加えると、ハードスプリング効果によってトーションバーのバネ特性が増強され、回転可能な角度範囲を拡張できると考えられる。

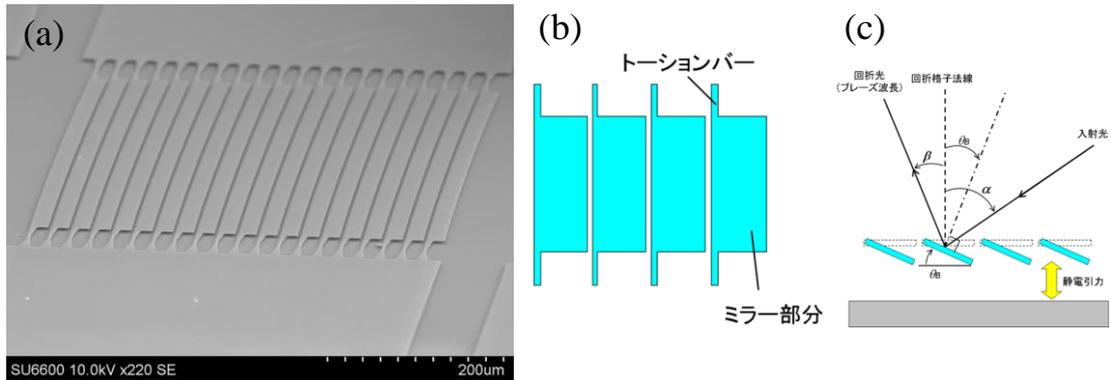


図 4.10 (a) 試作した MEMS 型ブレード回折格子。(b)MEMS 型ブレード回折格子のミラー部の模式図。(c) ミラー部の回転による回折格子の形成。

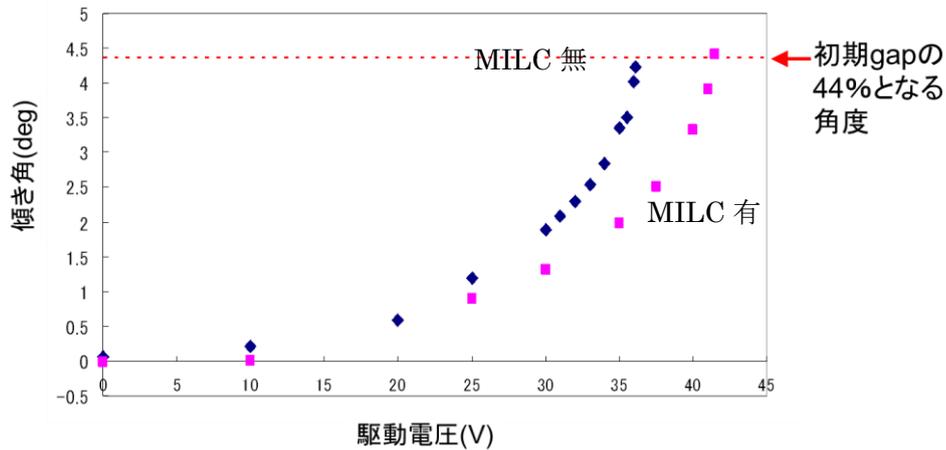


図 4.11 駆動電圧に対するミラー部の傾き角。図中の破線が初期ギャップの 44%に相当する角度 4.36° を示す。

ミラーの駆動電圧を徐々に増加させながら、ミラーの変位を白色干渉法により測定した。結果を図 4.11 に示す。結晶化をしていないデバイスでは、 4.23° で pull-in が発生した。一方、結晶化をしたデバイスでは、初期ギャップの 44%に相当する角度 4.36° を超えて、 4.42° で pull-in が発生した。僅かではあるが、結晶化によってミラーの回転角範囲の拡大に成功した。

4.2.3.2 MEMS 振動子の試作と動作特性の評価

結晶粒界では、結晶粒間の摩擦や欠陥・転位の発生によりエネルギーの損失が生じる。このような Si 薄膜を用いて MEMS デバイスを作製した場合、機械的強度・動作特性が低下することが予想される。ここで作製する MEMS 振動子では、Si 薄膜中における結晶化の状態と振動の Q 値との相関を明らかにすることを目的としている。

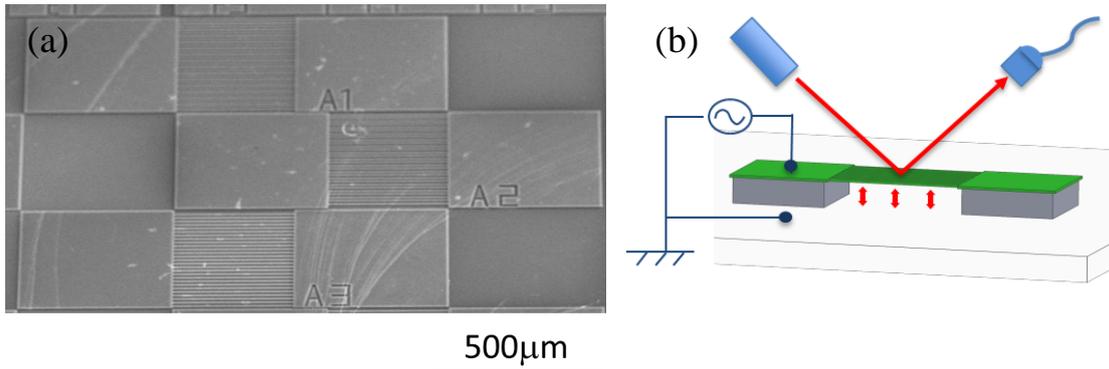


図 4.12 (a) 試作した MEMS 振動子。(b) 振動子の駆動および変位検出の模式図。基板と振動子間に電圧を印加し、駆動させる。レーザーを照射し、振動子の変位を光てこ法により、算出する。

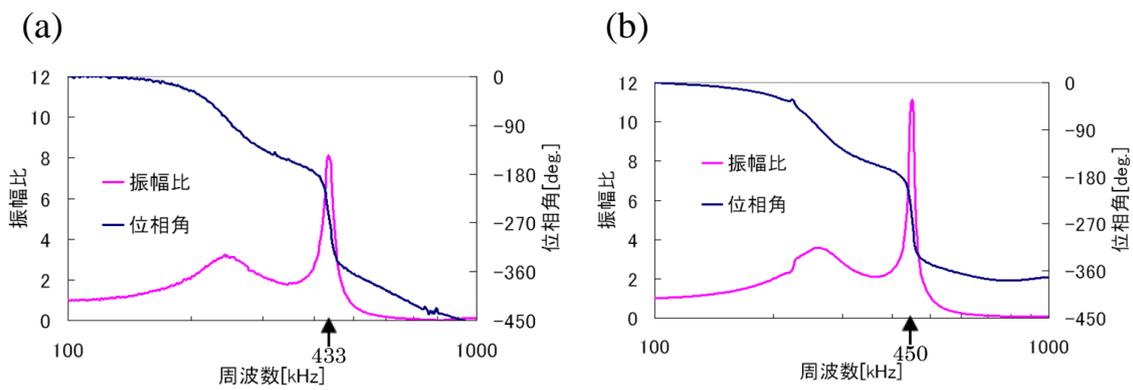


図 4.13 試作した MEMS 振動子の共振特性。(a) 結晶化処理なし(MILC 無)。(b) 結晶化処理あり(MILC 有)。

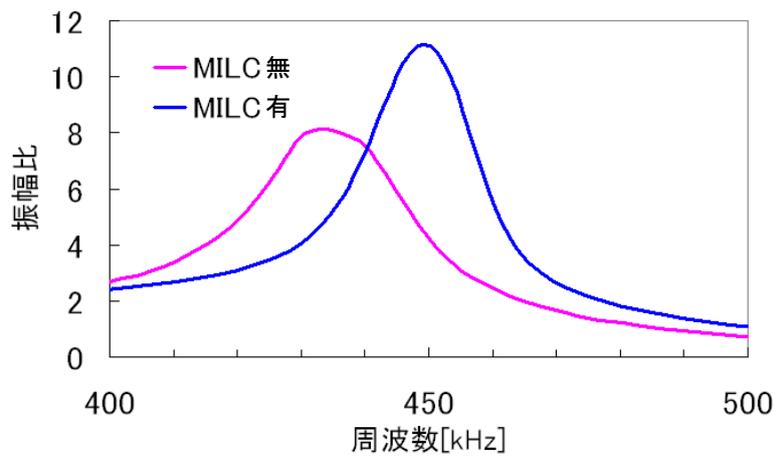


図 4.14 450kHz 付近における共振特性の比較。

試作した MEMS 振動子を図 4.12(a)に示す。MEMS 振動子の振動変位を光てこ法によって測定し(4.12(a))、周波数特性を評価した。図 4.13 に結果を示す。結晶化処理の有無によって、共振周波数が 433kHz から 450kHz に増加した。

図 4.14 に 450kHz 付近の共振点における振幅比曲線を示す。共振の Q 値を半値幅法により求めた。共振の Q 値は結晶化処理をしていないもので(MILC なし)20.6 であったが、結晶化処理を行うことで(MILC 有)25.0 になった。Q 値は 20%増加した。平成 22 年度までの研究成果で、結晶化処理をしていない Si 薄膜では 1 μ m 以下の微結晶粒が無数に含まれていることが明らかになっている。結晶粒界も多く存在し、粒界における摩擦、欠陥や転位の発生によるエネルギー損失が大きいと考えられる。一方、Ni フェリチンを用いた結晶化処理を行うことで、結晶粒は 20 μ m・30 μ m まで大きく成長する。振動子構造における粒界部の割合が低下するため粒界部分における損失が減少し、Q 値の増加となって表れたと考えられる。

今後は、4.2.2 で述べた結晶化位置の制御技術と組み合わせて、MEMS 構造における結晶化位置を選択的に促進し、デバイス動作特性と結晶化状態との相関を明らかにしていく予定である。

5. 生体超分子の光学メタマテリアルへの応用

5.1 変異型 TRAP タンパク質を用いたナノ構造の作製

TRAP は、バクテリア由来のタンパク質で、野生型では 11 量体で直径約 8nm のドーナツ構造を持つ。我々は、大腸菌を用いた分子生物学的手法で、TRAP の 35 番目のリジン残基(K)をシステイン残基(C)に換えた変異型 TRAP タンパク質(K35C-TRAP)を作製した。今年度は、その K35C-TRAP と、直径 1.4nm の金ナノ粒子を混合すると、直径約 20nm の球殻状のタンパク質カプセルが、自己組織化的に形成されることを発見した(図 5.1)。このようなカプセルは野生型 TRAP を用いた場合は形成されない。カプセル構造は、透過型電子顕微鏡(TEM)、低温 TEM、および原子間力顕微鏡(AFM)などでの観察から明らかにした。現在、このカプセルの分離・精製、および光学特性の評価を行っている。新たな光学メタ分子の候補として期待される。

タンパク質カプセルの詳細な構造、形成メカニズムに関しては未だ明らかでない部分が多い。しかし、このタンパク質カプセルはサイズが一樣(図 5.2)で、pH 変化に対しても比較的安定に存在できることから、ドラッグデリバリーなどへの応用も期待される。この成果について、現在、投稿論文を準備中である。

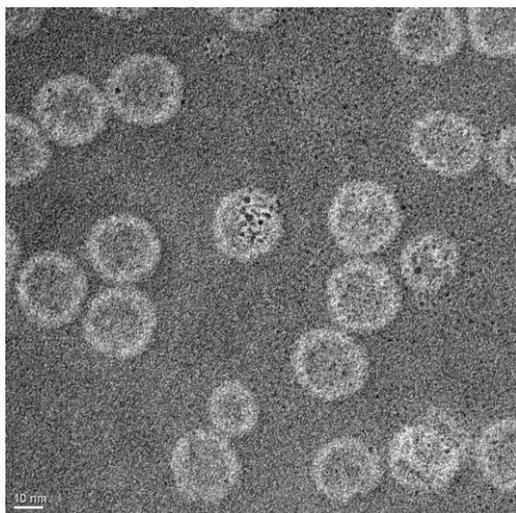


図 5.1 K35C-TRAP と 1.4nm 金ナノ粒子により形成されるタンパク質カプセルの TEM 像。スケールバーは 10nm。

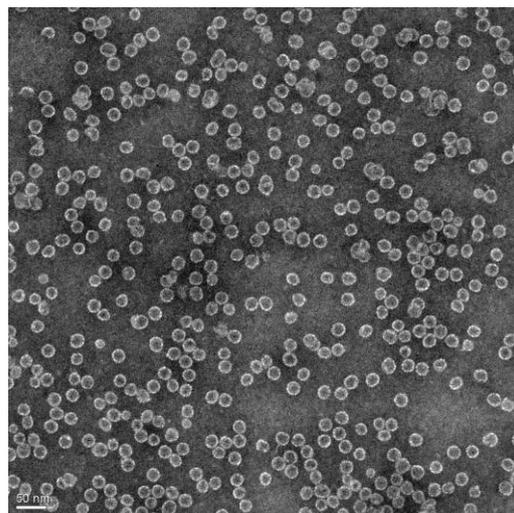


図 5.2 タンパク質カプセルの低倍率 TEM 像。サイズが一様であることがわかる。スケールバーは 50nm。

5.2 ペプチド融合タバコモザイクウイルスを用いた金属ナノ構造の作製と構造制御

タバコモザイクウイルス (TMV) は、螺旋状の RNA と 2130 個の TMV コートタンパク質 (TMVCP) からなり、外径 18nm、長さ 300nm のチューブ構造を持つ。我々は、これを光領域でのカイラルメタマテリアルのテンプレートとして使用することを考え、研究を進めてきた。そして、TMV 表面に金属結合ペプチドを提示した変異型 TMV チューブを作製し、その表面に貴金属ナノ構造を作製することを試みた。

どのようなペプチドがどのような金属に選択的に吸着するかは、これまでの研究から既に明らかになっているので、今回はチタンもしくは金に選択的に吸着するとされるペプチドを提示するような RNA の合成、タバコ葉への感染、葉の回収、精製を経て、表面にチタン結合ペプチド (TBP)、もしくは金結合ペプチド (GBP) を提示した TMV チューブを得た。ウェスタン・ブロットリング法により、TMVCP に所望のペプチドが融合されていることを確認した。これらウイルスが存在する水溶液中で、金イオンを還元し、金ナノ構造を作製した。TEM 観察と低温 TEM 観察で評価を行った。その結果、TBP を提示した TMV チューブ (TBP-TMV) では、野生型と比較して、表面に析出する金ナノ粒子のサイズが一様であることが明らかになった。金ナノ粒子のサイズ分布は、光共振器の共振周波数のバラツキに対応するため、本手法は、単色の光共振器の実現に向けて大きな一歩であると言える。現在、TBP-TMV を用いて作製された金ナノ構造の分離・精製、光学特性の評価を進めている。本成果に関しては、現在、投稿論文を執筆中である。本研究は、癌研・芝グループとの CREST 内共同研究として行われた。

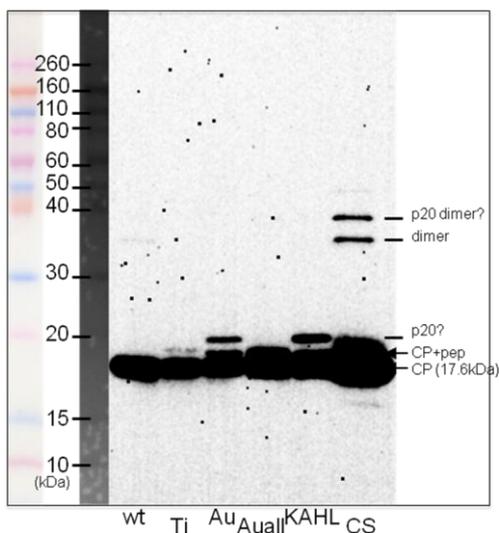


図 5.3 ウェスタン・ブロッティング法の結果。チタンや金に選択的に吸着するペプチドが TMVCP に融合していることがわかる。

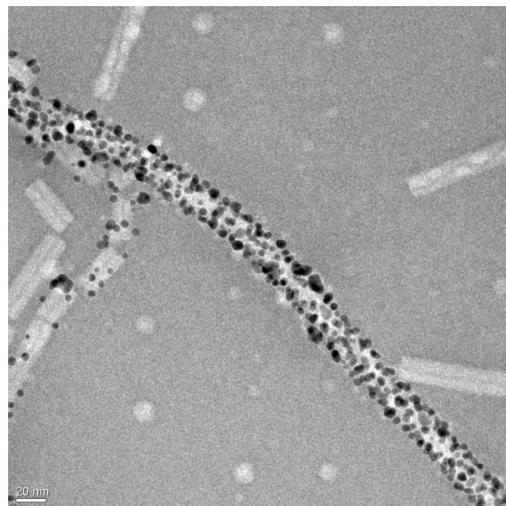


図 5.4 TBP を表面に提示した TMV チューブ (TBP-TMV) を用いて作製した、金ナノ構造。野生型を用いるよりも、一様なサイズの金ナノ粒子が析出できる。スケールバーは 20nm。

5.3 変異型タバコモザイクウイルスコートタンパク質を用いた金属ナノ構造の作製

TMVCP は、プラスミド DNA と大腸菌を用いた分子生物学的手法でも作製可能である。この手法は、前述のタバコ葉への感染を用いる方法よりも、遺伝子改変の自由度が高いと考えられる。また TMVCP は pH により 3 次構造が変化する。すなわち中性近傍の pH では、34 個の TMVCP により二重ディスク状構造を取る。一方、酸性側では、RNA が無いにも関わらず、チューブ構造をとることが知られている。このような 3 次構造の自由度の高さは、タンパク質を鋳型・構成要素とした 3 次元金属ナノ構造の作製に好都合である。よって我々は TMVCP の 2 番目のチロシン残基 (Y) をシステイン残基 (C) に改変した変異体 TMVCP (Y2C-TMVCP) の作製を試みた。これは、TMVCP の外側に硫黄 (S) を含むシステインが飛び出している構造になるため、チューブの外側のみに金を選択的に析出すると期待される。まず Y2C-TMVCP をコードするプラスミド DNA を構築した。電気泳動および DNA シーケンサで、設計通りのプラスミド DNA が構築できていることを確認した。そのプラスミド DNA を用いて大腸菌を形質転換し、培養の後、IPTG 誘導により Y2C-TMVCP を発現させ、精製した。電気泳動 (SDS-PAGE) の結果、Y2C-TMVCP が得られていることが明らかになった。現在、Y2C-TMVCP を用いて、金属ナノ構造の作製を進めている。

§4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

【浦岡 G】

- 1-1. Y. Kawamura, M. Horita and Y. Uraoka, “Effect of post thermal annealing of ZnO-TFTs by atomic layer deposition”, Jpn. J. Appl. Phys. vol. 49 no. 49 (2010) 04DF19.
- 1-2. K. Ohara, I. Yamashita, Y. Uraoka, “Thin-Film Transistor Type Flash Memory with Biomineralized Co Nanodots on Silicon-on-Insulator”, Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 49 (2010) 04DJ05.
- 1-3. B. Zhen, I. Yamashita, M. Uenuma, K. Iwahori, M. Koayashi and Y. Uraoka, “Site-directed delivery of ferritin-encapsulated fold nanoparticles”, Nanotechnology, Volume 21, No.4, 045305, 2010.
- 1-4. Yumi Kawamura, Koji Yamasaki, Takehiko Yamashita, Yuta Sugawara and Yukiharu Uraoka, “Crystallization by Green-laser Annealing for Three-dimensional Device Application”, Journal of the Korean Physical Society, Vol. 56, No. 5, May 2010, pp. 1456_1460.
- 1-5. Koji Yamasaki, Masahiro Ochi, Yuta Sugawara, Ichiro Yamashita, Yukiharu Uraoka, “Crystallization of an Amorphous Si Thin Film by Using Pulsed Rapid Thermal Annealing with Ni-Ferritin”, Journal of the Korean Physical Society, Vol.56, No.3, pp842-845, March 2010.
- 1-6. Li Lu, Takashi Nishida, Masahiro Echizen, Kiyoshi Uchiyama, and Yukiharu Uraoka, “Annealing and Composition Effects of $(\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x})\text{Ta}_2\text{O}_6$ Thin Films Fabricated by Sol-Gel Method”, Jpn. J. Appl. Phys. 49 (2010) 09MA13.
- 1-7. Li Lu, Takashi Nishida, Masahiro Echizen, Kiyoshi Uchiyama, and Yukiharu Uraoka, “Electrical Properties of BaSrTaO Thin Film Fabricated by Sol-Gel Method”, IEICE Trans. Electron., E93-C, No.10, 2010, p.1511-1515.
- 1-8. B. Zheng, M. Uenuma, Y. Uraoka and I. Yamashita, “Construction of a ferritin dimer by breaking its symmetry Nanotechnology 21 (2010) 445602 (8pp).
- 1-9. M. Uenuma, K. Kawano, B. Zheng, M. Horita, S. Yoshii, I. Yamashita and Y. Uraoka, “Resistive Memory Utilizing Ferritin Protein with Nano Particle” Key Engineering Materials Vol. 470 (2011) pp 92-97
- 1-10. M. Uenuma, K. Kawano, B. Zheng, N. Okamoto, M. Horita, S. Yoshii, I. Yamashita and Y. Uraoka, “Resistive random access memory utilizing ferritin protein with Pt nano particle”, Nanotechnology 22 (2011) 215201.
- 1-11. L. Lu, T. Nishida, M. Echizen, K. Uchiyama, and Y. Uraoka, “Thickness Dependence of Electrical Properties for High-k SrTa_2O_6 Thin Films Fabricated by Sol-Gel Method”, Jpn. J. Appl. Phys. 50(2011) 03CA05.

【渡部 G】

- 2-1. N. Zettsu, "Label-Free Biosensing by Localized Surface Plasmon Resonances of Gold Nanostructures on Glass", *Nanomedicine in Diagnostics* (accepted).
- 2-2. B. Zheng, N. Zettsu, M. Fukuta, M. Uenuma, T. Hashimoto, K. Gamo, Y. Uraoka, I. Yamashita, and H. Watanabe, "Versatile protein-based bifunctional nano-systems (encapsulation and directed assembly): Selective nanoscale positioning of gold nanoparticle-viral protein hybrids", *Chemical Physics Letters* **506** (2011) 76.

【芝G】

- 3-1. Masatoshi Ikemi, Takashi Kikuchi, Sachiko Matsumura, Kiyotaka Shiba, Sota Sato and Makoto Fujita, "Peptide-coated, Self-assembled $M_{12}L_{24}$ Coordination Spheres and Their Immobilization onto an Inorganic Surface", *Chemical Science* vol. 1, pp. 68-71, 2010 (DOI: 10.1039/C0SC00198H, Edge Article)

【磯野 G】

- 4-1. Itsuo Hanasaki, Jens H. Walther, Satoyuki Kawano, Petros Koumoutsakos, "Coarse-grained molecular dynamics simulations of shear-induced instabilities of lipid bilayer membranes in water", *Physical Review E*, Vol.82, 051602 (6 pages) (2010)
- 4-2. Evangelos M Kotsalis, Itsuo Hanasaki, Jens H Walther, Petros Koumoutsakos, "Non-periodic molecular dynamics simulations of coarse grained lipid bilayer in water", *Computers and Mathematics with Applications*, vol.59, pp.2370-2373 (2010)

【富田】

- 5-1. "Resonant photon transport through metal-insulator-metal multilayers consisting of Ag and SiO_2 ", Maiko Yoshida, Satoshi Tomita, Hisao Yanagi, and Shinji Hayashi, *Physical Review B*, Vol. 82, 045410 (7 pages), July 2010.
- 5-2. "Electron magnetic resonance in interacting ferromagnetic-metal nanoparticle systems: experiment and numerical simulation", Chiharu Mitsumata, Satoshi Tomita, Masayuki Hagiwara, and Kensuke Akamatsu, *Journal of Physics: Condensed Matter*, Vol. 22, Issue 1, 016005 (10 pages), January 2010.

(4-2) 知財出願

- ① 平成22年度特許出願内訳(国内 3件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 7件)