

研究終了報告書

「生体高分子の階層的な集合化を利用したナノスケール熱動態の理解と機能制御」

研究期間：2017年10月～2021年3月

研究者：澤田 敏樹

1. 研究のねらい

近年のデバイスの小型化や高集積化に伴い、熱輸送に大きな注目が集まっている。中でも、界面抵抗を劇的に低下させて高効率な熱輸送を実現するための柔らかい熱界面材料に注目が集まっている。一般に有機系高分子は、絶縁性であり、柔らかい構造をもつため、熱界面材料として高い潜在性をもつものの、その熱伝導率は金属やセラミックスと比較して2～3桁低いことが問題となっている。絶縁材料は自由電子をもたないため、格子振動が熱輸送を支配しており、中でもフォノンの平均自由行程や群速度が熱伝導率を決定する大きな因子となっている。そのため、従来高分子の高熱伝導化を図る手法は、高分子鎖を配向させた長い共有結合の利用に限られてきた。この手法は、熱伝導率は確かに向上するものの、配向方向と垂直方向の熱伝導率は無配向な状態より大幅に低下する異方性熱伝導であり、延伸などの配向処理が必須となる。本研究では、簡便な熱界面材料の創製を目指し、有機系高分子の非共有結合を利用した熱輸送でありながら、高熱伝導性をもつ集合体を構築することをねらいとする。一部の生体高分子は、規則的に集合化するよう進化を遂げていることから、高度に構造制御された集合構造を形成できるものと期待される。本研究では、研究者が既に見出している、繊維状ウイルスの一種であるM13バクテリオファージ(ファージ)が規則的に集合化した集合体(フィルム)が、非共有結合を基にした集合体であるにもかかわらず高い熱拡散率を示すという新しい知見を基に、集合構造を制御するとともに、それらが高熱伝導化される機構を明らかにし、さらに他の生体高分子へと展開することにより、生体高分子の熱伝導性材料としての潜在性を明らかにすることを目的とした。最終的には、高熱伝導化機構を合成高分子などで再現することにより、新たな熱輸送材料の創製へと繋げる。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、繊維状ウイルス(ファージ)の集合化を制御して高熱伝導化を図り、高熱伝導化現象の機構を理解するとともに、熱輸送材素材としてのファージの有用性を明らかにすることを目的とした。

高撥水性樹脂でパターンニングしたガラス基板上でファージの超純水溶液を乾燥させることで集合化させてファージからなるフィルムを調製した。フィルムの外側ではマランゴニ対流に基づいて集合化するため、目視でも厚いことが確認され、この際、その熱拡散率が $63 \times 10^{-8} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ と、無配向な場合と比較して約10倍大きな値であることを見出していた。集合構造を偏光顕微鏡により観察した結果、外側ではスメクチック液晶配向しているのに対し、中央側や中間部ではネマチック配向していることがわかった。原子間力顕微鏡によりさらに詳細に構造を評価した結果、分子レベルでも同様の集合構造であることがわかった。小角X線散乱により集合状態を評価した結果、いずれの位置でもファージは分子レベルではヘキサゴナルパッキングしてお

り、さらにフィルムの外側ではミリメートルオーダーでファージが高度に配向しているのに対し、それ以外の箇所では配向性が大幅に低いことがわかった。すなわち、分子レベルからマクロスケールに至るまで規則的に集合化することが高熱伝導化には重要であることが明らかとなった。得られた知見を基に、様々な条件下で集合化させてフィルムを調製し、分子あるいは集合構造と熱拡散率を評価することで、ファージがヘキサゴナルパッキングして形成するマイクロメートルオーダーのドメインを欠陥無く集合化させることが高熱伝導化には重要であることや、ファージタンパク質表層で水和した水分子の寄与などを明らかにした。

ファージは生体高分子集合体であるため、高熱伝導化できたとしても、高温下では変性して構造が変化し、熱伝導性が低下することが懸念される。そのため、上記で構築したファージフィルムを 150 度で 30 分間熱処理し、その集合構造や熱拡散率を評価した。その結果、高熱拡散率を示すスメクチック液晶配向した集合体では、熱処理しても高い熱拡散率が維持されるのに対し、それ以外の集合構造の場合には熱処理により熱拡散率が低下することがわかり、規則的な集合化が高熱伝導化のみならず、150 度という生体高分子としては高温での熱処理に対する耐熱性にも重要であることを見出した。さらに、ファージの成形性や加工性の向上や有機溶媒の利用を可能とすることを目指し、オリゴエチレングリコールによる表面の化学修飾を実施した。その結果、適切な鎖長で修飾した際には、水/有機溶媒混合溶媒への溶解性が向上し、またその際のファージとしての機能も維持されることがわかった。それに基づき、混合溶媒から集合化させてフィルム化させても、規則的な集合化が可能であり、結果として高い熱拡散率を発現することもわかった。

以上の通り、ファージの集合構造の制御に基づいて高熱伝導化できることを見出し、また多面的に熱輸送材としてのファージの利用可能性を拡張することを達成し、生体高分子集合体の熱輸送材としての有用性を明らかにすることができた。

(2) 詳細

研究テーマ A「繊維状ウイルスの構造制御に基づく高熱伝導化とその機構の理解」

ファージの超純水溶液を高撥水性樹脂でパターンニングしたガラス基板上で乾燥させることでファージからなるフィルムを調製でき、この際には、マランゴニ対流を基にした流動配向によりフィルムの外側ではファージがよく配向し、その熱拡散率が $63 \times 10^{-8} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ と、無配向な場合と比較して約 10 倍大きな値であることを見出していた。この値は無機材料であるガラスに匹敵するほど高い値であり、有機系高分子集合体の非共有結合を介した熱輸送であることを考慮すると、極めて高い値と言える。フィルムの中間部や中央側の熱拡散率の値は、無配向フィルムと比較してほぼ同程度であったことから、フィルムの外側では熱輸送に適した構造を形成しているものと推察される。

この高い熱拡散率を発現するための構造因子を明らかにすることを旨とし、様々な構造解析を実施した。偏光顕微鏡 (POM) 観察の結果、フィルムの外側ではスメクチック液晶配向しているのに対し、中間部や中央側ではネマチック液晶配向していることがわかった (図 1a)。原子間力顕微鏡 (AFM) 観察の結果 (図 1a、インセット)、外側ではファージの分子鎖長に一致する約 $1 \mu\text{m}$ 幅の層状構造が観察され、分子レベルでも確かにスメクチック液晶配向していることがわかった。また中間部や中央側では層状構造は見られず、いずれも POM 観察結果と同様の

配向構造を分子レベルでも形成していることがわかった。さらに、放射光を利用した小角 X 線散乱(SAXS)により解析した結果、例えば無配向フィルムであっても、面間隔の逆数比が $1:\sqrt{3}:2$ となる位置にピークが見られ、いずれも分子レベルではヘキサゴナルパッキングしていることがわかった(図 1b)。本結果はすなわち、分子レベルのパッキングは熱輸送には寄与していないことを示唆している。SAXS の二次元パターン的一次ピークの方位角スキャンを実施し、半値全幅(FWHM)から配向度を算出した。その結果、外側の配向度は 0.81 であり、最大値である 1 に近い値であったのに対し、中間部では 0.19、中央側では 0.01 と低い値であり、また無配向フィルムではピークが検出されなかった(図 1c)。以上の構造解析の結果を併せて考えると、ファージがヘキサゴナルパッキングして集合化したドメインが、フィルムそれぞれで異なるサイズで存在しており、そのドメインの配向度がフィルムの位置によって異なっていると考えられ、外側ではファージが密にパッキングして層状に配向したドメインがさらに階層的に高度に配向していることを示している。すなわち、欠陥としてはたらくドメイン界面が少なくなるように高度に配向した構造を繊維状ファージ集合体が形成することが、非共有結合を介した熱輸送でありながら高い熱伝導性を示す構造であることを明らかにした。

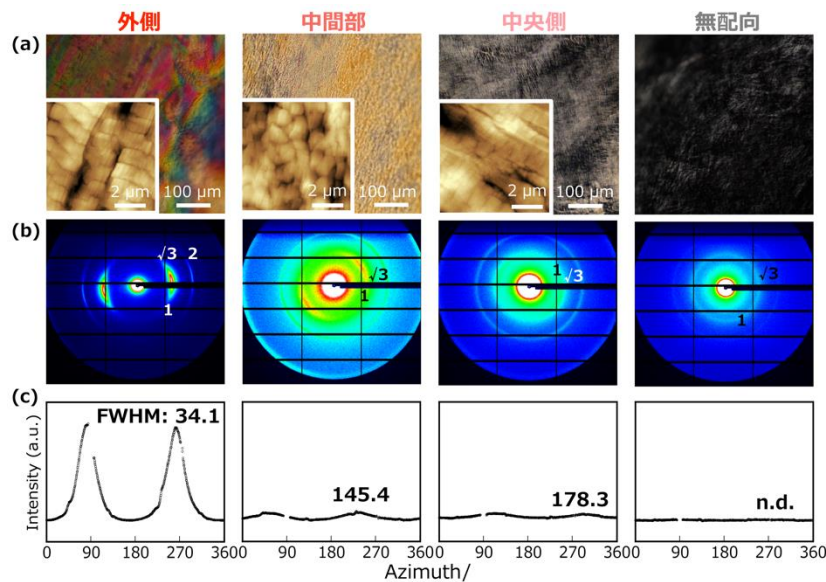


図 1 ファージフィルムの構造解析

(a) 偏光顕微鏡像 (インセットは原子間力顕微鏡像) (b) 小角 X 線散乱の二次元パターン (c) 一次ピークの方位角スキャン (グラフ内の数字は半値全幅を示す)

上記で得られた知見を基に、さらなる集合構造の制御に基づいた高熱伝導化を検討した。液滴内に生じるマランゴニ対流は、その液滴サイズに大きく依存することが知られている。こまでは直径 15 mm の液滴になるようパターンニングしてきたが、そのサイズを 10 mm、5 mm と変化させて同様にファージが集合化したフィルムを調製した。フィルム外側の熱拡散率を測定した結果、フィルムのサイズが小さくなるに伴ってその熱拡散率は増大し、特に 5 mm 直径のフィルムの外側の値は $140 \times 10^{-8} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ であり(図 2a)、上述した 15 mm の場合と比較しても 2 倍以上、無配向と比較すると 20 倍以上大きな熱拡散率をもつことがわかった。この値はガラスの熱拡散率よりもさらに高い値であり、サイズを変えるだけでファージが形成する集合体の熱拡

散率が大幅に増大することを見出した。集合構造を同様に評価した結果、いずれも POM 観察からいずれも同様にスメクチック液晶配向しており、また SAXS から算出される配向度は同定度であった。一方で原子間力顕微鏡を広範囲に観察した結果、ファージが集合化して形成するドメインの幅が異なっており、直径 15 mm のフィルムの場合には 2-3 μm であったものが直径 10 mm の場合には約 5 μm 、直径 5 mm の場合には約 10 μm であった(図 2b)。さらに直径 5 mm のフィルム内に形成されるファージの層状構造は、フィルムサイズの減少に伴い屈曲することなく集合していることがわかり、数十マイクロメートルオーダーに渡って規則的に集合し、より高い規則性をもつ集合構造を形成していることがわかった。さらに広範囲に観察して画像解析した結果、フィルムサイズの減少に伴って確かにドメイン間に形成される欠陥が減少していることが明らかとなった。以上の結果から、マランゴニ対流の制御に基づく集合化の制御により、より欠陥の少ない集合化が可能となり、結果として高い熱拡散率を示す集合体を得られることが明らかとなった。

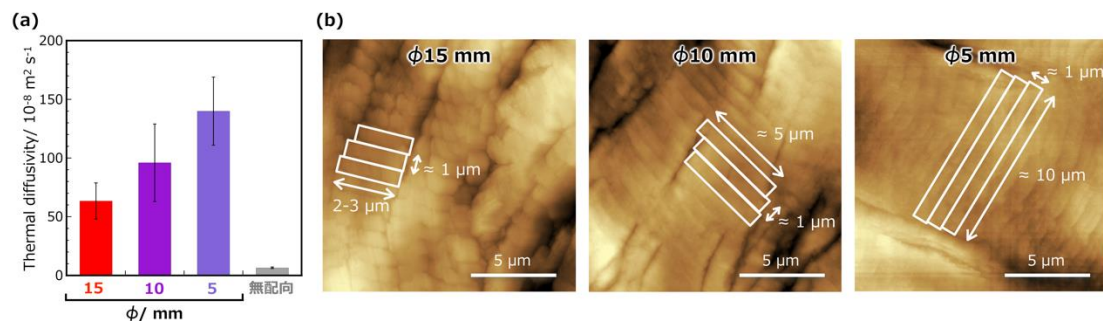


図 2 サイズの異なるフィルムの熱拡散率ならびにその集合構造
(a) 熱拡散率 (b) 原子間力感顕微鏡像

さらなる集合化制御や高熱伝導化機構を理解するため、ファージ溶液を乾燥させて集合化させる際の相対湿度を制御し、フィルムを調製した。その結果、集合構造に劇的な違いは見られなかったものの、相対湿度が高くなるほど得られる集合体の熱拡散率が低下することがわかった。さらに、フィルムをそれぞれ真空乾燥して熱拡散率を測定した結果、低湿度条件下で調製したフィルムは熱拡散率が数十パーセント上昇したのに対し、高湿度条件下で調製した場合には三分の一程度まで低下した。ファージはタンパク質を主成分とする生体高分子であり、一般にタンパク質表層には強固に水和した水分子が存在することが知られており、集合化により形成される初期構造によって水分子の寄与が異なることが明らかとなり、本高熱伝導化現象に水分子が寄与していることが示唆された。様々な詳細な検討の結果を併せて考えると、ただファージを配向させれば熱拡散率が向上するわけではなく、スメクチック液晶のように規則正しく集合化させながら配向させることが重要でありその上で水和水をなるべく除去することで、高熱伝導化が可能になるものと推察される。

以上の通り、繊維状ウイルスの一種であるファージの集合化を様々制御することで高熱伝導化が可能となることを明らかにし、高熱伝導化に重要な構造因子を見出した。これ以外にも、ファージがカーボンナノチューブのような高熱伝導性を持ちながら凝集性の高いフィラーを分散させながらフィルム化させる際にも有用であることも見出しており、熱伝導性材料の素材

としてのファージの有用性を明らかにした。

研究テーマ B「繊維状ウイルスフィルムの利用可能性の拡大」

生体高分子集合体であるファージからなるフィルムの耐熱性の評価や有機溶媒の利用を可能にする化学修飾を実施することで、本フィルムの熱伝導性材料としての利用可能性を拡大することを目指した。

生体分子であるタンパク質は加熱プロセスによって容易に変性することが知られており、一般的な球状タンパク質の水中における変性温度は、一部の超好熱性タンパク質やウイルスのキャプシドなどを除き、約 60 度程度である。そのため、高い熱拡散率を示すファージからなるフィルムの加熱に対する安定性を評価することは、熱伝導性材料としての潜在性を明らかにする上では、重要となる。軍用電子機器では、望ましい高温目標は 125 度であるが、自動車用途では少なくとも 140 度であるため、ファージフィルムを 150 度で 30 分間熱処理し、熱拡散率や集合構造の変化を評価した。

熱処理を施した後にフィルムを観察した結果、目視ではほとんど違いは見られなかった。フィルムそれぞれの位置における熱拡散率の値を同様に測定した結果、フィルムの外側の値は実験誤差の範囲内で熱処理前と同程度の値であったが、フィルムの中間部、中央側、また無配向フィルムの熱拡散率は熱処理によってわずかに減少した(図 3)。重要なことに、熱処理を繰り返しても、少なくとも 5 回までは熱拡散率の値はそれ以上の変化を示さず、フィルムの熱安定性が実証された(図 3、インセット)。以上の結果から、フィルムの外側で形成されている高度に配向した集合構造は、熱処理に対して熱拡散率を維持するためには不可欠であることが明らかとなり、生体高分子集合体でありながら、150 度といった生体高分子としては高温の熱処理であっても熱拡散率を維持できることが明らかとなった。

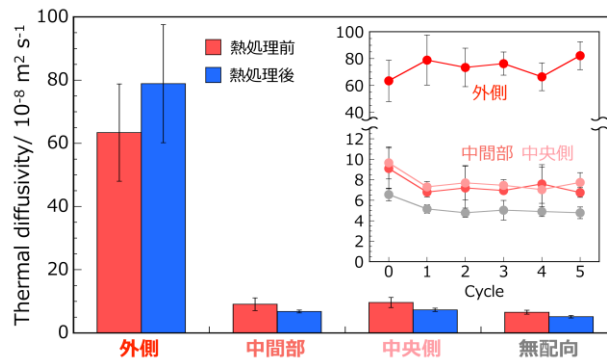


図 3 熱処理したファージフィルムの熱拡散率

生体高分子集合体であるファージは、有機溶媒には溶解せず、変性に伴い凝集するため、有機溶媒を利用することはできない。ファージフィルムの成形性や加工性の向上を目指し、ファージ表層にオリゴエチレングリコール(OEG)を導入し、有機溶媒への耐性や溶解性を向上させることを目指した。鎖長の異なる OEG(平均重合度: 3, 6, 10)をアミンカップリングによりファージ表層に導入した結果、鎖長の増大に伴い導入率は低下するものの、確かに導入できることがわかった。導入により、水/有機溶媒混合溶媒に対する溶解性が向上し、溶解性には OEG の

導入率よりも OEG の鎖長の方が重要であり、平均重合度 10 の OEG の場合に最も良く混合溶媒に溶解することがわかった。ファージの大腸菌に対する感染能を指標として有機溶媒への耐性を評価した結果、いずれも有機溶媒を経由することで感染能は低下するものの、平均重合度 10 の場合には、未修飾や他の重合度の場合と比較して感染能の低下が大幅に抑えられることがわかった。これに伴い、混合溶媒から集合化させてフィルム化した場合には、平均重合度 10 の OEG の場合には超純水から調製したファイルと同程度の熱拡散率を示したのに対し、それ以外の場合には熱拡散率は低下した。以上から、適切な鎖長の OEG によりファージを修飾することで、有機溶媒からの製膜が可能になり、凹凸のある表面や疎水性の高い基板であっても、それら基板上でのフィルム調製に繋がると考えられる。

以上の通り、繊維状ファージからなるフィルムの材料としての有用性を明らかにすると共に、利用範囲を拡張することに成功した。

3. 今後の展開

繊維状ファージが示す規則的な集合化が高熱伝導化に重要であることを見出しており、今後はさらなる集合化の制御に基づき、さらなる高熱伝導化に繋がる。他のウイルスや生体高分子(集合体)へと展開することにより、規則的な高分子集合体の熱輸送材としての有用性を明らかにすることができる。これらの検討により、高分子の非共有結合を介した熱輸送の有用性を明らかにするとともに、新しい熱界面材料を簡便に創製するための設計指針を確立できるものと期待される。

一方で、ファージフィルムの材料展開といった観点からは、より長い鎖長の OEG(あるいはポリエチレングリコール)を導入することにより、様々な有機溶媒を自在に利用できるようになると期待される。おそらくは立体障害のためと考えられるが、平均重合度が 10 より大きい OEG を用いた際には導入効率が大幅に低下したことから、ファージ表層から重合を開始する戦略により、より高分子量の水溶性高分子を高い導入率で導入できると考えられる。導入率や分子量、また高分子のモノマー構造や配列を制御することにより、生体高分子でありながら様々な有機溶媒に対して構造を維持しながら溶解できるものと期待され、ファージフィルムの材料展開へと繋がるものと期待される。

4. 自己評価

繊維状ファージの集合構造の制御に基づく高熱伝導化とその理解に注力し、研究開始時と比較するとはるかに高い熱拡散率をもつ集合体を構築することができた。分子レベルでの機構の理解には到達していないものの、生体高分子の集合体が高熱伝導化するための様々な因子を明らかにすることができ、非共有結合を介した熱輸送の理解を大幅に開拓することができた。当初は様々な生体高分子へと展開することを計画していたが、構造解析の容易なファージに焦点を当てることにより、研究を深化させることができたと考えている。生体高分子は一般に耐熱性が低く、熱輸送材としては不適と考えられてきたものの、その構造や集合化を制御することにより、新たな可能性を拡張できたと考えられる。得られた熱輸送に関する知見を生体高分子から合成高分子へと展開することができれば、新しい熱輸送材の設計や創製に繋がると考えられる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 5件

1. Toshiki Sawada, Yuta Murata, Hironori Marubayashi, Shuichi Nojima, Junko Morikawa, Takeshi Serizawa. Filamentous Virus-Based Assembly: Their Oriented Structures and Thermal Diffusivity. Scientific Reports. 2018, 8, 5412.

繊維状ファージが規則的に集合化したフィルムを構築し、その配向構造と熱拡散率について明らかにした。マランゴニ対流を利用した集合化制御を利用することで、規則的な集合化を達成することができ、有機系高分子の非共有結合を介した熱輸送でありながらガラスに匹敵する熱拡散率を達成できることを見出した。この際、ファージ集合体の分子レベルでの集合化制御に加え、サブミリメートルスケールといったマクロな集合化制御も重要であることを見出し、生体高分子からなる階層的な集合化が高熱伝導化に重要であることを初めて明らかにした。

2. Toshiki Sawada, Yuta Murata, Hironori Marubayashi, Shuichi Nojima, Junko Morikawa, Takeshi Serizawa. High Thermal Diffusivity in Thermally Treated Filamentous Virus-Based Assemblies with a Smectic Liquid Crystalline Orientation. Viruses 2018, 10, 608.

繊維状ファージが形成する規則的で高配向な集合体示す高い熱拡散率が、生体高分子からなる集合体であるにもかかわらず 150 度の熱処理によっても維持されることを明らかにした。この際、スメクチック液晶配向した集合体の場合は 150 度での熱処理を繰り返してもその熱拡散率や集合構造が変化しなかったのに対し、ネマチック液晶配向した集合体や無配向な集合体の場合には熱拡散率が数十パーセント低下したことから、層状に規則的に集合化することが、耐熱性に重要であることを見出した。

3. Toshiki Sawada, Taiki Tsuruoka, Naoki Ueda, Hironori Marubayashi, Shuichi Nojima, Junko Morikawa, Takeshi Serizawa. Thermally Conductive Molecular Assembly Composed of an Oligo(ethylene glycol)-Modified Filamentous Virus with Improved Solubility and Resistance to Organic Solvents. Polymer Journal 2020, 52, 803-811.

繊維状ファージの有機溶媒に対する耐性ならびに溶解性の向上において、適切な鎖長(平均重合度 10)のオリゴエチレングリコールによるファージ表層の化学修飾が重要であることを見出した。適切な鎖長を導入した場合には、超純水/有機溶媒混合溶媒に対する溶解性が向上し、また感染能が相対的に維持されることを明らかにした。これに伴い、混合溶媒から集合化させた際にも規則的な集合構造を形成することができ、超純水から調製した集合体(フィルム)と同様の高い熱拡散率を発現することを見出した。

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0 件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- ・プレスリリース(東工大・JST)ウイルスでできた熱伝導フィルムを開発(2018年4月4日)
日刊工業新聞、化学工業日報、科学新聞、電子デバイス産業新聞、財經新聞に掲載

ScienceDaily など海外 9 の Web サイトに掲載

- ・文部科学大臣表彰若手科学者賞(文部科学省)令和 3 年度
- ・日本ペプチド学会奨励賞(日本ペプチド学会)令和 2 年度
- ・若い世代の特別講演会講演証(日本化学会)平成 30 年度
- ・広報委員会パブリシティ賞(高分子学会)平成 30 年度