

June 30, 2011



.....
「ソフトインターフェースの分子科学」
.....

News Letter Vol. 7

文部科学省科学研究費補助金
新学術領域研究（研究領域提案型）

領域番号:2005

領域略称名:ソフト界面

領域代表者:前田 瑞夫

< 目 次 >

領域代表挨拶—新学術領域「ソフト界面」後半にむけて	1
研究者紹介	
計画メンバー	3
公募メンバー	8
関連イベント情報	20

領域代表挨拶

新学術領域「ソフト界面」後半にむけて

領域代表者 前田瑞夫（理化学研究所）

このたびの東日本大震災で被災された皆さまに心よりお見舞いを申し上げます。本領域のメンバーにも多数の被災者が居られます。一日も早い復興を祈念いたしますとともに、個人としても領域代表としても出来る限りの協力をいたしたいと考えております。

平成 20 年 12 月に発足した当領域も、早いもので 4 年目に入りました。後半に入る機会に文部科学省において平成 23・24 年度の公募研究の募集・審査が行われ、本年 4 月に 25 件の採択が発表されました。このうち 13 件は新しい課題であり、本領域に 13 名の公募研究者を新たにお迎えすることになりました。これらにつきましては本ニュースレターに研究紹介がございます。研究代表者の皆さま、どうぞよろしく願いいたします。

一方、平成 21・22 年度から継続の公募研究は 12 件です。引き続きどうぞよろしく願いいたします。しかし、このうち 2 件は最先端・次世代研究開発支援プログラム（2 月 10 日発表）に採択されているため辞退手続きが進んでいます。また 1 件は特別推進研究の採択に伴い分担者として辞退を余儀なくされています。したがって継続の公募研究は 9 件となりますが、辞退された枠については補欠候補繰り上げの可能性があります。さらに 21・22 年度の公募研究者から他に 3 件の最先端・次世代プログラムが採択されています。まことにご同慶の至りであり、領域の研究者として大変誇らしく思っております。

なお平成 21・22 年度の計画研究代表者であったが、これら様々な要因で後半は参画されないことになった研究者の皆さまには、引き続き当領域の発展にご協力をお願いいたしたく、本領域独自に設定した制度である「連携協力者」への就任をお願いいたしましたところ、皆様にご快諾をいただきました。「連携協力者」は公開シンポジウムだけでなく一般にはクローズされている領域会議へもこれまで同様に参加が可能です。ポスター発表もしていただけます。平成 21・22 年度の研究成果はもとより、それがもととなって生まれた成果も、最終の領域成果報告のなかに盛り込ませていただきますので、引き続き深いお付き合いをお願いいたしたく存じます。なお大学・公的機関の連携協力者には必要に応じ、また予算の許す範囲で、領域会議への旅費の補助をいたしたく、JMC 事務局もしくは領域事務担当の長崎先生にご相談いただければ幸いです。

一方、評価委員の梶山先生から、産業界研究者のご意見や情報を取り入れることの重要性を指摘いただき、また若い研究者と産業界との交流の必要性も併せて強調されておられますことから、この「連携協力者制度」をこれまで本領域の公開シンポジウム等に熱心に参加して下さっている企業研究者の皆さまにも広げることとし、お願いをいたしましたところ、15 社 15 名の方々にご協力いただけることになりました。これら連携協力者の皆さまには非公開の領域会議にもご参加いただき、産業界の視点から助言をしていただくことと

しています。ソフト界面の科学は、教科書的基礎と実学的応用のあいだをつなぐ「基礎研究」であると位置づけられると思います。交流の実があがることを期待しております。

さて、本領域を含め、平成 20 年度発足の新学術領域研究 21 領域が、昨年 9 月に中間評価（5 年間の 3 年目）をうけました。21 件のうち A+評価が 3 件、A 評価が 17 件、B 評価は 1 件となっています。当領域に対する評価は A、コメントは以下の通りですので転記してご紹介します。大変好意的な評価であり、皆さまのご尽力のおかげと感謝しています。一方でプレゼンした立場から申しますと、学術的成果の目玉がもう一つ二つあると有り難かったところですが、これは贅沢というべきでしょう。成果の最終とりまとめに向けて、引き続きご支援をよろしくお願いいたします。皆様のご研究の発展を祈っています。

A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

本研究領域は、ソフト界面の科学の新しい学理領域の確立を目的とし、生体分子を規範とした高分子の合成や機能創成に向けた研究を展開している。ユニークな高分子界面の特異性を学理的に解明、操作を行う側面と、そのソフト界面の興味深い機能を活かした応用に結び付けるためのシーズ発現という側面がターゲットである。非常に複雑であるにも関わらず、シーズとなり得る意義のある研究成果が蓄積されており、目的達成に向け、着実に良好な進捗を示している。

本研究領域は、合成、分子計測、分子認識の 3 つの研究項目から構成されており、領域代表者のリーダーシップの下で力量のある研究者が揃っている。各研究グループはもとより、研究領域内での個々の共同研究も積極的に推進されており、研究者間の連携が有効に機能している。また、研究成果の公表は論文や特許、シンポジウムやワークショップの開催、書籍出版等幅広く取り組まれており、評価できる。さらに、研究領域内において、研究分野の枠組みを超え、若手研究者のための新しいスタイルの研修コースを設立し、若手研究者の育成を含め、将来展望を柱とした運営指針は評価すべき点である。今後もさらに研究領域を発展させ、新しい概念としてのソフト界面研究領域の確立のための展開を期待する。

(http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/hojyo/chukan-jigohyouka/1301253.htm)



温度応答性ソフトインターフェースの創成と生体分子認識制御

研究概要:クロマトグラフィー法は種々の化合物などの分離・分析の基盤技術として広く応用されている。一方で、生体由来分子、特にタンパク質や細胞などとの相互作用を制御する表面は、タンパク質の変性や、細胞の生存率を維持するために水系で用いられることがきわめて重要である。我々は、基材表面に感温性高分子をグラフトしたソフトインターフェースを構築し、温度変化に伴う界面の物性制御とともに生体分子との相互作用を制御する新しい基材設計を進めている。ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PIPAAm)とその誘導体は、水中温度変化に応答してその溶解性を大きく変化する高分子である。この高分子誘導体からなるソフトインターフェースをマイクロキャピラリー内に構築することにより、PIPAAm 誘導体修飾キャピラリー内で生体分子との相互作用を温度変化のみで大きく変化させられるだろう。そこで、本研究では、表面開始原子移動ラジカル重合により PIPAAm 誘導体ブラシ表面をキャピラリー内表面に構築し、このキャピラリー内表面と種々生理活性物質との相互作用の変化を、表面修飾温度応答性高分子の物性変化との相関から詳細に議論し、生体分子との相互作用制御を実現する基盤技術を確認することを目的とした。この基盤技術は、微量で高活性な生理活性物質の効率的分離・回収に有用となると期待される。



代表者：菊池 明彦
東京理科大学・基礎工
学部・材料工学科

表面微細加工とナノグラフト層形成によるソフトインターフェースの精密設計

研究概要:表面微細形状と表面化学修飾はソフトインターフェースの設計において極めて重要である。本研究では表面微細加工と制御ラジカル重合によるナノグラフト層形成法を組み合わせることで3次元形状、表面自由エネルギー、表面力学物性の異なるソフトインターフェースを自在に設計する手法を確立することを目的とする。表面修飾可能な官能基を側鎖に有し、かつ様々なナノ・マイクロ形状を精密に制御可能な高分子を合成し、そのフィルム表面に対してマイクロ・ナノインプリンティングによるパターンニング、あるいは基板上への高分子溶液のエレクトロスプレーデポジション(ESD)によるナノファイバー不織布調製を行い、様々な 3 次元形状を有する表面を形成する。さらにそれら表面への表面開始原子移動ラジカル重合(ATRP)を利用して、さまざまな表面特性を有するポリマーナノグラフト層を調製し、表面3次元形状、表面物理化学的性質と分子運動特性を制御したソフトインターフェースを構築する。また新たに接着性ペプチドミミックユニットを含む高分子グラフト層による薬物徐放層のステンレス基板への固定化とその構造解析、さらにモデル薬物の放出挙動についても検討する。



代表者：高原 淳
九州大学先端物質
化学研究所

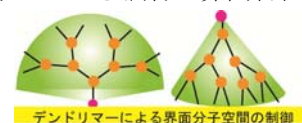
生体機能性樹状高分子を用いたソフトインターフェースの設計

生体分子や高分子などから成る、ソフトマテリアルの界面は分子の空間配置(密度、三次元構造)などによって、その性質が大きく変化することが知られている。そのため、界面の分子配置を制御する手法の開発は重要である。本研究では、精密な分子構造を持つ dendrimer を界面の構成要素として選び、自己組織化膜などの界面を構築し、生体機能を中心とした機能の解析を行っている。 dendrimer を利用して制御する分子としては特に生体分子認識に関係する生理活性糖鎖を選んでいる。生理活性糖鎖の空間を制御することで、病原性のタンパク質など、タンパク質と糖鎖間の未知なる生体機能性を解析し、同時にタンパク質や細胞の機能を制御していくことを目指す。また、こうした技術を利用することで、バイオインターフェースを構成する際に重要となる、ポリマーブラシ制御のテンプレートとしても用いていく。

また、こうした dendrimer 界面については、ナノレベルの凹凸構造や分子の高密度な構造を持つことから独特の界面物性を発揮する。分子の高密度な込み合いと凹凸構造に基づき、超親水性や超撥水性などを呈する。そして、こうした物性はタンパク質の付着や忌避活性などの機能として現れる。こうした独特の物性を利用することで、実際のバイオインターフェースの設計についても提案を行っている。



代表者：三浦 佳子
九州大学大学院工学
研究院・化学工学部門



dendrimer による界面分子空間の制御

計画研究者紹介 A 02

高分子ブラシの機能と近傍の水の動態との相関に関する研究

研究概要:細胞の接近を妨げない十分な長さを有し種々のリガンドを担持した高分子ブラシを集積したバイオチップを構築する際に、細胞の非特異的接着を回避すれば、より高い選択性・感度を有する細胞センシング素子可以实现できる。ところで、血液適合性を有する高分子材料近傍の水の水素結合ネットワーク構造を詳細に検討した結果、「水に優しい材料は体にも優しい」ことが、少なくとも生体と特異的相互作用を有さない材料において普遍性を有することが明らかになりつつある。

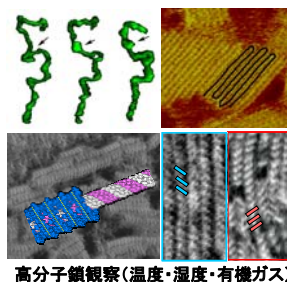
本研究計画では、双性イオン型やノニオン性等各種の高分子ブラシを構築し、その生化学的機能を調査すると共に、ブラシ表面近傍に存在する水の構造を赤外分光法、和周波発生法などの各種振動分光法により調査し、当該機能と水構造との相関を調査する。そこで得られた知見をもとに、高分子ブラシをバイオチップの素子として用いて、高い特異性と感度を有する細胞センサを開発する。また、上記振動分光法により得られるブラシ近傍の水構造に関する情報と、熱測定などにより得られる情報との相関を調査する。これまで、材料に含まれる水の低温結晶化現象が、当該材料の生体適合性発現と密接な関係があるとの指摘がなされてきたが、温度可変赤外分光法を用いて、その妥当性の検証を行う。



代表者：北野 博巳 分担者：源明 誠
富山大学大学院理工学研究所

ソフトインターフェースの高分子鎖構造直接観察と解析

研究概要:原子間力顕微鏡は、材料を分子・原子レベルで観察できる顕微鏡であるがソフトマテリアルである高分子を分子鎖レベルで観察するのは必ずしも容易ではない。我々は、高分子の2次元膜である高分子単分子膜を用いることで分子鎖レベルの観察が可能になることを示し、高分子の孤立鎖、結晶、さらにはらせん高分子のらせん構造等の分子レベルの観察に成功し報告してきた。また、室温では固体である高分子が基板上的孤立鎖の状態では、高湿度下で活発に運動することも見出し、その運動挙動を実時間観察し報告している。本研究領域では、主として高分子単分子膜を用いて、特に高倍での各種環境下(高温、高湿度、有機ガス等)での観察手法の確立に注力する。高分子孤立鎖の全体の運動は比較的低倍で観察可能であるが、高分子結晶等の観察は超高倍観察が必要であり、その各種環境下での観察は挑戦的な課題である。ソフトマテリアルである高分子材料にとって各種環境下での高倍観察技術が確立できれば極めて有用な知見が得られると期待される。



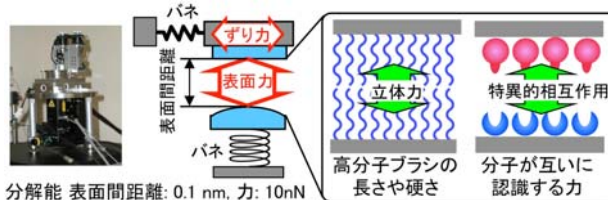
高分子鎖観察(温度・湿度・有機ガス)



代表者：熊木 治郎
山形大学大学院理工学研究科・機能高分子工学専攻

生体機能分子を固定化したソフト界面の表面力測定

研究概要:本研究は、2つの表面間の相互作用の距離依存性を直接評価できる表面力測定を中心手段とし、分子認識など、固-液界面における分子膜の特性を明らかにし、ソフト界面の分子科学に寄与することを目的とし、さらに生体分子間の相互作用、医用材料表面の評価を可能とする方法論の開発を目指す。



代表者：栗原 和枝
東北大学原子分子材料科学高等研究機構

具体的には、遺伝情報転写に関わるタンパク質群などの生体機能分子を対象とし、様々な生体分子の配向制御した固定化法の開発、DNAの転写制御に関するタンパク質群の相互作用の直接測定を行う。さらに領域内の他の研究者の扱う高分子ブラシ層ならびに分子認識系の評価を行い、その特性を明らかにし、ソフト界面の分子科学の確立に資する。ブラシ中の高分子鎖の広がり、膨潤、圧縮弾性率などの評価を表面力測定、ならびに水晶発振子マイクロバランスで評価する。

3次元ナノ相分離膜構造と高感度分子認識能の動的解析

研究概要: 生体分子認識部位を有する分子と非特異吸着抑制分子とで構成する複合単分子層の高度な分子認識機能発現と機能評価手法を提案する。具体的には、認識分子と非特異吸着抑制材料とで基板に対し1)横(水平)方向および2)垂直方向の3次元の膜構造制御を行い、分子認識に最適なナノ相分離単分子膜を構築し、弱い生体分子間相互作用を高感度、高選択的に検出するための分子認識ソフト界面を構築する。ハイブリッド単分子膜が、糖鎖-タンパク質などの弱い相互作用に対して有効であることを確認し、高感度認識ができる理由を、膜の構成状態、柔軟性など、電気化学手法や分光学的手法を組み合わせることにより解明していく。これまで均一な分子層に限られていた膜評価手法を複合系膜評価法へと展開していくことを目指す。



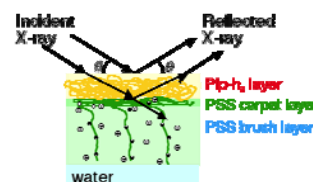
代表者: 佐藤 縁、分担者: 吉岡 恭子、田中 睦生
産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門

高分子イオン密生ソフト界面のナノ構造と機能の相関

研究概要: イオン性両親媒性ジブロックコポリマーが自己組織化により形成する単分子膜の親水層やミセルのコロナ部分、そしてイオン性高分子グラフト微粒子の表面層は、イオン性高分子が固液界面に局所的に高度に密生した特異なソフトインターフェースである。そのため、絨毯層/ブラシ層のナノ構造転移や極めて高い塩濃度耐性など、特異な構造的な性質を有する。本研究では、リビングラジカル重合法により、構造の制御されたイオン性両親媒性ジブロックコポリマーを精密合成し、それらが形成するミセルおよび単分子膜に対して、高分子イオン密生ソフト界面のナノ構造とその転移、特にブラシ密度や、イオン強度、pHなど外部因子への応答性を調査することにより、界面系であるが故に発現する特性、機能、そして密生系であるが故に発現する諸現象を、X線・中性子反射率法、小角散乱法、レーザー光散乱法、ブリュースター角顕微鏡などを駆使して定量的に調査し、特性発現のメカニズム解明に取り組む。そして、「イオン性高分子密生層」という特殊な「構造、場」に関する基礎化学確立のための情報を蓄積することにより、生体関連材料への応用に資する情報を提供する。



代表者: 松岡 秀樹
京都大学大学院工学
研究科・高分子化学専攻



計画研究者紹介 A 03

分子認識バイオインターフェースのナノ構築と細胞機能診断デバイスへの展開



代表者：高井まどか
 東京大学大学院工学系研究科・バイオエンジニアリング専攻

研究概要：細胞の機能性を評価する細胞診断デバイスは、組織工学のための足場材料開発や創薬開発用の機器として期待されている。このような細胞を扱ったデバイス創製において、細胞と、細胞が接するマテリアルの界面における各種分子間相互作用をナノレベルで解明することが重要となる。また、細胞とマテリアル間のみの相互作用を評価するためには、細胞-細胞間相互作用を排除し、一個の細胞を対象とした評価をする必要があるが、細胞とマテリアル間の相互作用を直接評価するシステムが存在しない。本研究においては、QCM(水晶振動子マイクロバランス)や、さらにはプローブ顕微鏡という界面反応を高感度に検出できるセンサーを用い、一個の細胞を対象として細胞-マテリアル間の相互作用を解析する分子認識バイオインターフェースを、ナノインプリント技術、リソグラフィー技術、自己組織化技術等を駆使して作製する。また、マイクロ流体デバイスは、生体内類似の細胞培養システムを容易に構築できる。よって、マイクロ流体デバイス技術を融合して、組織工学用、創薬用などの応用に適した細胞機能解析用のツールの基盤技術を創製することを目的とする。これらの基盤技術は、再生医学分野の著しい発展につながるだけでなく、疾病の早期発見、治療にも効果を発揮すると期待される。

高速ラマンマッピングを用いた新規細胞イメージング技術の構築

研究概要：近年ラマン分光分析の技術の飛躍により、多点を高速でマルチスキャンを行う分析が可能になった。そのため、ラマン分光分析は新規なイメージング技術として大変に有用であると期待されている。サブマイクロメートルオーダーの解像度での広範囲なイメージング技術が有用な例として細胞イメージングが挙げられる。細胞内に特定のラマンプローブを導入して特定の分子の挙動をリアルタイム観察することが可能であると考えられる。また、特定の細胞表面に発現する分子を特異的に認識し吸着するラマンプローブを用いれば、より簡便かつ正確な細胞診断等への利用が期待される。本研究ではこうした細胞イメージング技術や特定の分子が吸着された表面をラマンでマッピングする技術を確立するため、表面設計を行っていく。通常ラマン散乱断面積は微小であるため、金属ナノ粒子を利用した表面増強ラマン散乱(SERS)を用いて観察を行う。



代表者：長崎 幸男
 筑波大学大学院数理物質科学研究科、物性・分子工学専攻



分担者：堀口 諭吉



分担者：吉本 敬太郎
 東京大学・大学院総合文化研究科

DNA 密生相が示す特異な界面現象の解明と応用

研究概要：二重鎖 DNA を表層に密生させた高分子ミセル(DNA 担持ナノ粒子)のコロイド安定性と電気泳動移動度が、DNA 自由末端の塩基対構造に明敏に応答することを発見しました。自由末端に一塩基ミスマッチが存在すると、完全相補の場合と比べて、コロイド安定性と電気泳動移動度が著しく増大します。これは、DNA 密生相とバルクとの界面における分子構造のわずかな変化がマクロでダイナミックな現象を誘起していることを意味しています。この界面現象は疎水核の材質には依存しない、DNA 密生相に特有の現象です。本研究では、この特異な界面現象のメカニズムを分子レベルで解明し、新しいバイオ分析デバイスへの応用を目的とします。これまで一本鎖 DNA がグラフとされた poly(*N*-isopropylacrylamide)の自己組織化を利用した DNA 担持ナノ粒子の構築法を確立してきました。ナノ粒子はポリマー骨格やセグメント長、DNA 鎖長等に依存して自己形成され、任意のサイズと物性を有する構造の明確なナノ粒子を自在に構築することを可能としました。各種分光法や放射光 X 線などを利用して、メカニズムの詳細を明らかにします。さらには、特異現象の発現メカニズムに基づく、新しいバイオ分析デバイスを開発することを目指しています。



代表者：前田 瑞夫



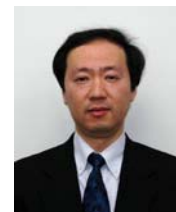
分担者：宝田 徹



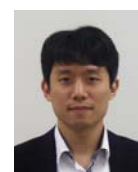
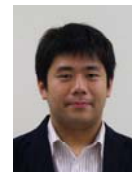
分担者：藤田 雅弘
 独立行政法人理化学研究所・基幹研究所

半導体／生体分子ナノ界面の構築とバイオトランジスタへの応用

研究概要: 電界効果デバイスを用い、検出部となるゲート絶縁膜表面に高分子ゲル薄膜を構築し、分子認識反応に伴うゲルの物理化学的パラメータの変化を検出する新しい概念に基づくバイオトランジスタの研究を推進している。本デバイスは、蛍光分子のような標識を必要とせず、分子認識反応を一旦ゲルの物理化学的パラメータの変化に変換し、その物理化学的パラメータ変化を電界効果で電気シグナルとして検出する。トランジスタのゲート表面に、高分子ゲルによる動的界面、誘電率変化などの新しい概念を導入し、生体分子認識からケモメカニカル信号を経て電気信号に至る信号変換の機構、生体分子認識による動的界面ダイナミクス、高分子ゲル構造・材料の制御因子などを明らかにすることを目的としている。「スマートゲル」と呼ばれる刺激応答性の高分子ゲルを FET ゲート上へ化学的に修飾し、これを信号変換層として利用することで、デバイス長によらず電氣的に中性なグルコース、負電荷を有するシアル酸などの生体分子を定量的に検出できることを実証した。この検出原理の応用展開として、抗原・抗体反応及びレクチン-糖鎖間相互作用をターゲットとしたソフト界面設計を行っており、電氣的に検出可能であることを確認している。



代表者：宮原 裕二
東京医科歯科大学
生体材料工学研究所

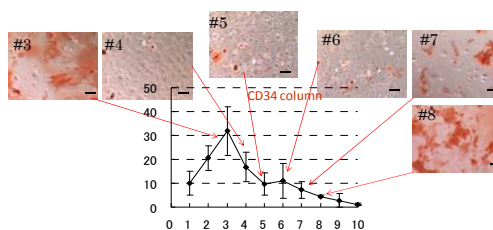


分担者：松元 亮 合田 達郎 前田 康弘
東京医科歯科大学 生体材料工学研究所

リガンド固定化相と細胞表面で形成されるソフト界面での動的現象の評価と応用

生体内のソフト界面で起こるダイナミックな現象の一つとして、白血球が血管内壁を「転がる」ことで炎症部位へ集積する細胞ローリング現象は有名である。本研究計画では、人工的に構築したソフト界面上で起こる細胞ローリング現象を詳細、かつ、動的に把握し、その特性ゆえに発揮される機能を、新たなバイオマテリアル開発へと応用する。これまでに、幹細胞表面レセプターに対する抗体を固定化したソフト界面において、従来法により分離された骨髄間葉系幹細胞を異なるサブポピュレーションに分離することに成功しており（下図）、異なる機能細胞への分化特性の解析を進めている。

具体的には、①種々のリガンド固定化ソフト界面における細胞表面レセプターの吸脱着反応の物理化学的解析、②非特異的な細胞の吸着を効果的に抑制するポリマーブラシ界面の導入による幹細胞分離効率の向上、および、③ソフト界面をマイクロ流路チップへと構築することで iPS 細胞を含む幹細胞分化挙動と表面マーカー分子の同調的变化の詳細な解析を進める。



代表者：山岡 哲二
(独)国立循環器病研究
センター研究所・生体医
工学部



分担者：馬原 淳
(独)国立循環器病研究
センター研究所・生体医
工学部

公募研究者紹介 A 01

ソフト界面構築による強磁性ナノ粒子の機能化

研究概要: 高機能をもつ「磁性微粒子」は、さまざまな分野への応用が期待されている。例えば、高密度磁気記録媒体としてのみならず、MRI 造影剤、磁気温熱療法をはじめとするバイオ分野への応用など広範囲にわたる。なかでも、例えば特異的な分子との反応を実現するための微粒子表面への化学修飾や、微粒子を水分散させるための水溶性化をはじめとする「磁性微粒子の高機能化」は、次世代の機能材料として有益であると考えられている。しかしながら、界面機能を効率的に付与するために磁性粒子をナノサイズ化する必要があるが、例えばバルク状態では強磁性を示す材料をナノサイズ化することにより超常磁性を示すことで磁性そのものを有効に活用できない場合などが問題となっている。

そこで本研究では、特に「磁性材料の高機能化」に焦点を絞り、特にナノサイズの磁性体界面において、「ソフト界面を構築すること」により強磁性ナノ粒子の高機能化を目指す。具体的には、室温強磁性を示す FePt ナノ粒子の MRI 造影剤や磁気温熱療法応用へ向けた機能化、逆ミセル法などを利用した光磁性体 CoFe プルシアンブルーのナノ粒子化とその光機能性の制御について検討することを目的とする。具体的には、これまでに報告例のない「室温強磁性ナノ粒子」の界面機能化によるバイオ応用できる新規な磁性微粒子の創製や、「逆ミセル法による光磁性体の精密サイズ制御」による波長制御などの新しい光機能をもつ磁性体の創製を目指す。



代表者：栄長 泰明
慶應義塾大学理工学部
・化学科

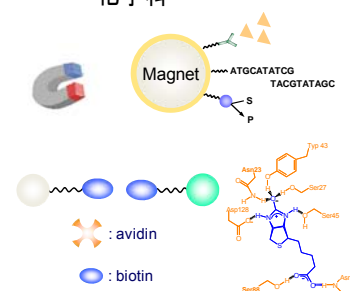


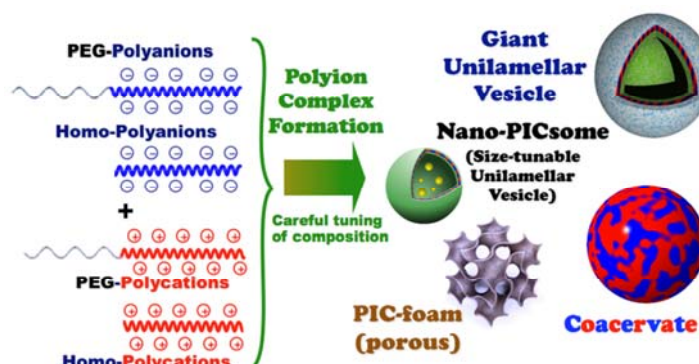
図 バイオ応用可能な磁性ナノ粒子

ソフト界面制御によるナノ・マイクロ粒子の微細構造制御とその機能開発

研究概要: これまで、ブロック共重合体合成技術の進歩に伴い、ブロック共重合体をビルディングブロックとして各セグメントのミクロ相分離構造に基づく種々の構造形成が確認されてきた。これら微細構造は、バルクの系のほか、濃厚ポリマー溶液相や、エマルション型微粒子でも観察されており、それぞれ材料応用が図られている。しかし、ナノ多孔体やマルチコンパートメントなどの複雑構造を創り出す技術は限られており、特に、メソスケールの空隙 (50-100 nm 領域) に関する報告例は多くない。本研究では、メソスケールの微細構造を有するナノ・マイクロ粒子を調製する手法を、ソフト界面制御技術を洗練させることで確立し、その機能化を行うことを目的とする。特に、種々のバイオマテリアル応用を見据えて水中で簡便にこれらを作製し、機能化することを目指す。代表者らは予備的検討を通じ、主として PEG とポリアミノ酸由来の荷電セグメントからなるブロック共重合体を用いて、水中でアニオンポリマー溶液とカチオンポリマー溶液を混合するという簡便な手法で種々のナノ・マイクロ構造を有するポリイオンコンプレックスを得る手法を見出している(図)。特に、PEG 含有量が一つのキーパラメータとなることを複数の場面で経験してきた。その過程で、PIC に特有と思われる動的挙動にも度々遭遇してきた。本研究では、PIC-PEG の界面制御技術を深化させることで、より汎用性の高い構造制御技術の確立と物性の制御原理を解明することを目標とすると同時に、ソフトマテリアル、バイオマテリアルとしての機能開発を進めていきたいと考えている



代表者：岸村 顕広
東京大学大学院工学系研究科・マテリアル工学専攻



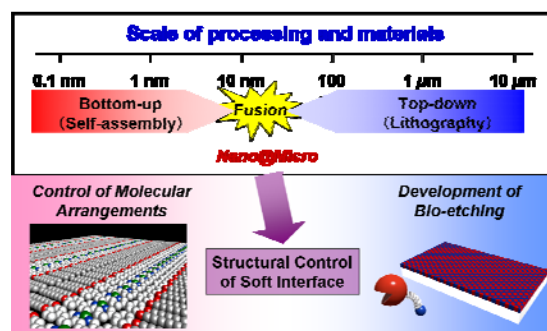
高分子規則表面のバイオエッチングとソフトマター分子群集積化への応用

研究概要: 微細構造製造・微細加工技術の中には大きく分けて二つの方法があり、自己組織化に代表されるボトムアップ手法と、材料を小さく刻んでいくトップダウン手法がある。近年、自己組織化に基づく機能性ナノ材料が種々合成されつつあるが、それらを効率的かつ機能的に使用するためには、目的の場所に量を制御しつつ集積化する必要性がでてくる。本研究では、生分解性高分子の自己組織化(ボトムアップ手法)と酵素分解による加工(トップダウン手法)を融合したバイオエッチング手法を開発し、ソフトマテリアル表面をナノスケールで任意の形状にパターン化する。そして、加工によって生成したアレイ構造内に、自己組織化によって形成される多様なソフトマター分子群(酵素や有機化合物等)を特定領域に集積化する。本バイオエッチング手法は、低エネルギーかつシンプルなプロセスであり、ナノレベルで制御されたアレイ構造を提供する。また、酵素分解面あるいは露出した基板表面に化学修飾が可能であるため、加工領域に多様な自己組織化ソフトマター分子群を集積化することが可能となる。したがって、ボトムアップとトップダウン技術を融合した本研究を推進することで、ナノデバイス製造を環境低負荷プロセスで実現できることを実証し、新機能を生かすソフト界面の開発だけでなく、ソフト界面の特異な現象解明への応用を目指したいと考えている。

具体的には、まず①ボトムアップ手法である自己組織化によって生体適合性・生分解性高分子のナノパターンを作製する。②トップダウン手法として高分子加水分解酵素を用いて、ナノパターンの特定領域を分解加工する(①と②を組み合わせた手法のことをバイオエッチングと呼ぶ)。③多機能なソフトマター分子群の設計・合成を行い、形成される自己組織化構造を解析する。そして、①および②で作製したアレイ構造への集積化を検討する。上記、①～③を実施することにより、省資源・省エネルギー手法のバイオエッチング技術を開発・応用してナノアレイ構造を作製し、加工領域に機能性分子群を集積化できるようにすることを最終目標としている。



代表者：吉川 佳広
独立行政法人産業技術総合研究所・電子光技術研究部門



DNAの二次元自己組織化によるインテリジェントソフト界面の創出

研究概要: 生命のしくみを理解するための主要な研究課題の一つに、生体膜上で協調して働くタンパク間の相互作用が挙げられる。細胞という極小空間におけるこれらの相互作用を真に分子レベルで解明するためには、生体膜に相当するソフトな界面上で解析対象の分子一つ一つをナノメートルの精度で配列化し、これらの挙動および相互作用を直接観察することが重要となる。本研究ではこのようなソフト界面を作成するために、塩基配列のプログラミングによる自己組織化を利用して、DNAを思い通りのナノ構造体に組み上げるDNAナノテクノロジーの技術を活用する。マイカ基板の上にマイクロサイズの巨大二次元DNAシート作成し、これを足場として、酵素などのタンパク分子や金ナノ粒子などの無機ナノ材料を、好きな位置に好きな数だけ一分子/一粒子ずつ配列化し、その反応を制御できるようなインテリジェントソフト界面を構築する。



代表者：葛谷 明紀
関西大学化学生命工学部

- このようなインテリジェントソフト界面を構成する要素技術として、具体的には
1. 100 nm 角程度の限られたナノ平面内で約 6 nm の解像度で精密に分子を配列化できる DNA オリガミ技術
 2. ミリメートル単位のマイカ表面を完全に覆い尽くす、格子状の規則的な繰り返し構造を持った巨大二次元 DNA シートの基板上成長技術

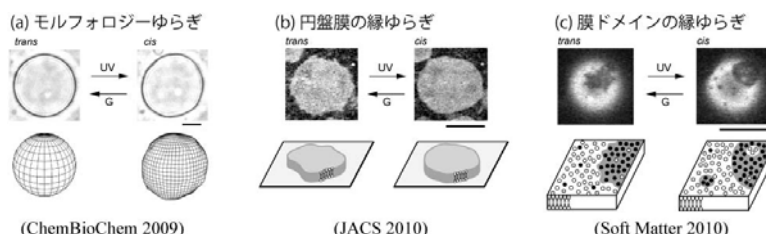
を活用する。基板上成長技術により形成される巨大二次元 DNA シートに DNA オリガミ構造体を組み込み、二つの性質の異なる DNA ナノ構造体の長所を併せ持った新規なソフト界面を構築する。DNA オリガミ構造体上には決まった数、決まった種類の酵素分子を狙い通りの位置関係で配置し、巨大二次元 DNA シート部にはこれらの酵素活性を AFM で視覚化するための指示試薬を多数結合しておく。このようにして、複数の酵素分子一つ一つの活性と相互作用を単分子レベルで解析することを目指す。

膜エネルギー変化の制御と機能界面デザイン

研究概要：膜の動的構造変化(膜ゆらぎ)には対応する界面エネルギーが存在するため、膜ゆらぎの解析から膜界面のエネルギー状態を求めることが可能であると考えている。そこで、膜のダイナミクスを解析する方法として、3つの動的構造変化に分類する。つまり、「モルフォロジーゆらぎ」は「膜弾性率 (bending elasticity)」と関係し、「円盤縁ゆらぎ」は「線張力(edge line tension)」と関係し、「ドメイン縁ゆらぎ」は「相境界エネルギー(phase line tension)」と関係すると仮定して、柔軟に変化するダイナミクスを理論的に表現することが可能か？について検討する。

我々は、円盤縁ゆらぎの解析から線張力を実験的に見積もり、膜小胞形状の曲率安定性を理論モデルにより予測することに成功している(Hamada et al. JACS 2010)。この解析技術を確立し、膜を場とする生体プロセスの膜エネルギー状態を求めることが可能である。さらに、今後は、膜分子異性化反応をモデルに、膜ゆらぎ検出による膜エネルギー評価系を確立し、分子と自己集合構造をつなぐ脂質膜という「ソフト界面」の階層性の理解と、その理解に基づいた新たな界面の設計と構造制御を試みる。化学合成した膜貫通物質やイオノフォアなどのチャンネル物質、さらには、アミロイドペプチドのような細胞毒性を示す物質と膜との相互作用によって起こる膜エネルギー変化を解析する。

最終的には、膜のエネルギー変化を制御することで膜ダイナミクスを制御する技術の開発、そして、その手法を生きた細胞に応用できるかについて検討する。



代表者：高木 昌宏
北陸先端科学技術大学院大学

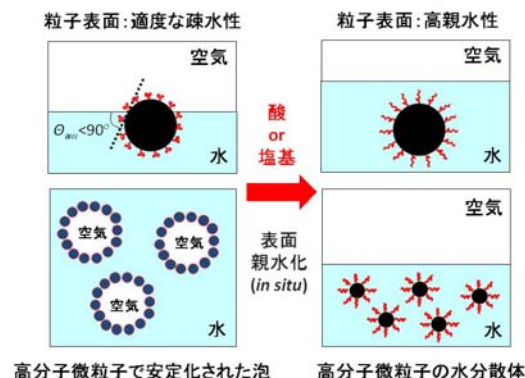
泡の安定性制御を可能とする刺激応答性ヘアリー粒子の創出

研究概要：気液界面に粒子が吸着することにより安定化された泡(微粒子安定化泡)は、分子レベルの泡安定化剤では実現できない異型の泡の作成が可能であること、長期保存安定性が得られることから、学術、工業両分野で注目されている。微粒子安定化泡の歴史は古く、一世紀以上も前に Ramsden によって鉄粒子が水媒体中で泡を安定化することが報告され、その後、微粒子で安定化された泡を利用し有用鉱物粒子を回収する浮遊選鉱技術の開発へと繋がり、1950-1960年代に理論が体系化されている。しかしながら、浮遊選鉱で研究対象となる鉱物粒子は、形状、大きさ、表面化学が不均一で、厳密な泡の評価が困難、再現性が低いといった問題を抱えており、学術研究を行う対象としては限界があった。また、これまでのところ、研究対象となる粒子はハード表面を有する無機粒子が主であり、ソフト表面を有する高分子微粒子を用いた研究例は殆ど報告されていない。

本研究においては、外部刺激により親疎水性が変化するヘアーを有する刺激応答性高分子微粒子を重合法により合成し、次いで粒子表面と気液界面との相互作用に関する基礎的知見を蓄積することで、安定性制御可能な高分子微粒子安定化泡系についての基礎概念の構築を行う。具体的には、(1) pH 刺激によって表面の親水性、疎水性のコントロールが可能な刺激応答性ヘアリー高分子微粒子の創出、および粒子径、粒子径分布、表面化学、ヘアー被覆密度、pH 応答性の評価、(2) 表面張力測定によるヘアリー高分子微粒子の界面活性評価、および光学顕微鏡、電子顕微鏡を用いた気液界面で微粒子が形成する構造解析、(3) 粒子の気液界面への吸脱着性と微粒子安定化泡の安定性の因果関係について詳細に検討し、外部刺激により安定性制御可能な泡の実現化に結びつける。本研究を界面コロイド化学、高分子化学を学術基盤として遂行することにより、「ソフトインターフェイス科学」の学理の体系化に貢献する。



代表者：藤井 秀司
大阪工業大学工学部
応用化学科



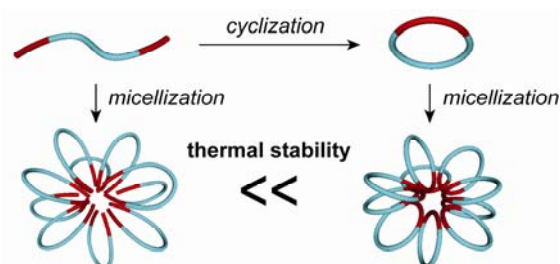
公募研究者紹介 A 01

機能性環状高分子ミセルの開発

研究概要: 環状高分子は主鎖末端が存在しないため、同一の組成・分子量であっても『かたち』(トポロジー)の違いから直鎖状高分子とは異なった物性を示す。しかし、『かたち』に基づく物性差異(トポロジー効果)は微小なものであり、特定の分野の学術的興味の範疇を超えないと考えられてきた。ところが一方、自然界に目をやると『環状』の高分子構造に基づく様々な機能が進化の過程で培われ、プラスミド DNA をはじめ、環状タンパク質、環状アミロースなどが、その『かたち』に基づく特異的な効果を発現することが知られている。これは、生体物質が単一分子で機能するのではなく組織を形成していることに由来する。申請者は、好熱菌と呼ばれる一部の単細胞性の古細菌がその細胞膜に環状の脂質分子を有することで海底火山や温泉など熱水環境で生息できることに着想を得、両親媒性の直鎖状ブロック共重合体を環状化し、直鎖・環それぞれの自己組織化体の特性を比較検討した。すると驚くべきことに、環状高分子ミセルは、直鎖のものに比べて構造崩壊温度(曇点)が飛躍的に上昇(24 °C → 74 °C)することを見出した。つまり、直鎖から環へのトポロジー変換によって、高分子の組成・化学構造や分子量およびミセルの形状やサイズに一切影響を与えることなく熱安定性が大幅に向上した。本研究は、直鎖状および環状の高分子を自己組織化することで分子集合体とし、トポロジー効果の増幅によって新規機能材料の開発へと展開する。また、その増幅メカニズムの解明を行い、高分子トポロジー科学と超分子化学の融合による新規複合分野の開拓を目指すものである。



代表者：山本 拓矢
東京工業大学大学院理工学研究科有機・高分子物質専攻



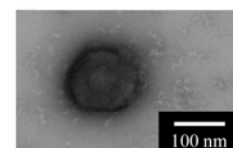
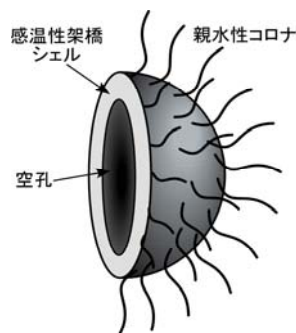
高度に機能化された感温性ソフトインターフェースを持つ架橋ポリマーソームの創成

研究概要: 外部刺激で会合・解離を制御可能な水溶性のコア-シェル型高分子ミセルをテンプレートに使用して、シェルと相互作用するジブロック共重合体を高分子ミセル周囲に吸着させてから光架橋を行った後、テンプレートを形成していた高分子ミセルを解離させて取り除くことで、内部が空孔の架橋ポリマーソームを合成できる。この方法は使用するブロック共重合体を可逆的付加-開裂連鎖移動(RAFT)型ラジカル重合などの制御ラジカル重合法で合成することができれば、2種類のポリマーの混合と、光照射による架橋反応、透析によるテンプレートの除去といった簡単な操作だけで、サイズおよび分布の揃った架橋ポリマーソームを合成できるという特徴がある。この手法を用いて最外層が親水性のポリエチレングリコールのコロナ層で覆われて



代表者：遊佐 真一
兵庫県立大学大学院工学研究科物質系工学専攻

いて、架橋した内層のシェルに感温性を付与した架橋ポリマーソームを合成する。このような感温性の架橋ポリマーソームを内部の空孔と外部の水相を隔てるソフト界面としてとらえて、その界面を精密に分子設計することで、温度の変化に応じた物質透過のオン・オフ制御が可能になる。この感温性架橋ポリマーソームは室温でシェル層が水和するため、空孔内部と外部水相間の親水性薬剤などの物質交換が可能だが、温度を上昇するとシェル層が脱水和により疎水性に変化するため、薬剤を空孔内に閉じ込めることができる。ポリマーソームの空孔内には低分子量の薬剤だけでなく、タンパク質および遺伝子などの高分子量の分子を取込むことができると考えられるので、さまざまな物質の細胞内への輸送と制御放出に応用できると期待される。



細胞サイズ小胞が形成するソフト界面:その特異性を活用した新奇物性

研究概要:細胞サイズの液滴や小胞を取り上げ、 μm スケールでのソフト界面の物理化学的特質を明らかにするとともに、微小空間での蛋白質やDNAの機能制御手法を発展させることを目的とする。具体的には、これまで申請者らが基礎的な研究を進めてきている、脂質単分子膜で覆われた油中水滴(Water in Oil; O/W)系とリポソーム系を用いて、両者を比較対比させながら、微小空間でのソフト界面の特異性に迫ることをめざす。

1)細胞サイズ微小空間特異性の実験的検証:特に液滴系の活用

細胞サイズ空間では、表面積/体積の比が大きくなり、界面の効果が顕著に表れる。吉川らは、DNAや細胞骨格の高次構造体が、細胞膜の基本構造であるリン脂質膜に囲まれたマイクロ空間に閉じ込められると、バルク中とは異なった様相を示すことが明らかにしてきている。このような基盤的な研究成果に立脚して、アクチン・ミオシン等の骨格系の蛋白質と、DNA等の細胞内に多量に存在する生体高分子の共存系を液滴内に構築し、微小空間内の偏在効果や、高分子の構造転移についての実験・観察をすすめる。さらに、転写や蛋白質発現系を液滴内に組み込み、これらの生化学反応の加速や抑制効果を、DNA高次構造転移との関連から追究する。

2)細胞サイズのリン脂質小胞が示す特異な物性の解明

本申請者らは、任意の濃度の蛋白質・基質やDNA, RNAなどを内包する細胞サイズリポソームの構築手法の確立に向けての研究を進めてきている。本申請者らが開発してきた実験手法を活用することにより、細胞サイズ微小空間での特異的効果についての研究を推進する。特に、ソフト界面であるリン脂質膜の界面と、溶液系に存在する生体高分子とのクロストークのメカニズムを明らかにすることを大きな課題としたい。



代表者、吉川 研一
京都大学大学院理学研究
科、物理学・宇宙物理学
専攻

公募研究者紹介 A 02

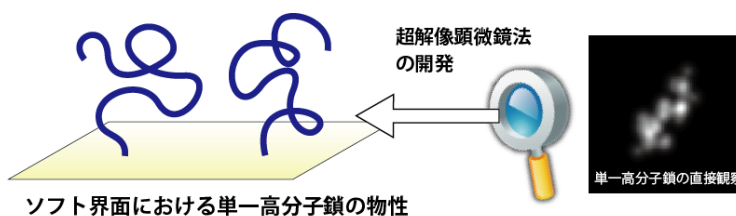
単一分子鎖の直接観察によって明らかにする高分子ソフト界面の物性

研究概要:

高分子は大きさ 100 nm 程度の巨大な鎖状分子であるため、界面においては空間的拘束のために形態・運動性がバルクとは変化し、動的なソフト界面を形成する。このような界面物性を理解するためには、高分子鎖のコンホメーションとそのダイナミクスを分子鎖一本のスケールで理解することが重要な課題となる。本研究では蛍光顕微鏡に基づく新しい超解像観察技術を新たに開発することで高分子鎖一本一本についてコンホメーションの三次元観察を実現し、表面・界面における高分子の分子物性を明らかにすることを目的としている。蛍光顕微鏡に基づく超解像光学顕微鏡の開発を行うことで、~10 nm の空間分解能での蛍光イメージングを実現する。観察試料に導入されたフォトクロミック色素分子について、個々の分子の位置を逐次記録し、画像再構成を行う Photo-Activated Localization Microscopy (PALM) の構築を行い、高分子鎖一本一本のコンホメーションの直接観察を実現する。またナノメートルスケールの奥行き分解能の達成も行い、高分解能の三次元計測を可能にすることで、単一高分子鎖の立体計測を目指している。さらに単一分子の三次元配向を直接評価することのできるデフォーカス法を組み合わせることで、鎖上のセグメント配向イメージングをあわせて行う。このような三次元空間における精緻な構造解析を行うことができる顕微鏡技術を開発し、これを駆使することによって表面・界面における単一分子レベルでの構造解析を可能にする。このような高分子鎖一本の構造および動的な特性評価を行うことで、ソフト界面が示すマクロな物性を分子レベルで理解することを目指す。



代表者：青木 裕之
京都大学・先端医工学研究ユニット



ソフト界面における多重膜形成のシナジズム

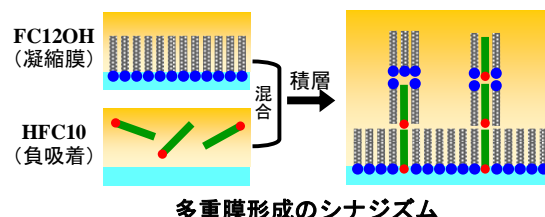
研究概要:

ソフト界面に形成される吸着膜(ギブズ膜)は、生体膜などの複雑で柔らかい分子組織体の基本骨格であり、それらの構造や機能の理解にはソフト界面ギブズ膜の構造解明が不可欠である。この認識の下、フルオロカーボン(FC)界面活性物質の油/水界面ギブズ膜の研究において、FCアルコール(FC12OH)とFCジオール(FC10diol)、FC12OHと末端水素化FC(HFC10)との混合系において、界面での異なる分子配向の混合による多重膜の積層構造変化や界面での異種分子の混合により誘起される多重膜形成のシナジズムを発見し、基盤である凝縮単分子膜の構造と多重膜形成のメカニズムや駆動力の相関解明が急務となっている。

本申請研究では、ソフト界面に形成される多重膜を対象にその形成原理を凝縮単分子膜との構造相関に着目し、界面張力、X線反射率(XR)・回折(GIXD)の静的・動的測定を駆使して巨視・微視両観点から解明することを目指す。XR・GIXD測定には、SPring-8 BL37XU で新たに構築した界面反射・回折計を用い、多重膜形成過程を分オーダーの時間分解能で追跡することに挑む。本研究の対象である多重膜形成のシナジズムは極めて新規な現象であり、その形成原理の解明は、界面における分子間相互作用と組織体構造の制御へと繋がるばかりでなく、界面粘弾性の起源を分子レベルで紐解く研究への展開やソフト界面の構造・性質をドメイン界線の効果も含めて理解する「界線科学」という新たな学問領域の開拓を促進する。



代表者：瀧上 隆智
九州大学大学院
理学研究院・化学部門



負吸着性化学種の気液界面単分子膜での濃縮と膜中拡散機構のオペランド解析

研究概要：気水界面での単分子膜は、生体に分子膜のモデルや Langmuir-Blodgett 膜の原型となる 2 次元の分子凝縮系で、1) ゆらぎのある構造、2) 界面が水和構造を伴う不明瞭な構造、3) 分子密度が自由に制御可能などの点でユニークな系である。このため、これまで両親媒性化合物を界面に展開して Langmuir 吸着させたものを Brewster 角顕微鏡で膜ドメイン構造を形態観察したり、赤外・ラマン分光法および和周波発生分光法などの振動分光法を用いて分光学的に分子構造を明らかにしたりする研究が広く行われてきた。一方、金属イオンなど水和殻に取り囲まれた構造を持つ化学種は、Langmuir 吸着できる構造ではない(負吸着性)ため、2 次元凝縮系として構造や物性を気水界面で調べることは困難であった。とくに金属イオンは振動分光法では何も情報が得られず、未知の領域となっている。



代表者：長谷川 健
京都大学・化学研究所

本研究では、いわゆる負吸着性の化学種を気水界面にとらえるため、水面単分子膜との相互作用を利用する。いわば、水/金属イオン/単分子膜/空気という 4 層構造を形成させ、金属イオンが水と単分子膜の双方にどのような化学的相互作用を示すかを実験的に検討する。このため、単分子膜側を検討する目的で、偏光変調赤外分光法 (PM-IRRAS) を用いてイオンと直接接する官能基の配向やイオンとのキレート形成能力などを調べる。一方、イオンは X 線吸収微細構造 (XAFS) 分光法に全反射蛍光の光学系を用いた気水界面専用の手法で調べる。すなわち気水界面を横断的に調べ、有機単分子膜と金属イオンを異なる手法でオペランド的に解析し、2 次元凝縮構造に特有な構造や物性を調べる。PM-IRRAS と XAFS の協奏的解析は過去に例のないものである。

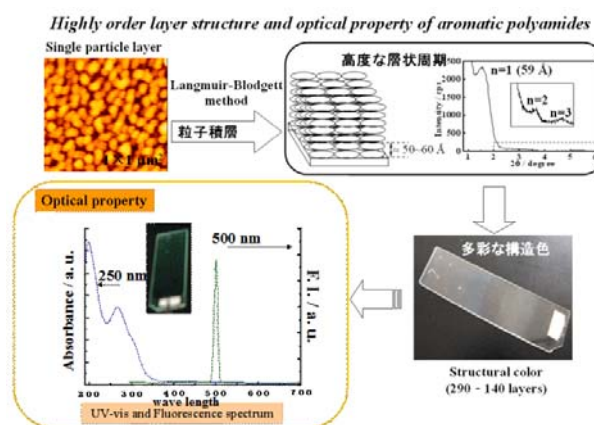
この研究を通じて、界面での水和やキレート構造の分子配向を関数としての変化が理解できれば、界面での反応制御に展開することが可能となる。反応場としての気水界面に挑戦する糸口とする研究を実践したい。

ポリマーナノスフィア積層組織化膜の X 線利用精密分子配向解析と機能化

研究概要：微小な粒子を規則的に集積させる粒子集積化技術は、センサー、高密度記憶デバイス、フォトニック結晶等、次世代材料やデバイス創製のために工業的な応用までもが期待されている。我々はこれまで、疎水性の高い直鎖状高分子を界面分子膜の手法を用いて水面上に展開すると、極めて高さの揃ったナノサイズの粒子集積化構造が形成され、それを bottom-up 法で積層すると、X 線回折において三次反射を示す程の高度な周期構造を有する粒子層状組織が形成し、更には明瞭な構造色をも発現することを見出してきた。我々はこれを『ポリマーナノスフィア積層粒子層状組織体』と称し、その光学的な物性評価を行うと、対象試料として含長鎖アルキル芳香族ポリアミドを用いた場合、バルク状態と比べて極めてシャープな蛍光発光帯を示すことが分かった(発光波長 500 nm の高強度の発光:以上を右の概念図に総括)。更にこの発光波長は、アルキル鎖長の違いに基づく、粒子形状によって変化し、単分子膜-単粒子膜転移によっても変化するため、粒子内での有効共役長の変化や、 π 系の会合によって引き起こされている可能性が高い。こうした積層ナノ粒子膜の光学物性が自在に制御できれば、コロイド結晶類似構造を持つ新規機能性材料の創製に繋がるのが期待されるが、その為にはこうした単粒子膜がどのようなメカニズムで形成され、粒子内部の微細構造がどのように形成されているのかを詳細に検討する必要がある。本研究では、主に out-of plane X 線回折, in-plane X 線回折, 及び GISAXS 等の X 線回折・散乱技術を駆使した、粒子膜形成過程の精密分子配向解析に取り組み、その構造制御に基づく新機能発現・増強を目指す。



代表者：藤森 厚裕
埼玉大学大学院理工学研究科・機能材料工学コース

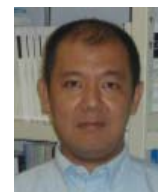


高分子—液体間ナノ界面における高分子鎖シミュレーション解析

研究概要:

我々は、これまで高分子材料における表面・界面近傍における構造とダイナミクスに着目し、高分子の粗視化モデルを用いたシミュレーションによって、高分子鎖の観点から表面・界面の研究を行ってまいりました。本研究では、粗視化シミュレーションを用いて、高分子—液体間ナノ界面における界面場中における高分子鎖のコンフォメーションとダイナミクスを明らかにし、1分子鎖のサイエンスの観点から、液体—高分子間界面がソフト界面となりうるメカニズムを明らかにします。

元来、界面においても、エントロピーとエンタルピーのバランスをとりながら、自由エネルギーを下げるように液体・高分子共に配置し、動くと考えられます。これは、グラフト膜であっても、スピコート薄膜でも同じであると考えられます。エントロピーの観点からは、高分子は、この液体—高分子間界面において、並進・形態のエントロピーを制御するためにコンフォメーションを変えながら、界面を安定化していると考えられます。また、エンタルピーの観点からは、親和性が高ければ、膨潤、もしくは高分子の溶解へと進み、親和性が低い場合は、膨潤かもしくは全く溶けない状態になると思われれます。近年は、九州大学の田中敬二教授らによって、非溶媒ですらナノ界面に膨潤層の存在が観察されている。このようなナノスケールで膨潤しているようなソフトなナノ界面について、散逸粒子動力学法(DPD)、もしくは粗視化分子動力学法(粗視化 MD)を用いてモデル化し、非溶解状態から膨潤状態、溶解状態へと遷移していく様子をシミュレーションによって、明らかにいたします。また、我々が研究で用いているモデルは、汎用性が高いという特徴があります。よって、本領域内で行われている研究のいくつかでも水平展開できると考えており、広くコラボレーションすることも目標として考えております。

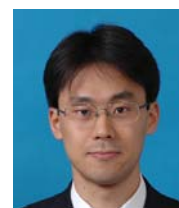


代表者: 森田 博文
産業技術総合研究所
ナノシステム研究部門

公募研究者紹介 A 03

アロステリック電気化学アプタザイムに基づく高感度遺伝子検出センサ

研究概要: 遺伝子検出技術は従来、測定対象遺伝子に蛍光標識を行いプローブとのハイブリッド形成を蛍光標識の有無で判断する手法が主流であった。この技術を臨床や環境の現場でのツールとして発展できれば、遺伝子診断結果に基づくテーラーメイド医療や遺伝子レベルでの化学物質の生体影響評価などを一時スクリーニング技術として簡便に利用できると期待されてきた。しかし、測定対象遺伝子への蛍光標識化や細胞からの遺伝子抽出に多大な労力を要することから、研究所内での利用に留まっていた。本研究では、この点を解決するため、安価で省スペース化が容易な電気化学的手法に基づき、ターゲット核酸の標識化を始めとする煩雑なサンプル処理が不要な、網羅的遺伝子解析法の基盤技術を開発する。本研究では、ターゲットとのハイブリッド形成に伴い信号が増加する検出系(“signal-on”型)を採用し、ターゲット標識化不要およびセンサ単独で検出可能という簡便性を満たしつつ、より好感度な遺伝子検出法へと発展させる。電気化学信号発生に酸化還元酵素を用いることで、センサの高感度化を図る。具体的には、アプタザイムを形成するアプタマー部位とターゲット認識部位とを連続して有する DNA の末端に酵素活性阻害因子とを取り付けた新規プローブの開発を行う。遺伝子認識前は阻害因子により電気化学活性が抑制されているが、認識後は二重らせんが形成されることで阻害因子が解離して活性が回復する。すなわち、分子構造の変化が分子自身の活性をフィードバック制御するというアロステリックな機構である。このプローブで“signal-on”型の高性能遺伝子センサの開発を目指す。



代表者：青木 寛
産業技術総合研究所
環境管理技術研究
部門

基質界面の微細構造による細胞遊走の整流化制御と形質転換因子としての評価

研究概要: 細胞の遊走では、細胞基底部分と基質とのソフト界面が時空間的に大きく動的にかつ反復的に変化する。遊走時の界面における細胞骨格タンパク質や接着関連タンパク質群の動態は、基質の物性や形状に大きく影響を受ける。また、これら接着タンパク質の動態変化は細胞骨格系や細胞内シグナル伝達系に作用し、細胞個体の形態や機能に変化を引き起こす。そこで本研究では、まず、基質界面をマイクロパターニング技術で適切にデザインし、細胞をパターンに沿った一定ベクトル方向へ遊走させるシステムを開発する。特に、当研究室で開発した、電子線リソグラフィーの高分子レジスト表面を用いたナノレベルの精緻な表面デザインが可能な細胞パターンニング基板を始めとして、材料物性やパターン形状を種々に変化させて、これら基質界面の諸条件が細胞運動に及ぼす効果を系統的に解析する。この一定ベクトル方向への細胞遊走技術は、細胞分離デバイスへの利用など応用面での展開も期待される。さらに、遊走運動による細胞界面の周期的変化の刺激が、間葉系幹細胞の機能や分化・形質へ及ぼす効果についても評価を行う。すなわち、生理活性因子を用いず、ソフト界面を介したメカノストレスによる幹細胞挙動の制御を検討する。細胞遊走は組織・器官形成や腫瘍転移、炎症反応、創傷治癒など重要な生命現象に関係しているため、本研究の成果はこれら現象のメカニズム理解にも寄与すると考えられる。



代表者：武田 直也
早稲田大学理工学術
院・先進理工学部生命医
科学科

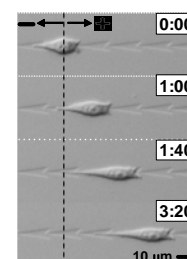
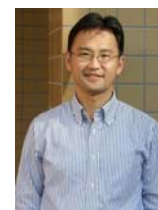


図 1. 微細パターンによる一方向への細胞遊走制御。

公募研究者紹介 A 03

小腸壁における濡れダイナミクスのコントロール

研究概要： 食物中の脂質は、胆汁酸ミセルに取り込まれ、小腸壁表面の細胞膜と融合・吸収されることは古くから知られている。しかし、脂質を可溶化した胆汁酸ミセル水溶液が小腸壁表面を濡れ広がり膜融合する過程は、栄養吸収の核心部分であるにもかかわらず、ほとんど明らかにされていない。われわれはこれまでに、小腸壁で起こる界面現象と脂質吸収プロセスを理解するために、小腸表面の構造を模倣したモデルを構築した。小腸壁には、微絨毛、絨毛、ひだの三つの階層からなる凸凹が存在し、さらにその表面にはムコ多糖類のゲルで覆われている。そこで、フラクタル表面と呼ばれる超凸凹表面を有するゲル材料を調製し、その表面を脂質・胆汁酸ミセル可溶化液が濡れ広がるプロセスのダイナミクスを高速撮影法を用いて解析する方法を確立した。本研究では、コロイド粒子や両親媒性分子の添加が濡れダイナミクスに及ぼす影響を明らかにし、小腸壁における液体の濡れ速度を制御する濡れコントロール剤を探索する。さらに、小腸壁で起こる界面現象を説明する物理モデルを構築する。本研究によって、食物や薬剤の摂取が小腸壁における濡れのダイナミクスに及ぼす影響が明らかになり、栄養吸収促進剤や腸内環境を改善するサプリメントの開発の礎となることが期待される。



代表者：野々村 美宗
山形大学大学院理工学研究科・バイオ化学工学専攻

遺伝子導入セルチップの高機能化を実現するソフト界面の構築

研究概要：固相リバーstransフェクション (Reverse Transfection: RTF) 法とは、基盤などの界面から細胞に遺伝子 (DNA や RNA などの核酸) を導入する手法である。核酸-リボソーム複合体をスライドガラスなどの固相面に塗布し、続いて細胞を播種する事によって、固相界面から細胞に遺伝子を導入することができる。本 RTF 法を応用し、チップ基盤などに遺伝子をアレイ状に配置、集積化した遺伝子導入セルチップである Transfection Micro Array (TMA) チップは、細胞の表現型に基づいた遺伝子機能解析、細胞機能解析、薬剤評価を高速、大規模、安価に行うことができる事から、大規模遺伝子機能解析ツールとして非常に注目されている(図1)。しかし、その一方で本技術は、(i)様々な細胞種への技術の適用、(ii)遺伝子導入効率の改善、(iii)アレイ状のスポット間の遺伝子混合の防止、(iv)徐放性の制御など技術的問題点も多く、汎用化、技術の応用が阻害されている。そこで本研究では、RTF のメカニズムを明らかにし、これに基づいた「高性能ソフト界面」を作製する事で、RTF 技術の問題点を解決し、固相から様々な細胞株への遺伝子導入を可能にする高機能化遺伝子導入セルチップを開発する事を目的とする。RTF は、(i)固相化された核酸の溶解・徐放、(ii)核酸の細胞への取込みからなるが、その2段階のメカニズムを解析する。その結果に基づき、固相化核酸の溶解と拡散を制御する界面加工剤・加工法・添加剤・培地の評価を行う。最終的に、遺伝子が細胞に取り込まれるまでの徐放性や拡散性の制御、遺伝子の取り込みの効率化や様々な細胞への導入を可能にする高機能化セルチップを実現する。



代表者：藤田 聡史
独) 産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門

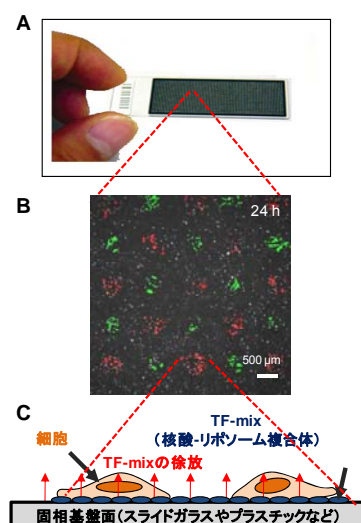


図1. A. トランスフェクションマイクロアレイ (TMA) チップ. B. プラスミドDNAのリバーstransフェクション (RTF). C. RTF のメカニズム

高分子ソフト界面における分子鎖熱運動性を利用する細胞機能制御

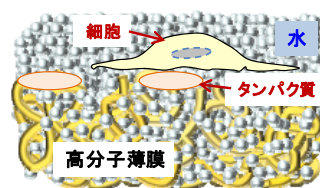
研究概要:細胞など生体との接触下において利用されるバイオマテリアルの開発には、水環境下における材料/生体成分界面の分子レベルでの物性評価に基づき設計することが重要である。本研究では、合成高分子からソフト界面を作製し、界面厚および界面領域における分子鎖熱運動性に基づく表面物性と高分子ソフト界面領域における細胞挙動を定量的に評価し、両者の相関関係を明確にすることで、新たな機能性ソフト界面を創製するための基礎的知見を取得することを目的とする。



代表者：松野 寿生
九州大学院工

近年、ポリメタクリル酸メチル薄膜が、水環境下において数ナノメートルスケールで、非溶媒の水に膨潤・溶解することが明らかにされており、またその膨潤過程の動力学解析についても報告されている。これらの知見を生かし、本研究では、高分子薄膜の水界面領域における界面厚および分子鎖熱運動性を工学的に制御し、薄膜界面に対するタンパク質吸着および細胞接着に及ぼす影響を評価することで、バイオ界面現象の分子レベルでの解明を目標とする。

これまでの研究において、生体成分の高分子表面に対する吸着挙動が、従来多くなされてきた表面自由エネルギーとの相関による説明だけでは理解できない事象が多くあることを見出している。本研究では、これら事象が、高分子/水界面領域における高分子鎖の運動性に支配されるとの仮説のもと、その検証を図り、最終的には、高分子の表面物性を利用した接着細胞の活性制御法、さらには新規細胞機能の導出についても挑戦する。本研究における成果は、学術的意義のみならず、再生医療現場など医用分野への波及効果が期待される。



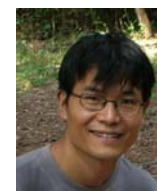
高分子/水界面におけるタンパク質・細胞挙動解析

高分子/水界面の創製・物性解析

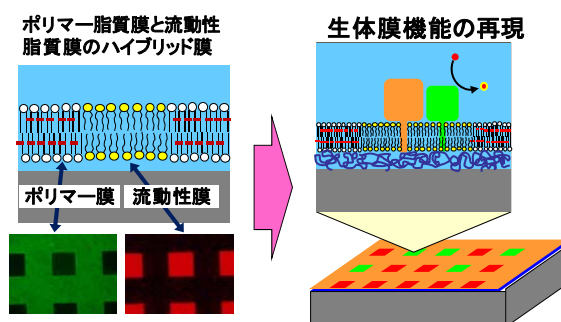
図 1 本研究の概念図

パターン化モデル生体膜と微小構造体を接合したナノ界面における分子認識と分子輸送

研究概要:生体膜は、細胞において外部環境との境界をなし、情報伝達、エネルギーの変換、防御、などの重要な機能を担うインターフェースである。そのため、現在使用されている薬の約半分は、膜結合型タンパク質をターゲットにしていると言われている。私たちは、生体膜の構造と機能を模した人工生体膜をシリコンやガラスなどの固体チップ表面に作製し、生体膜と環境中の物質、薬物などとの相互作用を精密に再現できるシステムの作製を試みている。光リソグラフィ技術でパターン化重合したポリマー脂質膜と、生体膜と同等の構造・物性を持つ流動性脂質膜をハイブリッド化したモデル生体膜は、私たちがこれまで独自に開発を進めてきたユニークな技術である。私たちは、この基盤技術を活かして、チップ表面において生体膜機能を再現できる安定な人工膜系の創製を試みている。例えば、シトクロム P450 と呼ばれる、体内で薬物代謝に関わる酵素タンパク質を固定化しその活性を高感度で検出することで、薬物や食品に含まれる化合物と人体との相互作用を評価することが可能になるものを期待される。さらに、MEMS 技術で作製される微小構造体(例:微小流路)とパターン化人工生体膜を有機的に組み合わせることで、これまでにないような分子認識、分子輸送を可能にし、新薬候補物質の評価、疾患の早期診断などに応用可能な人工生体膜システムの技術体系を確立することを目指している。



代表者：森垣 憲一
神戸大学自然科学系先端融合研究環境遺伝子実験センター



ポリマー脂質二分子膜と流動性脂質二分子膜からなるモデル生体膜の概念図

磁性粒子上のソフト界面制御に向けた刺激応答性人工タンパク質の分子設計

研究概要: 磁性粒子はその特性から細胞等の回収・検出をはじめとし、MRI の造影剤やガンの温熱治療などに幅広く用いられている。磁石により運動制御が可能であることや、磁気検出、磁気加熱などが可能であることから、その応用範囲は多岐に渡る。磁性粒子表面にポリマーやタンパク質を修飾することにより医療分野で利用可能な機能性磁性粒子を創製でき、これまでに様々な磁性粒子の開発が行われてきた。当研究グループでは 20 種類のアミノ酸を基に、望んだ特性をもつ人工タンパク質の構築と磁性粒子上への導入技術の開発に取り組んでいる。特に磁性細菌とよばれる微生物が合成するナノ磁性粒子に着目し、遺伝子工学的なアプローチによる機能性の高い磁性粒子の開発とその工学的応用を展開している。様々な機能性タンパク質をアンカー分子に遺伝子融合することにより、磁性細菌内で目的タンパク質をディスプレイした磁性粒子の生産が可能である。平成21-22年度に当領域(ソフト界面)で採択された公募研究を進める中で、機能性合成ポリマーであるポリエチレングリコールの特性(極性かつ分子全体の電荷が中性)を模倣し、その機能発現を目指した非天然型ポリペプチドの設計と磁性粒子上への導入技術の開発を行った。その結果、アスパラギン(N)とセリン(S)から構成された非天然型ポリペプチド(NSポリペプチド, 100 mer)を磁性粒子上に配することで、細胞への非特異的な吸着を抑制できることを見出した。本手法の最大の利点は、各ポリペプチドが遺伝子でコードされているため、あらゆる機能性タンパク質との遺伝子融合により人工タンパク質を設計できることである。そこで本研究では、機能性合成ポリマーの機能を20種類のアミノ酸の組み合わせにより再構築した非天然型のポリペプチドを設計し、磁性細菌を宿主として用いた刺激応答性人工タンパク質発現磁性粒子の分子設計を行う。人工タンパク質の設計においては、既に高機能性が報告されている温度応答性ポリマーを模倣した分子設計を試みる。温度応答性ポリペプチドをコードする遺伝子配列の変更により、アミノ酸の組成やポリペプチド長の違いによるソフト界面の制御を目指す。また、磁性粒子は磁気誘導加熱により磁性粒子表面付近の温度上昇が可能のため、様々な応用が期待できる。



代表者：吉野 知子
東京農工大学 大学院工学
研究院・生命機能科学部門

生体高分子の有するソフトインタフェースを活用した 新奇超分子不斉光化学反応系の構築

研究概要: 環境負荷の少ない光を駆動力とする不斉光化学反応は、環境適合型プロセスとして注目され、熱的不斉合成と相補的もしくは代替プロセスとして期待されている。我々は、高効率光不斉光反応系の構築を目指し、生体高分子の形成する規制空間をキラルナノバイオリアクターとして捉え、水・高分子界面の“ソフトインターフェース”にプロキラルな光反応基質を取込んだナノバイオ組織体を活用し、基底状態のみならず励起状態における弱い相互作用の効果的かつ有効利用により、不斉光反応の鍵中間体である励起状態基質の精緻なエナンチオ区別を実現し、その結果高い光学収率を達成する新しい方法論の確立を目指し研究を展開している。



代表者：和田 健彦
東北大学・多元物質科学研究所

本研究では、ソフトインターフェースの活用による新規高効率な不斉光反応制御と適用基質範囲拡大を目指し、従来検討してきた天然タンパク質利用に加え、より積極的なキラルソフトインターフェース構築に取り組む。具体的には、より多様な基質への適用性獲得と本方法論の一般化を目指し、ファージディスプレイ法を活用した積極的生体高分子系 “キラルソフトインターフェース構築”、超分子不斉反応場としての活用を検討する。本研究を通じて、ソフトインターフェースでのみ実現できる反応系の確立を目指す。本研究で検討する「キラルソフトインターフェース」を用いたキラル反応場においては、低エントロピー環境構築も予想され、常温においてさえ低温環境が実現され、特異な温度依存性を示す新奇反応場構築も期待される。

関連イベント情報

<領域主催イベント>

●第六回公開シンポジウム

2011年7月28日(木) 13:00~17:30 (18:00~交流会)

九州大学 筑紫キャンパス (C-Cube 筑紫ホール)

●第六回領域会議

2011年7月29日(金) 9:30~16:15

九州大学 筑紫キャンパス (C-Cube 筑紫ホール)

●第七回領域会議・第七回公開シンポジウム

2012年1月18-19日 東京 (予定)

●ワークショップ「ソフト界面とダイナミクス」

2011年11月3-4日 富山 (予定)

<ソフト界面関連学会>

●国内学会

- 2011年9月7-9日 コロイドおよび界面化学討論会、京大
- 2011年9月28-30日 高分子討論会、岡山大
- 2011年11月9-11日 核酸化学国際シンポ、仙台
- 2011年12月12-14日 Material Research Society Japan(MRS-J), 横浜

●国際学会

- 2011年9月19-22日 MRS-Taiwan
- 2011年9月19-22日 第3回アジア先進材料会議 (ASAM-3)、九州大学
<http://www.congre.co.jp/asam3/>
- 2011年11月8-11日 第15回薄膜国際会議 (ICTF-15)、京都テルサ
<http://ictf15.jp/>
- 2011年11月13-18日 Pacific Polymer Conference、済州島

「ソフトインターフェースの分子科学」News Letter Vol. 7

発行日 2011年6月30日 発行
発行責任者 前田 瑞夫（理化学研究所）
編集責任者 高井まどか（東京大学大学院）
製 作 株式会社ジェイテックスマネジメントセンター
〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 1-2
03-3235-8681（代）

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究（領域提案型）
「ソフト界面」総括班
<http://www.riken.jp/soft-kaimen/>
新学術領域研究ソフトインターフェースの分子科学運営事務局
softinterface@jmcjp.com