

「構造制御と機能」研究領域 領域活動・評価報告書  
—平成21年度終了研究課題—

研究総括 岡本 佳男

1. 研究領域の概要

本研究領域は、ナノサイズの方法や構造を、原子・分子レベルでの制御を基礎に造り上げる科学技術に、これまでにない新しい考え方や手法を導入し、欲しい構造を欲しいタイミングで欲しい場所に積み上げて造ることを目指す挑戦的な研究を対象とする。

例えば、原子・分子レベルでの制御によりナノサイズの物質、組織、空間などを創製し、必要な分子構造、空間構造、テンプレート構造、デバイス構造などを、様々なスケールで起こる現象と結びつけて設計し構築するプロセス、およびその応用を目指した機能探索などの研究が含まれる。

2. 研究課題・研究者名

別紙一覧表参照

3. 選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

- 1) 選考は「構造制御と機能」領域に設けた領域アドバイザー11名の協力を得て、研究総括が行う。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
- 3) 選考に当たっては、戦略目標に合致し独創性のある研究課題、特にナノ構造の構築手法により構築した物から発現する機能まで、ナノ構造の構築プロセスの制御が系の特性に本質的な影響を及ぼすものを対象とし、ナノから実用的なスケールまで連続的なプロセスを意識した視野の広い研究や、多様性確保の観点から、リスクの高いチャレンジングな研究を積極的に採択することにした。

4. 選考の経緯

一応募課題につき領域アドバイザー3名が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補者を選定した。

選考	書類選考	面接選考	採用者
対象者数	121名	22名	11名

5. 研究実施期間

平成18年10月～平成22年3月

6. 領域の活動状況

- 領域会議： 7回
- 成果報告会： 1回
- 計画説明会： 2回(2グループ)

研究開始時に領域事務所内にて計画説明会を開催。11名の研究者が研究総括に全期間の研究計画を詳細説明する機会を設けた。研究者と研究総括との直接的ディスカッションは相互のコミュニケーションを良くしたほか、その後の研究展開に有益であった。

研究総括(および技術参事)の研究拠点訪問:

平成18年秋～平成21年にかけて11名全員の研究拠点を訪問し、研究スペースや研究施設、さらには研究スタッフなど物的・人的両面で研究環境やサポート体制などを把握するとともに、研究費の使途に関するヒアリングを実施、上司には「さきがけ研究」の趣旨説明などを行い、協力を要請した。また、研究者および上司らからさきがけ研究への要望も聴いた。一方、研究期間中に機関(研究拠点)を異動した研究者には再度訪問し、新しい研究環境の状況把握と、研究継続のための支援の要否を検討した。これら全ての訪問に技術参事も同行した。

## 7. 評価の手続き

研究者の作成した終了報告書を基に、年2回の領域会議での経過報告や討議内容、領域アドバイザーの意見、さらには、成果報告会(公開)での評価を参考にして研究総括が総合評価を行った。

### (評価の流れ)

- 平成21年9月 第9回領域会議(総括・アドバイザーによる進捗評価とアドバイス)
- 平成22年2月 成果報告会開催(一般参加者および総括・アドバイザーによる評価)
- 平成22年2月 終了報告書提出(研究者依頼用)
- 平成22年2月 研究総括による総合評価
- 平成22年3月 研究期間終了(山田真実研究者を除く11名)

注)平成18年度採用者11名のうち1名(山田真実研究者)はライブイベントにより研究期間を翌年に延長した。

一方、前年度(平成17年度採用者)からの期間延長1名(赤井 恵研究者)があり、また別途、伊藤香織研究者を次年度報告とするため、今回の報告対象者は10名である。

## 8. 評価項目

- (1) 提案時の研究目標の達成状況
- (2) 研究展開の適切性、妥当性
- (3) 今後の発展性や社会的意義
- (4) 科学への貢献(インパクト)
- (5) さきがけ研究としての意義
- (6) その他(論文、特許、受賞など)

## 9. 研究結果

本研究領域は、原子・分子レベルでの制御によりナノサイズの物質、組織、空間などを創製し、必要な分子構造、空間構造、テンプレート構造、デバイス構造などを、様々なスケールで起こる現象と結びつけて設計し構築するプロセス、およびその応用を目指した機能探索などの研究を対象とするものであり、無機化合物・金属、錯体、有機分子、高分子、生体関連物質などの広範囲の材料に関係する分野である。今回報告を行う10名の研究者は、ほぼ全員かなり異なる分野の研究を行っており、上述のほとんどの材料を扱っていることになるが、研究者やアドバイザーとの活発な議論を通じて、いずれの研究に関しても非常にレベルの高いさきがけに相応しい斬新な成果が得られたものと判断できる。これらの研究を契機に各研究者が一層大きく飛躍することを期待する。

### [赤井 恵研究者]

導電性高分子鎖であるポリジアセチレン分子鎖へのキャリア注入による金属転移現象を、固定電極上において再現し、さらにその機能を新規分子素子として活用することを目的とする研究である。種々の試みにもかかわらず、ポリジアセチレン分子の金属転移を電極上で再現することは出来なかった。十分に成果が得られなかった原因には、電極作成等の実験上の困難さに加え、高分子材料の取り扱いにおける経験不足も指摘されるが、本研究で培われた知識と経験が、今後の研究を展開するうえで貴重な糧となることを期待する。

### [上野隆史研究者]

蛋白質結晶を多孔性材料として用い、(1) X線結晶構造解析による金属イオン集積過程解明、(2)様々な形状や組成を持つ無機材料の合成、(3)蛋白質と協同的に機能する細孔内部の分子設計の達成、等を通じて「蛋白質結晶化学」の確立を目指した研究である。これまで化学材料として十分に認識されていなかった蛋白質結晶を分子テンプレートとして化学的に利用することに成功しており、さきがけのテーマにふさわしい研究であった。今後のさらなる展開を期待する。

### [植村卓史研究者]

金属イオンと有機配位子の自己集合で構築される多孔性金属錯体に着目し、その空間の持つ性質を「空間情報」として捉え、細孔内で高分子材料の合成を行い、高分子の一次構造、高次構造、複合体構造を制御するという観点から全く新しい方法論を開拓し、従来法では不可能な「欲しい構造の高分子」や「新規構造高分子」を合理的に得るシステムを構築することを目指した研究である。

細孔中で種々の高分子合成を行うことで、生成高分子の一次構造や高次構造の制御を可能にする新しい指針

を打ち出し、精密高分子合成の発展に寄与した。また、ナノ空間内に拘束された高分子が今までにない特異な物性・機能を発現することを見出したのは意義深い。分子設計の一層の精密化を期待する。

〔奥田哲治研究者〕

様々な酸化物半導体、強相関効果が本質的な役割を果たす強相関電子系酸化物、または、それらの類縁酸化物について、優れた熱電特性を示す新たな熱電材料の創成と、それに関連する新物性の探索を目指した研究である。目標とした優れた酸化物熱電材料の創成には至らなかったが、設定した指針に基づき幾つかの既存 n 型酸化物材料の熱電特性向上に成功し、本課題の探索指針の有効性を確かめたことは一つの重要な成果である。達成できれば極めて高い評価につながるリスクの大きいさがけにふさわしい研究であり、今後本指針による優れた酸化物熱電材料の発見を期待する。

〔小島誠也研究者〕

光に応答して結晶の形状、キラリティー、導電率、誘電率、屈折率、蛍光特性などの固体物性を可逆的に変化させ、制御することを目指した研究である。既に知られているジアリールエテンの光特性を活用しているが、随所に独自アイデアによる新しい展開が見られ、結晶の変形と運動、金ナノ粒子プラズモン共鳴などに関して興味深い成果を得ており、さがけ研究として十分に評価できるし、今後さらに大きく発展することが期待できる。

〔小松晃之研究者〕

タンパク質のアルブミンを所望の序列で階層的に組織化する方法により、中空シリンダー構造のナノチューブを構築し、その管壁や一次元内孔空間を利用した新しい機能の創出、さらにはそれらを用いたバイオ超分子の創製を目的とした研究である。アルブミンのナノチューブの管壁を活用した可逆的な分子捕捉や空間サイズによる選択的分子包接など、目標としていた機能のいくつかを具体化した。ここで確立した手法は、蛋白質のみならず他の生体分子にも広く適用できるので、新しいバイオナノ構造体の設計と創製への展開を期待する。

〔高谷 光研究者〕

種々の遷移金属錯体が結合した金属結合型アミノ酸(メタル化アミノ酸)を相互に連結することによって組成・配列の制御された異種金属結合型ペプチド(メタル化ペプチド)の合成手法の開拓および金属の組み合わせの妙から生み出される未知の物理現象や新機能の発見、発掘を目指した研究である。得られた金属集積型ペプチドの構造・物性解析を通じて、超分子ゲル化剤、分子エレクトロニクス素子、発光性ペプチド、人工酵素、診断薬を志向した分子プローブ等の機能開拓を成し遂げている。さがけにふさわしい独自の研究を進めており、今後の展開が十分に期待できる。

〔棚谷 綾研究者〕

芳香族二級アニド類がトランス型で存在するのに対し、N-メチル化して得られる三級アミド基が結晶中及び溶液中においてシス型を優先する特異な立体特性を基盤として、芳香族多層構造やらせん構造などの芳香族フォルダマー類の構築とその動的立体挙動制御を行うことにより、機能性芳香族分子開発の基盤を構築することを目的とする研究である。多層構造、らせん分子、環状分子の各種誘導体の合成法の確立、分光光学とその理論的解析による、絶対構造含む立体構造の同定と、不斉誘導などの立体構造制御に成功し、また、環境応答性分子の拡張や、立体構造変化の可視化は、その応用性を示唆しているが、さらに新しい構想による分子設計への展開を期待する。

〔松浦和則研究者〕

球状ウイルスやクラスリンなどの天然のタンパク質ナノカプセルの自己集合戦略に学び、人工ナノカプセルを構築するための方法論を開拓することを目指した研究である。三回対称性のコア分子に、自己集合性ユニットとしてβシート形成ペプチドやグルタチオンなどを結合させたコンジュゲート分子を合成し、その結果、球状のナノ構造が得られることを見出した。また、トマトブッシュスタントウイルス(TBSV)が有する 24 残基の骨格ペプチドを用いて、天然のウイルス構造に匹敵する人工の中空ナノカプセルを作成することに初めて成功した。独自のアイデアで研究を進めており、ナノカプセルの特性に興味を持たれる。さがけにふさわしい研究である。

〔吉沢道人研究者〕

通常安定な集積構造を取れない芳香族分子を数および種類を厳密に規制して、自在に集積する手法を開発するとともに、その集積構造に由来する特異物性を開拓することを目指した研究である。その結果、自己組織化によ

り構築したナノサイズの三次元錯体空間を「集積場」として活用することで、種々の $\pi$ 共役分子を有限に集積する有効な方法を確立した。さらに、構築したナノ集積体物性を詳細に解析することで、特異構造に起因する機能発現に成功した。さきがけ研究としての当初の目標を十分に達成しており、さらなる展開が期待できる。

## 10. 評価者

研究総括 岡本 佳男 名古屋大学 特別招へい教授

### 領域アドバイザー氏名(五十音順)

相田 卓三	:	東京大学大学院工学系研究科 教授
明石 満	:	大阪大学大学院工学研究科 教授
入江 正浩	:	立教大学理学部化学科 教授
岩本 正和	:	東京工業大学 資源化学研究所 教授
長田 義仁	:	独立行政法人理化学研究所基幹研究所 副所長
鯉沼 秀臣	:	東京大学大学院 新領域創成科学研究科 客員教授
小松 紘一 *1	:	福井工業大学工学部 環境・生命未来工学科 教授
澤本 光男	:	京都大学大学院工学研究科 教授
竹田 美和	:	名古屋大学大学院工学研究科 教授
田中 順三	:	東京工業大学大学院理工学研究科 教授
玉尾 皓平 *2	:	(独)理化学研究所 フロンティア研究システムシステム長
横山 直樹 *3	:	(株)富士通研究所 フェロー
吉川 研一	:	京都大学大学院理学研究科 教授

\*1 平成 19 年 10 月～ 玉尾アドバイザーの後任として参画

\*2 平成 17 年 6 月～平成 19 年 8 月

\*3 平成 17 年 6 月～平成 18 年 7 月

(参考)

(1) 外部発表件数

	国内	国際	計
論文	3	99	102
口頭	247	80	327
その他	41	3	44
合計	291	182	473

※平成 22 年 3 月末現在

(2) 招待講演(平成 22 年 3 月現在)

国際 30 件

国内 85 件

(3) 特許出願件数

国内	国際	計
5	1	6

※平成 22 年 3 月末現在

(4) 受賞等

- ・ 上野隆史研究者  
平成 20 年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞(H20.4)  
平成 19 年度錯体化学会研究奨励賞(H19.9)  
第 53 回高分子研究発表会 ヤングサイエンティスト講演賞(H19)  
第 8 回「酵素応用シンポジウム」研究奨励賞(H19)
- ・ 植村 卓史研究者  
平成 21 年度日本化学会進歩賞
- ・ 奥田 哲治研究者  
日本物理学会(JPSJ)“Papers of Editors' Choice”(H21.1)
- ・ 高谷 光 研究者  
第 88 日本化学会春季年会 若い世代の講演賞(H20.3)
- ・ 棚谷 綾研究者  
Tetrahedron Letters Most Cited Paper 2004–2007 Award
- ・ 松浦 和則研究者  
平成 20 年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞(H20.4)  
日本化学会コロイドおよび界面化学部会 第 6 回科学奨励賞(H19.9)  
平成 19 年度第 10 回花王研究奨励賞(H20.6)
- ・ 吉沢 道人研究者  
平成 18 年度日本化学会進歩賞(H19.3)  
化学技術戦略推進機構(JCII) 第 1 回 萌芽技術奨励賞(H20)

## 「構造制御と機能」領域 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名 (研究実施場所)	現職 (応募時所属)	研究費 (百万円)
赤井 恵 (兼任)	一次元分子細線へのキャリア注入と 新機能素子開発 (大阪大学)	大阪大学大学院工学研究科助教 (科学技術振興機構 研究員)	42
上野隆史 (兼任)	多孔性蛋白質結晶のナノ空間化学 (京都大学)	京都大学物質－細胞統合システム拠点 准教授 (名古屋大学理学研究科助手)	44
植村卓史 (兼任)	創造型ナノ空間を用いた精密高分子 合成 (京都大学)	京都大学大学院工学研究科助教 (同上 助手)	41
奥田哲治 (兼任)	構造制御と機能評価による酸化物熱 電材料の創成 (鹿児島大学)	鹿児島大学大学院理工学研究科 准教授 (同上 助教授)	44
小島誠也 (兼任)	光機能性有機分子結晶の固体物性制 御 (大阪市立大学)	大阪市立大学大学院工学研究科 准教授 (同上 助教授)	41
小松晃之 (兼任)	蛋白質ナノチューブを用いたバイオ超 分子の創製 (早稲田大学)	早稲田大学 理工学術院総合研究所 准教授 (同上 助教授)	40
高谷 光 (兼任)	メタル化ペプチドを用いる金属の組 成・配列・空間配置制御と異種金属集 積型分子デバイスの創製 (京都大学)	京都大学化学研究所准教授 (大阪大学大学院基礎工学研究科助手)	44
棚谷 綾 (兼任)	機能性芳香族フォルダマーの構築と 動的立体制御 (お茶の水女子大学)	お茶の水女子大学大学院人間文化創成 科学研究科准教授 (同上 助教授)	43
松浦和則 (兼任)	ペプチド分子の自己集合によるナノ空 間の創製 (九州大学)	九州大学大学院工学研究院 応用化学部 門准教授 (同上 助教授)	40
吉沢道人 (兼任)	三次元錯体空間を活用した $\pi$ 共役ナ ノ集積体の構築と機能 (東京工業大学)	東京工業大学資源化学研究所准教授 (東京大学大学院工学系研究科助手)	40

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

1次元分子細線へのキャリア注入と新機能素子開発

## 2. 氏名

赤井 恵

## 3. 研究のねらい

固体表面上のSTM実験において発見された導電性高分子鎖であるポリジアセチレン一分子鎖のキャリア注入による金属転移現象を、固定電極上において再現し、さらにその機能を新規分子素子として活用することを目的とした。

## 4. 研究成果

ポリジアセチレン鎖の金属転移を誘発する為にはその分子鎖が完全なる1次元性を保ち、 $\pi$ 共役も寸断されずに金属電極間を架橋する必要がある。またポリジアセチレン鎖の作製には単分子の自己組織化を利用することが非常に効果的である。よって本研究では表面が平坦でギャップ間の距離が一分子鎖よりも短いナノギャップフラット電極を採用した。

ナノギャップフラット電極、即ちナノスケールのギャップ長を持ち導電電極と絶縁体表面に段差のない電極、は分子デバイス研究としての実行例はそれほど多くないのが現状で、その作製方法も確立されていなかった。しかしながらリークが発生しない数十nm以上の分子長と高い電気伝導性を持つ導電性高分子にとって平坦電極は非常に魅力的な電極である。まず独自の平坦電極開発を行った。熱酸化SiO<sub>2</sub>膜に電子線リソグラフィーと反応性イオンエッチングを用いて穴を掘り、そこに金属を蒸着して埋め込み電極を作製した。ここで金属蒸着量を調整し絶縁体と金属の表面高さを合わせても、電極エッジには突起が形成されてしまう。この突起は小さくても数十nm以上あり、分子にとって大きな障害となる。我々は様々な研磨法を試みた結果、独自の機械研磨手法を行い、ナノギャップ近傍のみの電極凹凸を平坦化

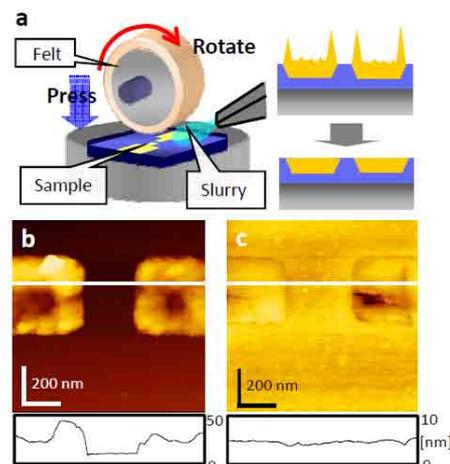


図2 電極の機械研磨手法(a)と電極ギャップ部分のAFM像(b)平坦化前と(c)平坦化後。SiO<sub>2</sub>面と電極(Au)の段差はほぼ1nm以内に抑えられている。

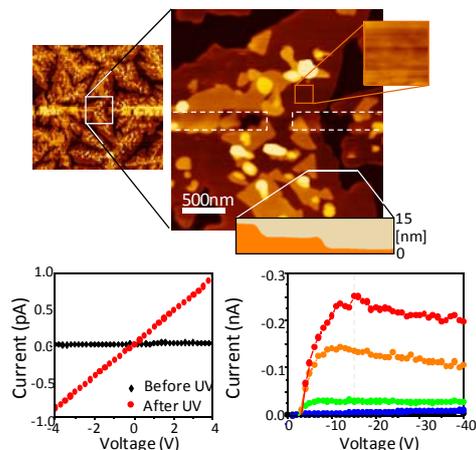


図2 ポリジアセチレン薄膜の電極ギャップ付近のAFM像と電極間の電流-電圧特性及び電界効果トランジスター特性

することに成功した。この手法により、ギャップ長100–500nm、幅0.1–2  $\mu\text{m}$ であれば、ギャップ付近を3nm以下の段差まで作成することが比較的容易に達成出来るようになった。電極間の抵抗値は概ね500T $\Omega$ 以上であり分子電流を検出する為の電極としての絶縁性は十分である。

次に本研究では電極上に高配向な分子膜を形成させることによって数十から数百本の分子鎖の電極間架橋を実現した。ジアセチレン単分子膜を光刺激によって重合させたポリジアセチレン薄膜は電極上でも結晶性が高く平坦電極間に分子構造の歪み無く分子鎖を架橋させることができた。電極間に検出された分子が運ぶ電流はこれまでマクロスコピックに測定されてきた分子の電荷輸送特性とは明らかに異なる様々な特性を示した。これは分子間や粒界障壁の効果が打ち消されたことにより分子本来の持つ分子鎖内をポーラロンが運ぶ電荷輸送特性が得られている為である。複数の試料において計測された分子ワイヤー本の抵抗値はほぼ1.5–3.5T $\Omega$ /nmと非常に狭い範囲に収束した。また電界効果トランジスタ(FET)特性は過去の極薄膜–短チャネルFETと比較すると格段に性能が良く、いかに平坦電極がポリジアセチレンの分子構造を保ち、チャネル分子膜と金属電極間の接触抵抗が低く抑えられているかを示している。

また電極上で重合するような分子のみではなく、高分子を高配向に配列させてフラット電極上へ転写することで分子を電極間架橋させる手法も非常に有効であった。特殊なLB法を用いてポリチオフェン(P3HT)を電極間架橋させたところ、移動度は約 $1 \times 10^{-2} \text{ cm}^2/\text{Vs}$ と非常に高い性能を示し、低い接触抵抗で分子が架橋されることが判った。

ポリジアセチレン分子鎖は真空蒸着によって作製した為、分子鎖の重合方向が単分子の膜の配向性によって決定され、電極に対してはランダムな為、分子架橋が形成されるのは作製試料の一割程度であった。よってグラフォエピタキシーを利用した分子鎖の方向制御を試みた。凹凸を持ったSiO<sub>2</sub>テンプレートを作製し、その上にジアセチレン単分子を自己組織化させたところ、異方性が発現した。図4に溝が構成されたSiO<sub>2</sub>と平坦なSiO<sub>2</sub>上に分子を蒸着しさらにUV照射したPDA膜のAFM像を示す。溝上のPDA分子鎖が溝方向とは垂直に配向している。このような異方性は約40nm以上の深さと1  $\mu\text{m}$ 以内の幅を持った溝のみに見られ、分子膜厚が一層の場合にも観察されている。原因としては単分子の自己組織化の駆動力となる相互作用力異方性が大きく、断絶された狭い距離(<1  $\mu\text{m}$ )において分子平面を連ねた方向に単分子が並ぶ為であると考えている。

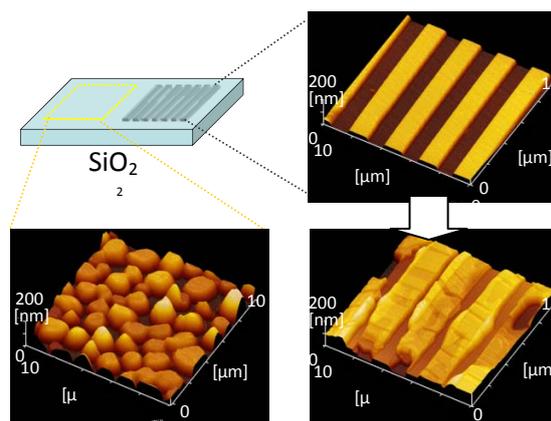


図3 SiO<sub>2</sub>上の凹凸溝によるPDA配向制御。(a)テンプレート模式図(b)SiO<sub>2</sub>凹凸溝のAFM像(c)SiO<sub>2</sub>上のポリジアセチレン膜(d)溝上に形成されたポリジアセチレン。溝に対して垂直に分子鎖が重合している。

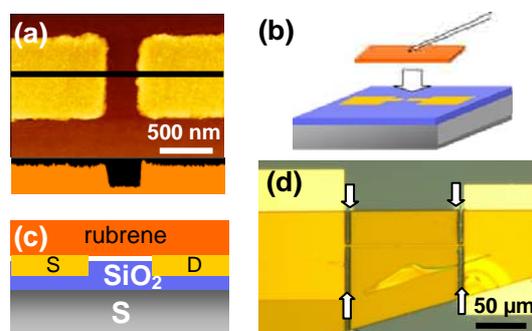


図4. (a) 電極のAFM像。(b) 作製方法(c)FET素子構造図(d)ルブレン単結晶FETの光学顕微鏡写真

本研究において開発した平坦電極は有機デバイスの微細化においても非常に有用であった。有機トランジスタの多くはチャンネル長が数十マイクロメートル以上であり、素子の微細化は大きな性能低下を招く。我々は、ルブレ単結晶と埋め込み平坦電極を用いたナノサイズ有機FETの開発を試み、サブマイクロメートルのチャンネル長を持ち、かつ非常に高いキャリア移動度を有する素子を開発した。図4に素子の構造図を示す。ボトムコンタクト型の素子である為、埋め込み型平坦電極を用いることで誘電体とルブレ単結晶間のエアギャップを減らすことが出来る。結果作製した素子の出力特性はチャンネル長が300-500nmと短いながらも線形領域、飽和領域のある良好なp型半導体のFET特性が得られた。金電極を用いた場合のデバイスの移動度 $\mu$ は $10^{-4}$ - $0.1$  cm<sup>2</sup>/Vsとデバイスによる個体差が大きいものの、最高値はこれまでに報告されている同程度の短チャンネルルブレFETと比較した場合、二桁以上高い値であった。これは平坦電極を用いたことによって電極-ルブレ間の接触状態が非常に良好な為であると考えている。電極素材を金から白金に変更した場合素子の移動度は $10^{-2}$ - $0.3$  cm<sup>2</sup>/Vs向上し、電極素材によるキャリア注入効率の違いを反映している。

さらに誘電体表面に疎水処理を施すことによって素子性能が大きく向上した。図5に疎水処理の模式図とその結果を示す。HMDS (Hexa- methylsilazane) 処理を施した誘電体表面は疎水性になり、この表面上にルブレ単結晶を張り付けた素子では伝達特性におけるヒステリシスが消失し、また雰囲気依存性も無い。これはチャンネル部分のキャリアトラップサイトが疎水処理によって減少したことによる効果であると考えている。また電極表面上のNBT (Nitrobenzenethiol) 修飾では移動度の向上みられなかった。移動度の値の分散が約半分程度の抑えられていることからNBT修飾によって接触抵抗値のばらつきが低減されたのではないかと考えている。

結果として素子としての最高移動度は5.59 cm<sup>2</sup>/Vsに達し、この値はマクロサイズ素子の約二分の一にまで到達したばかりでなく、サブマイクロチャンネル長をもった有機FETとしては世界最高の移動度を持つ素子を実現した。

## 5. 自己評価

本研究はこれまでの研究者の研究領域とは全く異なり、電極の作製や素子の性能計測、分子素子電荷輸送の背景の調査等、全てが1から開始した研究であった。その中で独自の作製方法を確立した平坦電極はその平坦性において特出しており、数々の研究の種をつかむことが出来たのではないかと考えている。また派生研究としての有機FETの微細化では高い到達度を達成

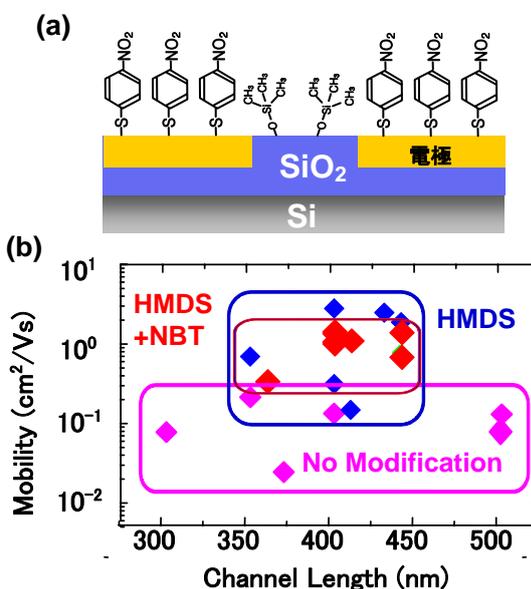


図5 (a)電極表面の有機修飾の模式図。(b)各チャンネル長と有機修飾に対する移動度の変化。

出来た。但し、本研究の最終目標として掲げていたポリジアセチレン分子の金属転移を電極上で再現するという目標は達することが出来なかった。研究計画の途中で実験的な困難や見込み違いにぶつかることは予想していたが、これを実験的な工夫で克服出来なかったことはひとえに知識不足と研究采配の実力不足であると思っている。また研究の進め方において最終的な結果に固執しすぎるあまり、各研究段階における地道な科学を無視しすぎたと反省している。結果的に格段階での成果発表がおろそかになってしまった。

## 6. 研究総括の見解

導電性高分子鎖であるポリジアセチレン分子鎖へのキャリア注入による金属転移現象を、固定電極上において再現し、さらにその機能を新規分子素子として活用することを目的とする研究である。種々の試みにもかかわらず、ポリジアセチレン分子の金属転移を電極上で再現することは出来なかった。十分に成果が得られなかった原因には、電極作成等の実験上の困難さに加え、高分子材料の取り扱いにおける経験不足も指摘されるが、本研究で培われた知識と経験が、今後の研究を展開するうえで貴重な糧となることを期待する。

## 7. 研究成果リスト

A: 「さきがけ個人研究者主導で得られた成果で主なもの」

### (1) 論文(原著論文)発表

1. Y. Higuchi, N. Ohgami, M. Akai-Kasaya, A. Saito, M. Aono, and Y. Kuwahara, "Application of simple mechanical polishing to fabrication of nanogap flat electrodes", *Jpn. J. Appl. Phys.* 45, (2006) L145.
2. M. Akai-Kasaya, Y. Yamamoto, A. Saito, A. Aono and Y. Kuwahara "Polaron injection into one-dimensional polydiacetylene nanowire" *Jpn. J. Appl. Phys.* 45, (2006) 2049.
3. M. Akai-Kasaya, Y. Higuchi, K. Yura, A. Yoshida, A. Saito, M. Aono, and Y. Kuwahara, "Polymerization-direction-controlled growth of polydiacetylene on artificial silicon oxide templates" *Surf. Int. Anal.*, 40, (2008) 1037
4. T. Kawanishi, T. Fujiwara, \*M. Akai-Kasaya, A. Saito, M. Aono, J. Takeya, and Y. Kuwahara, "High-mobility organic single crystal transistors with submicrometer channels", *Appl. Phys. Lett.*, 93, 023303 (2008)

### (2) 著書・出版物:

1. 分子ワイヤ素子:赤井恵 「超分子サイエンス&テクノロジー」(分担執筆)監修:国武豊喜、エヌ・ティー・エス出版、2009
2. 赤井恵、桑原裕司、「導電性高分子を用いた分子ワイヤ素子の開発」*化学工業* 60, 227-232 (2009)

### (3) 学会発表 :

1. M. Akai-Kasaya, N. Ohgami, M. Aono and Y. Kuwahara: "Electrical Transport through Polydiacetylene Wires Using Nanogap Flat Electrodes" *International Conference on Nanoscience and Technology, NANO9 and STM'06* (2006) 30 July - 4 August, Basel, Switzerland.

2. Y. Kuwahara, M. Akai-Kasaya, K. Takami, A. Saito and M. Aono: "Electron Transport Property in Organic Molecular Wires" TNT2006 "Trends in Nanotechnology" (2006) 3-8 September, Grenoble, France.
3. Y. Kuwahara, M. Akai-Kasaya, K. Takami, A. Saito, and M. Aono,: "Control of Electron Transport Property in a Polydiacetylene" 4th International Workshop on Nanoscale Spectroscopy and Nanotechnology (2006) 17-21 September, Rathen, Germany.
4. M. Akai-Kasaya, N. Ogami, A. Saito, M. Aono, Y. Kuwahara: "Electrical Transport through Polydiacetylene Wires Using Nanogap Flat Electrodes" 14<sup>th</sup> International Colloquium on Scanning Probe Microscopy (ICSPM14) 7-9 December, Shizuoka, Japan.(2007)
5. 赤井恵、齋藤彰、桑原裕司、“高分子ナノワイヤーへのキャリア注入による増幅現象”第29回表面科学学術講演会 2009年10月 東京船堀

(4)招待講演等:

1. M. Akai-Kasaya, Y. Kuwahara and M. Aono: "Metal transition of one-dimensional polymer nanowire" International Workshop on Superconductivity in Diamond and Related Materials Tsukuba, Japan July7-9 (2008)

B: 「本研究課題に関連した成果で主なもの」

(1)論文(原著論文)発表

1. T. Uemura, M. Furumoto, T. Nakano, M. Akai-Kasaya, A. Saito, M. Aono and Y. Kuwahara, "Local-plasmon-enhanced up-conversion fluorescence from copper phthalocyanine" CHEM. PHYS. LETT., 448, (2007) 232-236

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

多孔性蛋白質結晶のナノ空間化学

## 2. 氏名

上野隆史

## 3. 研究のねらい

蛋白質結晶は蛋白質分子の自己集積によって形成され、全体積の 30-70%が水分子によって満たされている。従って、蛋白質結晶内の細孔は、反応性の高い様々なアミノ酸残基が規則正しく配置した特異な空間といえる。このような分子環境を現在の物質合成化学によって構築する事は困難であるにもかかわらず、蛋白質結晶を固体材料として機能化する試みは未だに行われていない。本研究では、蛋白質結晶を多孔性材料としたビルドアップ型の機能分子作成を目指し、(1) X線結晶構造解析による金属イオン集積過程解明を軸に、(2)様々な形状や組成を持つ無機材料の合成や、(3)蛋白質と協同的に機能する細孔内部の分子設計の達成により、「蛋白質結晶化学」の確立を目指す。

## 4. 研究成果

## 4-1. 反応観察—フェリチン結晶による金属イオン集積過程の可視化と触媒設計

蛋白質表面への金属イオン集積反応は、金属酵素の活性中心合成、生命を維持する為に必要不可欠な骨や歯、貝殻といった生体無機材料や非天然の金属材料の作成にも利用される重要な反応である。しかし、その反応過程を原子レベルで観測する事は不可能であった。そこで、蛋白質表面の反応をかご型蛋白質フェリチンの内部に再現し、単結晶X線構造解析によるPdイオン集積過程のスナップショット解析を試みた。異なる量のPd<sup>II</sup>イオンを含むフェリチン複合体の結晶を作成し(図1a)、金属イオン集積

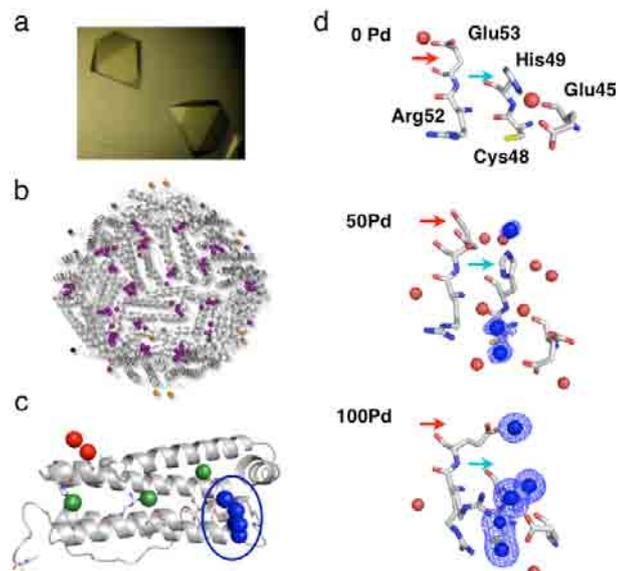


図 1. Pdフェリチン複合体結晶(a)とその構造(c-d)。K<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>と反応させた後の構造解析ではフェリチン内部表面にPdイオンが分布している(b)。単量体構造と(c)、0, 50Pd, 100Pdの金属集積サイト(青囲い)の比較(d)。

に連動するアミノ酸のコンホメーションや金属イオンの配位構造の変化を追跡した。その結果、配位残基のHis49 やGlu53 はその構造変化によってPd<sup>II</sup>イオンの結合を安定化させるばかりではなく、金属集積サイトへ結合するPd原子数の増加を促していることがわかった。これらの構造変化は、蛋白質結晶内のナノ空間利用によって初めて観測可能となり、フェリチン内での金属微粒子合成や金属錯体触媒の分子設計へとつながった。例えば、フェリチン内部表面へのPdイオンとAuイオンの配位集積構造の差を結晶構造解析により見出し、アロイ型とコアシェル型Pd/Auバイメタル微粒子の作り分けによって、フェリチン内オレフィン水素化反応の活性向上に成功した。さらに、[Pd(allyl)Cl]<sub>2</sub>の多核配位構造を、フェリチン内部表面のアミノ酸置換により2核3中心クラスターから3核クラスターへと変換し、鈴木-宮浦カップリング反応の制御につなげた。また、Pd(allyl)錯体と類似の配位構造もつRh(nbd)錯体をフェリチン内部の孤立空間表面に固定化すれば、溶液中に比べ分子量分布の狭いポリマーの重合が進む。以上のように、結晶構造の決定によって、フェリチン空間内の触媒反応を設計できるばかりではなく、巨大蛋白質の内部はバルクとは異なる特異な反応制御を可能とする分子空間であることがわかってきた。

#### 4-2. 材料作成—リゾチーム結晶による金属微粒子材料の磁性制御

蛋白質結晶の細孔は配位性のアミノ酸残基が規則正しく並び、特異な金属イオン集積空間を形成する。実際、Rh(III)イオンをリゾチーム結晶に反応させると図 2a に示すように、細孔へ多くの Rh(III)イオン(蛋白質分子当たり 10 箇所)の結合が確認される。特に、安定な高分解能結晶が得られるリゾチーム結晶の利点を生かし、Rh(III)の結合を詳細に追跡したところ、細孔内の水素結合

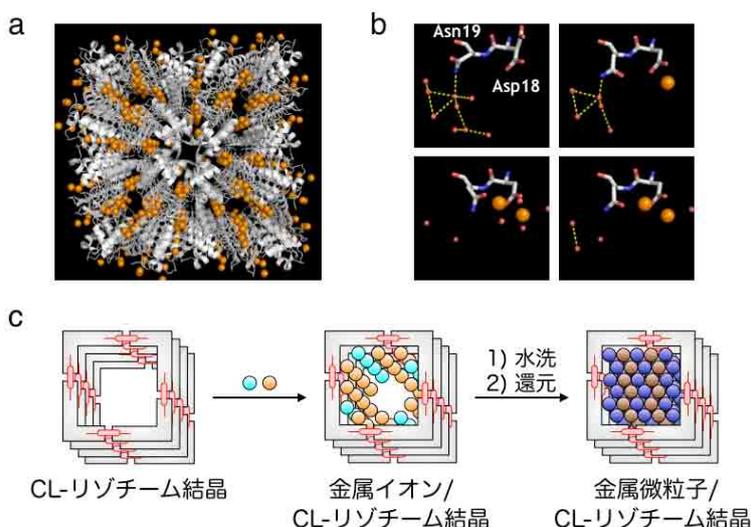


図 2. リゾチーム分子(a)と正方晶(b)、斜方晶(c)の細孔構造細孔と微粒子の合成法

ネットワークにより固定化されていたアミノ酸側鎖のコンホメーションは、Rh(III)イオンの増加に伴う水素結合消失により、多核 Rh(III)構造を安定化する配置へと変化する事が明らかとなった(図 2b)。さらに、同一の蛋白質からなる結晶でも結晶系の違いにより細孔の性質が異なれば、金属イオンの集積にも影響し、形成される金属微粒子の物性も変化すると考えられる。そこで、結晶条件の違いにより、リゾチームの正方晶と斜方晶を作り分けし、CoPt 合金の作成を試みた。蛋白質結晶を架橋化(Cross Link, CL)により安定化後、Co イオンと Pt イオンを含む溶液に含浸、還元してリゾチーム結晶内に CoPt 微粒子を作成した(図 2c)。得られた複合体の磁性を測定したところ、正方晶を用いて作成した CoPt 微粒子に比べ、斜方晶を用いた微粒子は、高い保磁力を示す。正方晶

と斜方晶の細孔はその形状やサイズ、表面を構成するアミノ酸残基が全く異なり、TEM 観察からも、結晶系の違いにより、微粒子サイズに差が生じることが明らかとなった。また、バッファーに溶解したリゾチーム存在下、CoPt 微粒子を調製しても、このような保磁力は観測されない。つまり、この磁性変化は、CoPt 微粒子形成へのリゾチーム結晶の特異な空間効果により誘起されたものであり、蛋白質結晶細孔を用いた新しい固体材料作成法の可能性を示唆している。

#### 4-3. 機能集積—ミオグロビン結晶への分子集積と長寿命光励起多段階電子伝達システムの構築

蛋白質結晶へ機能分子を集積できれば、バルクでは実現できない特異な反応や物性挙動の発現が期待できる。そこで、ミオグロビン結晶の持つ直径 40 Å の細孔空間への機能分子集積を試みた。まず、結晶化に必要な蛋白質—蛋白質相互作用に関与せず、細孔表面に露出した残基をシステインに置換後、比較的大きなサイズ(13-17 Å)を有する親水性、疎水性蛍光分子や金属錯体のマレイミド誘導体を固定化することによって、細孔空間に望みの分子を集積化することに成功した。さらに溶液、結晶の可視スペクトルの比較から、溶液中では見られない機能分子同士の会合が見られ、蛋白質結晶細孔の特異な空間が、機能分子の集積に寄与している事を明らかとした(図 3)。さらに、蛋白質

結晶を用いた異種分子機能の統合による、電子伝達システムの構築を試みた。電子伝達に関わる反応を効率よく駆動する為には、電荷分離状態の安定化が重要であり、天然では蛋白質の集積化により、異なるコファクターを適切な位置に固定化し円滑な反応を実現している。本研究では、蛋白質結晶を蛋白質の集積体と考え、内

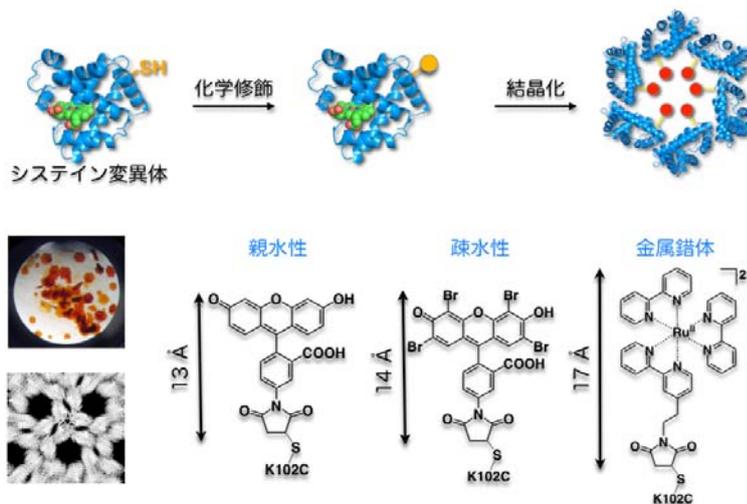


図3. ミオグロビン変異体への化学修飾とその結晶化による分子

部に形成される空間へ異種機能分子を精密に固定化することによって長寿命化を達成した。まず、光受容体としてミオグロビンのヘムを亜鉛ヘムへ置換し、結晶細孔表面へ電子受容体となる Ru3O+クラスターを固定化する。さらに、メディエーターであるメチルビオロゲン結晶細孔空間に添加し光誘起電子伝達場を構築した。その結果、電荷分離状態である Ru3O0 の寿命は蛋白質結晶を用いないときに比べ約 10,000 倍長寿命化する事が明らかとなった(図 4)。従来の多孔性材料では細孔材料中の望みの場所に複数種の機能分子を固定化することは困難であり、蛋白質結晶細孔を用いる事によって精密な固定化による機能最適化を実現した。

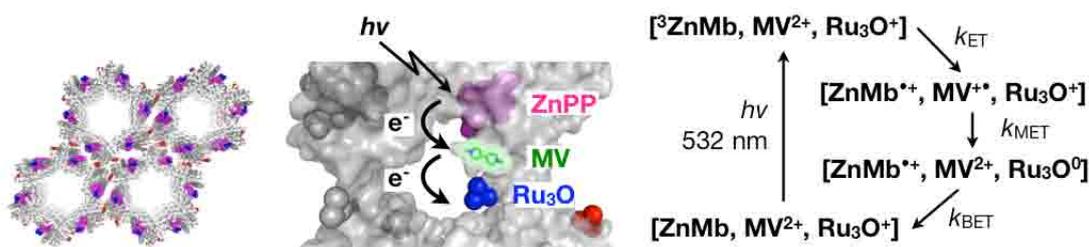


図4. X線結晶構造解析により決定されたミオグロビン結晶細孔と亜鉛置換ヘム、Ru<sub>3</sub>Oの結合部位

ここに示した蛋白質結晶を用いる新しい多孔性材料機能化法は、アミノ酸置換等の分子生物学的的手法や自動結晶化法等の構造生物学的的手法との組み合わせにより、さらなる拡張が可能である。特に、プロテインデータバンク(PDB)には6万件以上の蛋白質結晶構造が登録されており、望みの細孔や機能を持つ材料を既存の蛋白質結晶から見つける事もできる。従って、本研究で得られた基礎的知見は、環境低負荷型の反応分子デバイスや細胞機能制御等、次世代の分子制御法へ発展していくものと確信する。

## 5. 自己評価

本研究のポイントは、これまで化学材料として認識されていなかった蛋白質結晶を如何に分子テンプレートとして利用し、機能化手法を確立できるかの点にある。蛋白質結晶学と化学という全く異なる分野をどう結びつけるかが重要であり、さきがけのテーマにふさわしいチャレンジとして、設定した目的を十分に達成したと考えている。まず、金属イオンの集積追跡では、最初の挑戦であるフェリチン結晶を用いた際に問題となった分解能の低さを、リゾチームの高分解能結晶を用いる事により解決し、アミノ酸残基への金属イオン結合に必要なペプチドコンホメーション変化と水素結合ネットワークの共同効果を解明した。さらに、研究提案の際には蛋白質結晶を用いた金属微粒子やワイヤーの作り分けを反応条件によりコントロールする予定であったが、非晶、結晶の違いばかりではなく、結晶系の違いのみで、調製される金属微粒子の物性に大きな違いを付与する事に成功し、予想を超えた成果を得た。さらに、ミオグロビン結晶へ異種機能分子を集積し、電子伝達システムの構築に成功したばかりでなく、電荷分離状態の安定化を達成したのは、今後の蛋白質結晶を用いた分子デバイス設計に重要な指針を与える結果である。一方、フェリチンの結晶構造解析から触媒反応の設計には成功したが、更なる選択性や活性等の精密制御には至らなかった。特に、固体触媒としての機能の追求を今後も進める必要がある。今回の研究では、金属イオンソーキングや架橋化のような、蛋白質結晶学では古くから知られている技術を利用する事によって蛋白質結晶空間の持つ潜在的な化学的価値を見出すことができた。これらの研究によって、新たな分子集積化学のフィールドを開拓する第一歩を踏み出したと言える。

## 6. 研究総括の見解

蛋白質結晶を多孔性材料として用い、(1) X線結晶構造解析による金属イオン集積過程解明、(2) 様々な形状や組成を持つ無機材料の合成、(3) 蛋白質と協同的に機能する細孔内部の分子設計の達成、等を通じて「蛋白質結晶化学」の確立を目指した研究である。これまで化学材料として十分に認識されていなかった蛋白質結晶を分子テンプレートとして化学的に利用することに成功しており、さきがけのテーマにふさわしい研究であった。今後のさらなる展開を期待する。

## 7. 研究成果リスト

## (1) 論文(原著論文)発表

1. T. Ueno, S. Abe, T. Koshiyama, T. Ohki, T. Hikage, and Y. Watanabe, "Metal Ion Accumulation Induced by Hydrogen Bonds on Protein Surfaces: Mechanistic Insights into the Initiation Steps of Biomineralization Obtained using Porous Lysozyme Crystals Containing Rh(III) Ions"  
*Chem. Eur. J.* **16**, 2730–2740 (2010) (Highlighted paper)
2. T. Koshiyama, N. Kawaba, T. Hikage, M. Shirai, Y. Miura, C.-Y. Huang, K. Tanaka, Y. Watanabe, and T. Ueno, "Modification of Porous Protein Crystals in Development of Bio-hybrid Materials"  
*Bioconjugate Chem.* **21**, 264–269 (2010).
3. S. Abe, K. Hirata, T. Ueno, K. Morino, N. Shimizu, M. Yamamoto, M. Takata, Eiji Yashima, and Y. Watanabe, "Polymerization of Phenylacetylene by Rhodium Complexes within a Discrete Space of apo-Ferritin"  
*J. Am. Chem. Soc.* **131**, 6958–6960 (2009) (Highlighted in *Nature Chemistry*)
4. T. Ueno, M. Abe, K. Hirata, S. Abe, M. Suzuki, N. Shimizu, M. Yamamoto, M. Takata, Y. Watanabe, "Process of Accumulation of Metal Ions on the Interior Surface of apo-Ferritin: Crystal Structures of a Series of apo-Ferritins Containing Variable Quantities of Pd(II) Ions"  
*J. Am. Chem. Soc.* **131**, 5094–5100 (2009) (日経産業新聞 他四誌掲載)
5. S. Abe, J. Niemeyer, M. Abe, Y. Takezawa, T. Ueno, T. Hikage, G. Erker, and Y. Watanabe, "Control of the Coordination Structure of Organometallic Palladium Complexes in an apo-Ferritin Cage"  
*J. Am. Chem. Soc.* **130**, 10512–10514 (2008).

## (2) 特許出願

研究期間累積件数: 2 件

1. 発明者: 上野隆史、安部聡、北川進  
発明の名称: タンパク質結晶を用いた複合材料及びその製造方法  
出願人: 国立大学法人京都大学  
出願日: 2010年1月5日
2. 発明者: 小松さと子、福田裕章、渡辺芳人、上野隆史、安部聡  
発明の名称: 金属ナノ粒分散液を製造する方法  
出願人: 財団法人 名古屋産業科学研究所, 株式会社デンソー  
出願日: 2007年7月13日

## (3) 受賞 (4 件)

1. 2008 年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
2. 2007 年 錯体化学会研究奨励賞
3. 2007 年 第 53 回高分子研究発表会 ヤングサイエンティスト講演賞
4. 2007 年 第 8 回「酵素応用シンポジウム」研究奨励賞

## (4) 総説

1. Satoshi Abe, Takafumi Ueno, and Yoshihito Watanabe, “Artificial Metalloproteins Exploring Vacant Space: Preparation Structures, and Functions”  
*Top. Organomet. Chem.* 25, 25–44 (2009)
2. T. Ueno, “Design of Protein Scaffolds for Chemical Reactions Catalyzed by Metal Complexes and Nanoparticles”  
*Bull. Jpn. Soc. Coord. Chem.* 51, 20–30 (2008) (Award account, Japanese)
3. Y. Watanabe, H. Nakajima, and T. Ueno, “Reactivities of Oxo and Peroxo Intermediates Studied by Hemoprotein Mutants”  
*Acc. Chem. Res.* 40, 554–562 (2007)
4. T. Ueno, S. Abe, N. Yokoi, and Y. Watanabe, “Coordination Design of Artificial Metalloproteins Utilizing Protein Vacant Space”  
*Coord. Chem. Rev.* 251, 2717–2731(2007)
5. T. Ueno, N. Yokoi, S. Abe, and Y. Watanabe, “Crystal Structure Based Design of Functional Metal/Protein Hybrids”  
*J. Inorg. Biochem.* 101, 1667–1675(2007))

## (5) 著書

1. 渡辺芳人、安部 聡、上野隆史  
“蛋白質が提供するナノ空間”  
ナノ空間材料の創成と応用(フロンティア出版)、p72–79 (2009)
2. 安部 聡、上野隆史  
“超分子タンパク質内部空間の金属イオン集積”  
超分子金属錯体(錯体化学会選書、三共出版)、p176–188 (2009)
3. 渡辺芳人、上野隆史  
“蛋白質空間錯体 Hybrid”  
配位空間の化学(シーエムシー出版)、p301–311 (2009)
4. 越山友美、上野隆史  
「架橋化蛋白質結晶の不均一触媒への展開」  
蛋白質結晶の新展開 (シーエムシー出版)、第 7 章 p276–288 (2008)
5. 安部聡、上野隆史  
「ナノ構造蛋白質の内部空間利用」  
バイオナノプロセス (シーエムシー出版)、第 7 章 p62–69 (2008)

## (6) 招待講演

## 【国際】

1. T. Ueno, “BIOINORGANIC FUNCTIONS DESIGNED IN NANOCAGED PROTEIN ASSEMBLIES”, Symposium on Advanced Biological Inorganic Chemistry, November 4–7, 2009, Mumbai, India.
2. T. Ueno, “Redesigning Protein Spaces for Coordination Chemistry”, 14<sup>th</sup> International Conference on Biological Inorganic Chemistry, Jul. 30, 2009, Nagoya.
3. T. Ueno, “Re-designing protein cage architectures for coordination chemistry”, 2nd International Symposium for Young Organic Chemistry, Mar. 27, 2009, NIMS, Tsukuba.

4. T. Ueno, "Integration of Metal Complexes into Viral Component Protein Assemblies", The IUMRS International Conference in Asia 2008, Nov. 11, 2008, Nagoya.
5. T. Ueno, "Nano Metal Architecture using Protein Building Blocks", The 3rd Asian Biological Inorganic Chemistry Conference (AsBIC-III), Oct. 30th–Nov. 3rd, 2006, Nanjing, China.

## 【国内】

1. 上野隆史「蛋白質複合体を基盤とするナノ触媒設計」、日本化学会第 89 回春季年会 ATP シンポジウム、平成 21 年 3 月 27 日(千葉)
2. T. Ueno, "ACCUMULATION OF METAL IONS IN A PROTEIN NANOCAGE", Third International Symposium on Chemistry of Coordination Space –ISCCS 2007–, Dec. 10, 2007 Awaji, Japan.
3. 上野隆史、「蛋白質複合体を利用した金属錯体活性化」、第 57 回錯体化学討論会 錯体化学会研究奨励賞受賞講演、平成 19 年 9 月 27 日(名古屋)
4. 上野隆史「蛋白質集積カプセルを利用した精密反応設計」、第 53 回高分子研究発表会 ヤングサイエンティスト講演、平成 19 年 7 月 20 日(神戸)
5. 上野隆史「蛋白質超分子・金属錯体触媒複合化による有機金属酵素の構築」、第 8 回酵素応用シンポジウム 受賞講演、平成 19 年 6 月 15 日(名古屋)

## (7) 依頼解説記事

## 【国際】

1. T. Ueno, Highlight "An Engineered Metalloprotein as a Functional and Structural Bioinorganic Model System"  
*Angew. Chem. Int. Ed.* in press
2. T. Ueno, Highlight "Functionalization of viral protein assemblies by self-assembly reactions"  
*J. Mater. Chem.* 18, 3741–3745 (2008).

## 【国内】

1. 上野隆史、「巨大蛋白質を舞台とする触媒化学」  
現代化学(東京化学同人)2月号、2010 年
2. 上野隆史、「メゾ制御を指向した蛋白質分子設計」  
生体機能関連化学部会ニュースレター、24-1、7、2009 年
3. 上野隆史、「巨大蛋白質複合体機能化への化学的アプローチ」  
生命化学研究レター、No. 29、2 月号、2009 年
4. 上野隆史、注目の論文「触媒コピーを細胞内で！？」  
月刊「化学」(化学同人)12 月号、2007 年

## (8) 掲載記事

1. *Chem. Eur. J.* 16 (2010), Highlighted article  
*Chem. Eur. J.* 16, 2730–2740 (2010)
2. *Nature Chemistry* 1, 251 (2009), Research Highlight  
*J. Am. Chem. Soc.* 131, 6958–6960 (2009)
3. 新聞報道(日経産業新聞、中日新聞、京都新聞、日刊工業新聞、化学工業新聞)  
*J. Am. Chem. Soc.* 131, 5094–5100 (2009)
4. *Materials. Views. February*, A1–A8, 2008, Featured topic  
*Small*, 4, 50–54, (2008)

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

創造型ナノ空間を用いた精密高分子合成

## 2. 氏名

植村卓史

## 3. 研究のねらい

通常、我々は高分子材料を合成する際にマクロスケールの3次元容器を用いるため、モノマーを様々な低次元凝集構造として形成させる手段をこれまで持たなかった。これに対して、ナノサイズで規定された空間にモノマーを取り込ませると、空間を仕切る壁(すなわち骨格を構築する原子や分子)がモノマーの配向、順序、距離、集合構造、電子状態に多大な影響を与える。つまり、空間を仕切る壁や枠を思うとおりに設計できれば、モノマーの状態を巧みに制御することができ、重合反応を自由自在に操れる。本研究では金属イオンと有機配位子の自己集合で構築される多孔性金属錯体に着目し、望みのナノ空間形状、サイズ、表面および周期構造を有する多孔性材料を合理的に設計、創製する。そして、その空間の持つ性質を「空間情報」として捉え、細孔内で高分子材料の合成を行い、空間情報の複製、変換、翻訳を実現する。これにより、高分子の一次構造、高次構造、複合体構造を制御するという観点から全く新しい方法論を開拓し、従来法では不可能な「欲しい構造の高分子」や「新規構造高分子」を合理的に得るシステムを構築する。

## 4. 研究成果

## 一次構造制御

ラジカル重合は簡便に高分子材料が合成できるという利点がある反面、成長ラジカルの反応性が極めて高く、生成高分子の一次構造制御が困難であることが知られている。我々は、多孔性金属錯体のナノ細孔を用いることで、その精密制御を可能にする新しい手法の開拓を行った。例えば、ビニルモノマーのラジカル重合を錯体の一次元細孔中で行うことで、

重合途中の成長ラジカルが空間内で保護され、リビング重合的に進行することを明らかにした。これにより、分子量分布の狭い高分子の合成が可能になった。また、生成高分子の立体規則性の制御も試み、ホスト錯体の空間サイズや形状をチューニングすることで、得られる高分子の立体規則性を系統的に変化させることに成功した。特に、メタクリル酸メチルのラジカル重合において、従来法では生成困難なイソタクティシティに富む高分子の合成を実現した。架橋性モノマーである

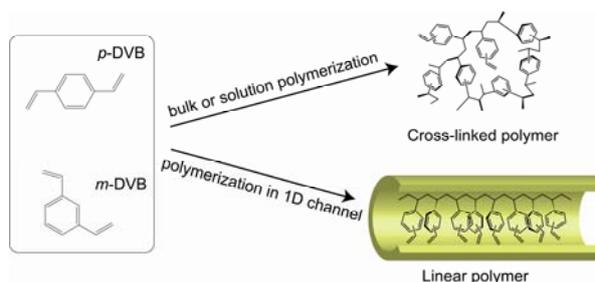


図1 反応サイト選択的なラジカル重合

ジビニルベンゼンも、多孔性金属錯体の一次元空間を使用することで、サイト選択的に重合が進出し、直鎖状の高分子をはじめ合成することができた(図1)。つまり、これらの系において、多孔性錯体の細孔サイズ、形状を 0.1 nm オーダーで調整することで、生成高分子の系統的な構造制御を実現し、従来法では困難なラジカル重合における立体規則性や反応位置の制御を可能にした。

### 高次構造制御

高分子の機能をコントロールするという上で、その高次構造(鎖の配向、配列など)の制御は非常に重要である。しかし、従来型の均一系触媒では一次構造の制御は可能であっても、高次構造の制御まで行える系はほとんどない。多孔性金属錯体においては、細孔表面に特異な触

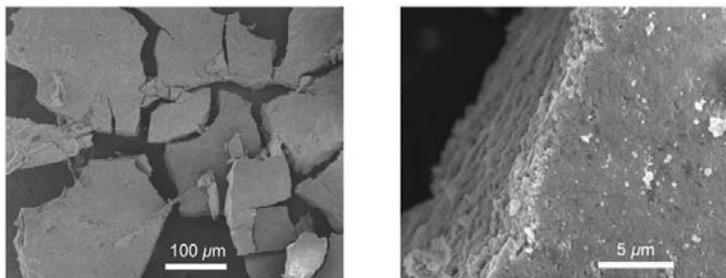


図2 二次元レイヤー型錯体中で合成、単離されたポリピロールのSEM写真

媒サイトを規則的に配列した構造を構築できる上、マイルドな条件で骨格の分解が可能である。このような特徴を活かし、二次元レイヤー状および三次元的細孔を有する多孔性金属錯体を鋳型として、骨格中の金属イオンによるピロールの酸化重合を行った。キレート剤などでホスト骨格を壊すことで、空間内の高分子の単離を行うと、興味深いことに、単離過程においても配向を乱すことなく、多層シート型もしくは多孔性のポリピロールを与えることがわかった(図2)。本結果はナノ重合場として多孔性金属錯体の有用性を示すとともに、簡便に異方性高分子材料を創製できる優れた手法として重要である。

### 複合体構造制御

多孔性金属錯体の結晶性細孔はちょうど高分子一本鎖から数本程度で包接される大きさである。このような特徴を活かすことで、重合制御場としての利用だけではなく、高分子鎖の配列やコンフォメーションが精密に制御された新たなナノ複合体の構築を行った。例えば 0.4~1.1 nm の間で一次元チャネルのサイズや表面状態をコントロールすることで、

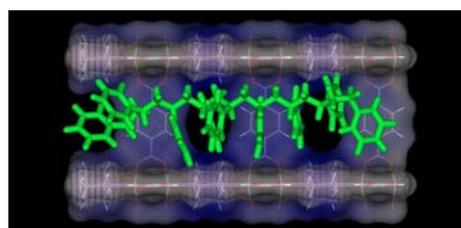


図3 一次元空間に拘束された単分子鎖ポリスチレン

細孔内に拘束された単一分子鎖から数本鎖程度の高分子集合体(図3)が、通常バルク状態とは大きく異なった運動状態を示し、特異な熱転移現象などを示すことを明らかにした。また、種々の機能性高分子をナノ細孔内に導入することで、外場応答型材料やセンサー材料としての応用も可能にしている。本手法は、有機高分子の制御合成だけにとどまらず、ゾルゲル法による無機高分子の合成制御にも適用可能である。これにより、1 nm 以下の領域で構造規制されたシリカ超微粒子の安定合成にはじめて成功し、極微サイズに起因するシリカ高温結晶相への転移温度の

大幅な低下も実現した。

多孔性金属錯体のナノ細孔を重合反応場として用いることで、従来法では困難、あるいは不可能な高分子の合成や、集積状態の制御を可能にした。また、ナノ空間の合理的設計を行うことで、拘束された高分子集積体の示す特異な挙動、物性を発見した。多孔性金属錯体をベースとした創造型空間を用いて展開できる高分子化学を図4に示すが、本研究では、有機高分子や無機高分子をナノレベルで自在に操る化学を展開し、錯体化学や高分子化学の分野のみではなく、超分子や材料化学、および産業界へも大きなインパクトを与えたことから、今後の広範な応用・展開が期待される。

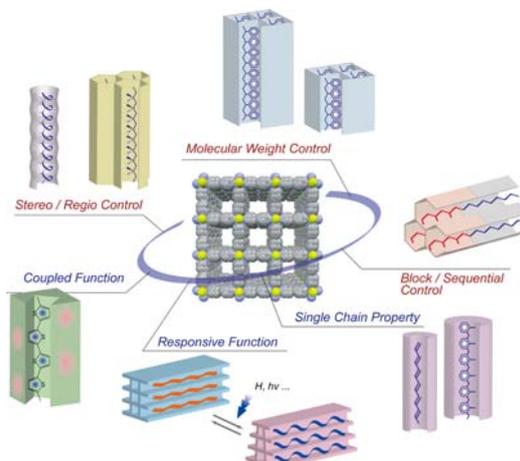


図4 錯体ナノ細孔内での精密重合と高分子機能

## 5. 自己評価

本研究においては、さきがけ研究を開始する前の知見が非常に乏しく、ゼロに近い状態からのスタートではあったが、多孔性錯体の細孔構造を合理的に設計・創出し、その空間内で種々の高分子合成を行うことで、生成高分子の一次構造や高次構造の制御を可能にする新しい指針を打ち出すことができた。例えば、多孔性錯体のチャンネル空間のサイズ、形状、柔軟性などを厳密に調整することで、ビニルモノマーのラジカル重合における系統的な構造制御を実現し、通常は困難もしくは不可能とされている立体規則性の制御や反応サイト選択的な重合に成功したことは意義深い。また、多孔性錯体の構造次元性や超分子的結合の特徴を活かすことで、生成高分子の高次構造(集積構造)までも制御でき、機能性材料に結び付けたことは予想を上回る成果と考えている。このような成果から、多孔性錯体を重合反応場として利用する有用性を世界に発信し、独自性の高い研究を追求することで、精密高分子合成の発展に寄与できたと考えている。更に、本さきがけ研究を進めていく上で、新たに機能材料の開発を指向した複合体合成への展開も見てきた。金属錯体のナノ空間内に拘束された高分子は今までにない特異な物性・機能を発現することが見つかかりだし、今後の更なる検討が必要と感じている。

## 6. 研究総括の見解

金属イオンと有機配位子の自己集合で構築される多孔性金属錯体に着目し、その空間の持つ性質を「空間情報」として捉え、細孔内で高分子材料の合成を行い、高分子の一次構造、高次構造、複合体構造を制御するという観点から全く新しい方法論を開拓し、従来法では不可能な「欲しい構造の高分子」や「新規構造高分子」を合理的に得るシステムを構築することを目指した研究である。細孔中で種々の高分子合成を行うことで、生成高分子の一次構造や高次構造の制御を可能にする新しい指針を打ち出し、精密高分子合成の発展に寄与した。また、ナノ空間内に拘束さ

れた高分子が今までにない特異な物性・機能を発現することを見出したのは意義深い。分子設計の一層の精密化を期待する。

## 7. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

- 1) T. Uemura, D. Hiramatsu, Y. Kubota, M. Takata, S. Kitagawa “Topotactic Linear Radical Polymerization of Divinylbenzenes in Porous Coordination Polymers” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4987-4990.
- 2) T. Uemura, S. Horike, K. Kitagawa, M. Mizuno, K. Endo, S. Bracco, A. Comotti, P. Sozzani, M. Nagaoka, S. Kitagawa “Conformation and Molecular Dynamics of Single Polystyrene Chain Confined in Coordination Nanospace” *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6781-6788.
- 3) T. Uemura, D. Hiramatsu, K. Yoshida, S. Isoda, S. Kitagawa “Sol-Gel Synthesis of Low-Dimensional Silica within Coordination Nanochannels” *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9216-9217.
- 4) N. Yanai, T. Uemura, M. Ohba, Y. Kadowaki, M. Maesato, M. Takenaka, S. Nishitsuji, H. Hasegawa, S. Kitagawa “Fabrication of Two-Dimensional Polymer Arrays: Template Synthesis of Polypyrrole between Redox-Active Coordination Nanoslits” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9883-9886. (Hot Paper, Editors' Choice in *Science* [*Science* **2009**, *323*, 187.])
- 5) T. Uemura, N. Yanai, S. Kitagawa “Polymerization reactions in porous coordination polymers” *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1228-1236.

### (2) 受賞

平成 21 年度 日本化学会進歩賞 (2010 年 3 月)

### (3) 著書

1. 植村卓史、北川進 “錯体ナノ空間での単一高分子鎖の合成と挙動” 高分子、2007年 (vol. 56)、6月号、p. 439
2. 植村卓史 “金属錯体ナノ空間内での高分子化学” 化学工業、2009年(vol.60)、3月号、p.38-44
3. 植村卓史 “金属錯体系高規則性ナノ空間” 超分子サイエンス&テクノロジー 国武豊喜 監修、NTS、2009年、第2章第4節4p. 432-437
4. 植村卓史 “金属配位空間” ナノ空間材料の創製と応用展開 第2章7. 有賀克彦編集、フロンティア出版、2009年
5. T. Uemura, S. Kitagawa “Controlled Polymerization by Incarceration of Monomers in Nanochannels” *Top. Curr. Chem.* **2009**, *in press*.

### (4) 招待講演等

[国際]

1. T. Uemura “Polymerization in Coordination Nanospaces” *JSPS-DST Asia Academic Seminar on Molecular and Supramolecular Materials with Designed Functions*, Feb/2007 (Pune, India).
2. T. Uemura “Polymerization in Coordination Nanospaces” *JSPS-RFBR Joint Program “Chiral Porous Coordination Polymers for Separation and Catalysis”* Jul/2007 (Novosibirsk, Russia).
3. T. Uemura “Polymer Chemistry in Coordination Nanospaces” *Third International Symposium on Chemistry of Coordination Space (ISCCS 2007)* Dec/2007 (Awaji, Japan).
4. T. Uemura “Polymer Chemistry in Coordination Nanospaces” *Second International Symposium for Young Organic Chemists (Second ISYOC)* Mar/2009 (Tsukuba, Japan).
5. T. Uemura “Precision Polymer Synthesis in Coordination Nanospaces” *International Conference on Green & Sustainable Chemistry (ICGSC 2009)* Aug/2009 (Singapore).

[国内]

1. 植村卓史 “金属錯体ナノ空間内での精密高分子合成” 産業技術総合研究所 第3回 界面機能分科会、第5回有機-無機ハイブリッド分科会合同会合 2006年10月(産業技術総合研究所関西センター)
2. 植村卓史 “創造型ナノ空間内での高分子化学” 日本化学会第88回春季年会「第22回 若い世代の特別講演会」2008年3月(立教大学)
3. 植村卓史 “金属錯体ナノ空間内での高分子科学” 第124回東海高分子研究会講演会 2008年6月(名古屋工業大学)
4. 植村卓史 “金属錯体ナノ空間内での高分子化学” 第17回有機結晶シンポジウム 2008年11月(大阪大学 銀杏会館)
5. 植村卓史 “錯体ナノ空間を舞台とした高分子化学” 名古屋大学 GCOE プログラム 第2回物質化学フロンティアセミナー —ナノ物質科学の最前線 :作る、見る、測る— 2009年3月(名古屋大学)

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

構造制御と機能評価による酸化物熱電材料の創成

### 2. 氏名

奥田 哲治

### 3. 研究のねらい

本研究では、様々な酸化物半導体、強相関効果が物質の物理特性に本質的な役割を果たす強相関電子系酸化物、または、それらの類縁酸化物において、構造の“乱れ”、“次元性”、“フラストレーション”に着目したナノ構造制御と、高圧・極低温・強磁場などの複合極限環境下での基礎物性評価を実施することにより、優れた熱電特性を示す新たな熱電材料の創成と、その周辺に存在する新物性の探索を目指した。

### 4. 研究成果

#### 4-1. $\text{CaMnO}_3$ のA-サイト乱れの導入による熱電特性の最適化

本課題では、まず最初に、元素置換により導入される結晶構造の乱れが熱電特性に与える影響を調査するために、ペロブスカイト型 $\text{CaMnO}_3$ に着目した。歪んだペロブスカイト型構造を持つ $\text{CaMnO}_3$ は適切な元素置換により電子ドーピングがなされ、比較的良いn型酸化物熱電材料となることが知られている。[1] 本課題では、 $\text{Ca}^{2+}$ と同価の $\text{Sr}^{2+}$ を置換することで $\text{CaMnO}_3$ のA(Ca)-サイトに局所的な乱れを導入し、それにより熱電特性の最適化を試みた。[2]

$\text{CaMnO}_3$ は巨大磁気抵抗効果を示す電子ドーピング二重交換系としても知られており、ドーピングされた電子のホッピングトランスファーはMn-O-Mn角に依存することが判っている。 $\text{Ca}^{2+}$ をよりイオン半径の大きな $\text{Sr}^{2+}$ で置換することによりMn-O-Mn角が $180^\circ$ に近づき、電子のホッピングトランスファーが増大する。そのため、乱れの導入による電気伝導性の悪化が抑制され、熱輸送のみ大幅に抑制され、総合的な熱電特性が向上すると予想された。本課題では、A-サイトの乱れの効果を純粋に知るために、電子ドーピングは $\text{Mn}^{4+}$ を $\text{Mo}^{6+}$ で一部置換することにより行った。その結果、図1に示す様に、無次元性能指数 $ZT(= S^2 T / \rho \kappa)$ 、 $S$ :ゼーベック係数、 $T$ :絶対温度、 $\rho$ :電気抵抗率、 $\kappa$ :熱伝導率)が、CaサイトSr置換により室温以下で向上することが観測された。CaサイトSr25%置換及びMnサイトMo2%置換した物質で見出した300Kで約0.03の $ZT$ 値は、現在までに報告されている $\text{CaMnO}_3$ の値では最大のものの一つであり、Biなどの揮発性元素を使用することなく達成されている。これらの結果は、異種元素混合による乱れの効果を上手に利用することにより、 $\text{SrTiO}_3$ をはじめとした幅広い他の酸化物材料の熱電特性を向上させることができる可能性を示したと言える。

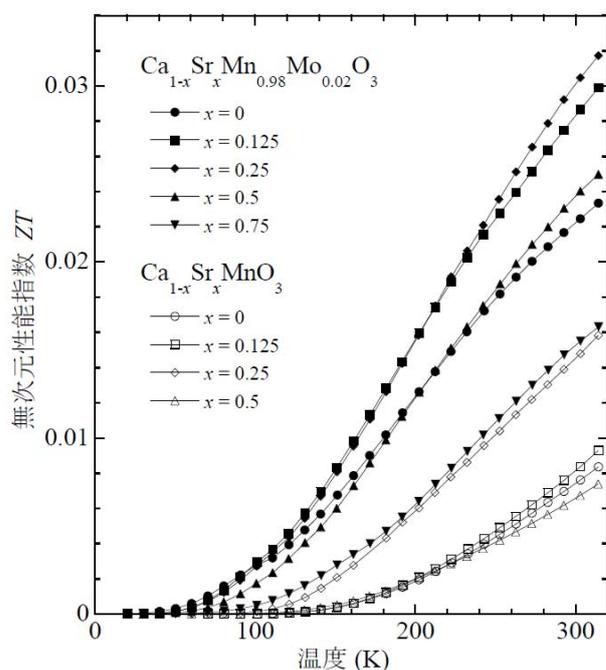


図1 多結晶 $\text{Ca}_{1-x}\text{Sr}_x\text{Mn}_{1-y}\text{Mo}_y\text{O}_3$  ( $y = 0, 0.02$ )の無次元性能指数。Mo2%置換した物質において、Sr置換により300Kで約35%の特性向上がなされていることが判る。(文献[2])

#### 4-2. デラフォサイト型酸化物 $\text{CuCrO}_2$ のホールドーピング効果と低エネルギー磁気励起の次元クロスオーバー

デラフォサイト型酸化物 $\text{CuCrO}_2$ は、歪んだ $\text{CrO}_6$ 八面体が辺共有して形成する $\text{CrO}_2$ 層と非磁性 $\text{Cu}^+(3d^{10})$ 層が交互に積層する層状酸化物である。本層状酸化物の特徴は、 $\text{Cr}^{3+}$ が $S=3/2$ の局在スピンを形成し、その局在スピンの幾何学的フラストレーションを内包する反強磁性三角格子上に置かれることである。本課題では、このような幾何学的フラストレーションを内包する系にキャリアをドーピングすることにより良い熱電特性の実現を目指した。

本課題で目指した熱電特性に関しては、これまでの結果からは大きな進展が得られなかったが、幾つかの基礎物性において興味深い知見が得られた。その一つは、 $\text{Cr}^{3+}$ を $\text{Mg}^{2+}$ で置換することによる磁性への非自明なホールドーピング効果である。[3,4] 非磁性Mg置換は $120^\circ$  スピン構造を乱すと考えられるにも関わらず、図2に示す様に $\text{CuCr}_{1-x}\text{Mg}_x\text{O}_2$ の磁気比熱でみると、 $120^\circ$  スピン構造を示すネール状態への磁気転移が、Mg置換により逆に促進されていることが判る。この磁気転移の促進は、 $\text{Cr}^{3+}$ と同価の非磁性 $\text{Al}^{3+}$ では生じないこと [4] や、後の他グループによるZF- $\mu$ SRの実験結果 [5] ではMg置換した $\text{CuCrO}_2$ の基底状態において完全に静的に無秩序なスピン状態が実現している様に見えることから、ホールドーピングが起源となる“order by disorder”のメカニズムにより起こっている可能性がある。

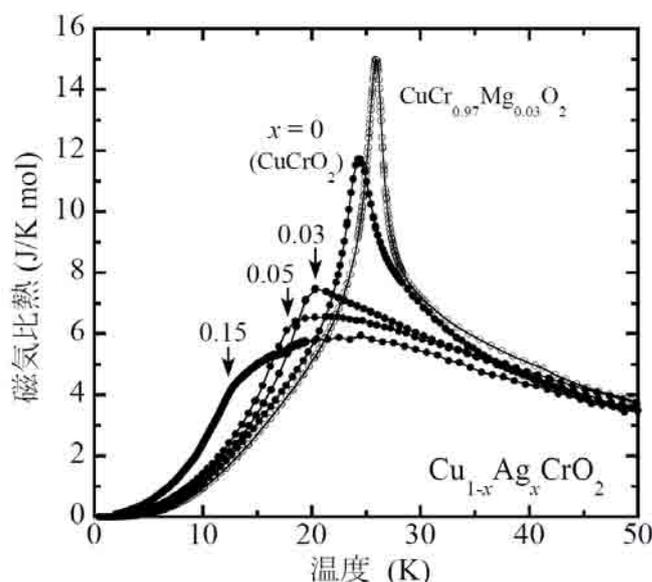


図2  $\text{CuCr}_{1-x}\text{Mg}_x\text{O}_2$ と $\text{CuCr}_{0.97}\text{Mg}_{0.03}\text{O}_2$ の反強磁性転移近傍の磁気比熱。Mg置換によるホールドーピングにより磁気転移が促進されていることが判る。(文献[4])また、Ag置換により、磁気転移温度が減少し、転移に伴うピーク構造が、Mg置換とは正対に消失していくことが判る。(文献[6])

本課題で見出した $\text{CuCrO}_2$ に関するもう一つの知見は、非磁性の $\text{Cu}^+$ 層を同価の $\text{Ag}^+$ で置換することにより、磁性 $\text{CrO}_2$ 層の磁気励起の次元性を制御できることである。図2に $\text{Cu}_{1-x}\text{Ag}_x\text{CrO}_2$ の磁気比熱の実験結果を示す。[6] Ag置換を進めると、磁気転移温度が急速に低下し、転移に伴うピーク構造が消失していくことが判る。この様な振舞いは、三次元の長距離磁気秩序の破壊を示唆しており、それを裏付ける様に、磁気転移温度より十分な低温においては、異方的三次反強磁性マグノンの特徴である $T^3$ 依存から二次元反強磁性体の磁気励起の特徴とされる $T^2$ 依存へと連続的に変化していくことが観測された。また、磁気比熱の $T^2$ 依存は、スピン液体やスピン・ネマティック相などの非自明な磁気状態の現れである可能性が高く今後のさらなる研究が期待される。

#### 4-3. $\text{SrTiO}_3$ 単結晶への電界効果キャリアドーピング手法の開発

物性研究の新たな手法の一つとして、電界効果トランジスタ(FET)構造を用いた電界効果によるキャリアドーピングが近年見直されており、この手法による絶縁体・金属転移や超伝導の発見が報告されている。本課題では低次元系での熱電材料探索の一環として、FET構造において電界により実現される酸化物表面の二次元伝導層に着目し、その熱電特性の評価を目指した。

本課題では、現在までに、Polyvinyl Alcohol(PVA)を絶縁層に用いることにより、図3に示す様に $\text{SrTiO}_3$ 単結晶において明瞭な電界効果特性が実現できた。[7] この優れた電界効果特性はPVA中に含まれる不純物イオンによる電気二重層形成に起因することを本課題では明瞭にした。

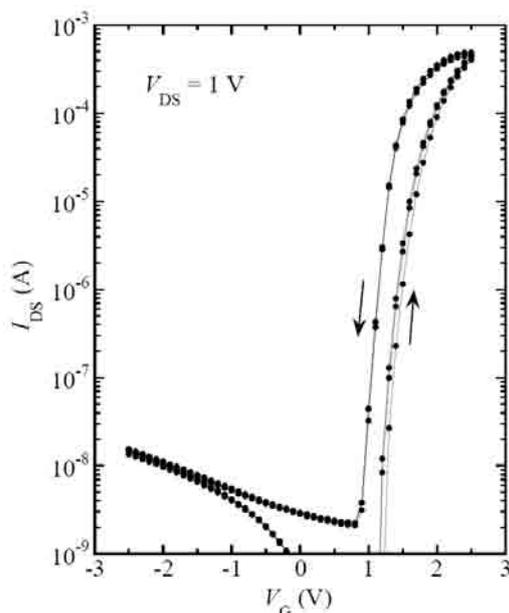


図3 ステップアンドテラスの表面を持つSrTiO<sub>3</sub>単結晶表面上に作成されたPVAを絶縁層に用いた電界効果トランジスタ(FET)の電界効果特性。(V<sub>G</sub>:ゲート電圧、V<sub>DS</sub>:ドレイン-ソース間電圧、I<sub>DS</sub>:ドレイン-ソース間電流)十分なゲート電圧を印加するにより形成される二次元伝導面が金属化することを見出している。(文献[7])

#### 参考文献

- [1] M. Ohtaki, *et al.*, J. Solid State Chem. **120**, 105 (1995).
- [2] T. Okuda and Y. Fujii, submitted to JAP.
- [3] T. Okuda, *et al.*, Phys. Rev. B **72**, 144403 (2005).
- [4] T. Okuda, *et al.*, Phys. Rev. B **77**, 134423 (2008).
- [5] H. Sugiyama, *et al.*, Physica B -Condensed Matter **404**, 645 (2009).
- [6] T. Okuda, *et al.*, JPSJ **78**, 013604 (2009).
- [7] M. Sakai, *et al.*, Thin Solid Films **517**, 5502 (2009).

#### 5. 自己評価

本課題では、課題の最終目標とした新たな優れた酸化物熱電材料の創成には至らなかった。しかしながら、設定した指針に基づき幾つかの既存n型酸化物材料の熱電特性向上には成功し、本課題の探索指針の有効性を確かめたことは一つの重要な成果であると思われる。また、課題推進において副次的に見出したデラフォサイト型酸化物CuCrO<sub>2</sub>のホールドーピング効果や磁気励起の次元クロスオーバーなどの新たな知見は、基礎物性研究においてさらなる追求の必要がある重要な発見と思われる。

#### 6. 研究総括の見解

様々な酸化物半導体、強相関効果が本質的な役割を果たす強相関電子系酸化物、または、それらの類縁酸化物について、優れた熱電特性を示す新たな熱電材料の創成と、それに関連する新物性の探索を目指した研究である。目標とした優れた酸化物熱電材料の創成には至らなかったが、設定した指針に基づき幾つかの既存n型酸化物材料の熱電特性向上に成功し、本課題の探索指針の有効性を確かめたことは一つの重要な成果である。達成できれば極めて高い評価につながるリスクの大きいさきがけにふさわしい研究であり、今後本指針による優れた酸化物熱電材料の発見を期待する。

## 7. 研究成果リスト

A: 「さががけ個人研究者主導で得られた成果で主なもの」

## (1) 論文(原著論文)発表

- 1) T. Okuda, Y. Beppu, Y. Fujii, T. Onoe, N. Terada and S. Miyasaka  
“Specific Heat of Delafossite Oxide  $\text{CuCr}_{1-x}\text{Mg}_x\text{O}_2$  for  $0 \leq x \leq 0.03$ ”  
*Physical Review B* **77**, 134423 (2008).
- 2) T. Okuda, T. Kishimoto, K. Uto, T. Hokazono, Y. Onose, Y. Tokura, R. Kajimoto, and M. Matsuda  
“Dimensional Crossover of Low-energy Magnetic Excitation for Delafossite Oxide  $\text{Cu}_{1-x}\text{Ag}_x\text{CrO}_2$  with a Spin-3/2 Antiferromagnetic Triangular Sublattice”  
*Journal of the Physical Society of Japan* **78**, 013604 (2009).  
[ Papers of Editors’ Choice ]
- 3) M. Sakai, K. Seo, Y. Ohkawa, and T. Okuda  
“Electron Doping into the Surface of  $\text{SrTiO}_3$  Single Crystal by using a Field Effect Transistor Structure having a Polyvinyl Alcohol Gate Insulator Layer”  
*Thin Solid Films* **517**, 5502 (2009).
- 4) T. Okuda, Y. Beppu, Y. Fujii, T. Kishimoto, K. Uto, T. Onoe, N. Jufuku, S. Hidaka, N. Terada, and S. Miyasaka  
“Hole-doping effect on the magnetic state of delafossite oxide  $\text{CuCrO}_2$ ”  
*Journal of Physics : Conference Series* **150**, 042157 (2009).

## (2) 出版物

- 1) 奥田哲治  
“デラフォサイト型酸化物 $\text{CuCrO}_2$ の元素置換効果”  
*固体物理* **44**, 421 - 432 (2009).

## (3) 受賞等

- 1) JPSJ Papers of Editors’ Choice(上記論文2)に対して)

## (4) 学会発表

## 【国際】

- 1) T. Okuda, Y. Beppu, Y. Fujii, T. Kishimoto, K. Uto, T. Onoe, N. Jufuku, S. Hidaka, N. Terada, and S. Miyasaka, “Hole-doping effect on the magnetic state in delafossite oxide  $\text{CuCrO}_2$ ”, 25th International Conference of Low Temperature Physics(アムステルダム)

## 【国内】

- 1) 奥田哲治、別府雄一、藤井祐貴、尾之江毅斉、寺田教男、土井俊哉、宮坂茂樹、十倉好紀、「デラフォサイト型銅酸化物 $\text{CuCr}_{1-x}\text{Mg}_x\text{O}_2$ の比熱」、日本物理学会第62回年次大会(北海道大学)
- 2) 酒井美緒、川尻洗平、瀬尾顕太郎、古賀修一、奥田哲治、寺田教男、「Poly-Vinyl-Alcoholを絶縁層に用いた酸化物FETの電界効果特性」、日本物理学会第62回年次大会(北海道大学)
- 3) 藤井祐貴、大隣和雅、深田将史、奥田哲治、「ペロブスカイト型マンガン酸化物 $\text{CaMnO}_3$

- のA・Bサイト置換効果」、日本物理学会2008年秋季大会(岩手大学)
- 4) 奥田哲治、岸本泰造、宇都数馬、外園貴久、別府雄一、小野瀬佳文、十倉好紀、「デラフォサイト型酸化物 $\text{CuCrO}_2$ におけるスピン状態の次元クロスオーバーとホールドーピング効果」、日本物理学会2008年秋季大会(岩手大学)
  - 5) 湯田祥吾、福田優文、奥田哲治、「層状Coオキシハライド化合物の合成と磁気輸送特性」、日本物理学会2009年秋季大会(立教大学)
- (5) その他  
新聞発表1件(科学新聞、「三角格子上のスピンが生み出す磁気状態 解明につながる新物質発見」、平成21年1月23日号)

B: 「本研究課題に関連した成果で主なもの」

(1) 論文(原著論文)発表

- 1) H. Yamaguchi, S. Otomo, S. Kimura, M. Hagiwara, K. Kimura, T. Kimura, T. Okuda, and K. Kindo  
“Clarification of the Spiral-Plane Flop in the Multiferroic Triangular-Lattice Antiferromagnet  $\text{CuCrO}_2$  by ESR”  
*Physical Review B* **81**, 033104 (2010).

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

光機能性有機分子結晶の固体物性制御

## 2. 氏名

小島誠也

## 3. 研究のねらい

分子の構造を制御し、ナノメートルサイズからマイクロメートルサイズの材料の物性を思いのままに制御することが材料科学者の夢と研究の醍醐味であり、原子あるいは分子の反応を利用してマクロレベルな材料物性を変化させることがボトムアップナノテクノロジーの研究課題の一つである。本研究のねらいは、光に応答して固体物性が変化する光機能性有機分子結晶を創製することである。特に、有機結晶の形状変形、キラリティー、導電率、誘電率、屈折率、蛍光特性などの物性を光によって可逆的に変化させ制御することを目指した。

## 4. 研究成果

本研究では、結晶形状変形、キラリティー、導電率、誘電率、屈折率、蛍光特性などの物性を光によって可逆的に変化させることのできる光機能性有機分子結晶の創製を目指した(図1)。すなわち、光によって可逆的に分子構造が変化するフォトクロミックジアリールエテンのマイクロメートルサイズの微小結晶を作製し、高反応率までフォトクロミック反応が可能であり、かつ固体物性が大きく変化する有機分子結晶群の創製を行った。特に、以下にその研究成果をまとめる。

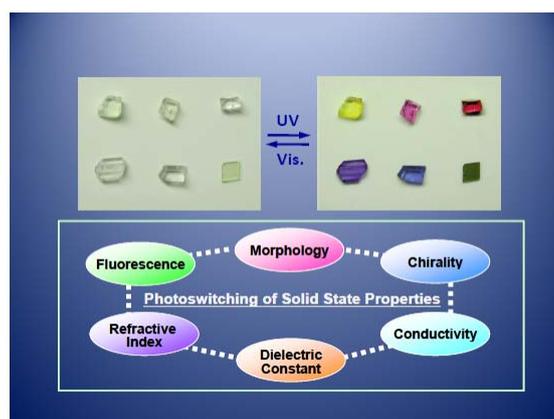


図1 本研究の目的である固体物性の光スイッチング

### 光にตอบสนองした結晶形状変化

何らかの外部刺激によって伸縮や屈曲するアクチュエーターは、マイクロマシンに代表されるように、光学分野、通信情報機器分野、バイオ分野、ロボット分野、医用分野などさまざまな分野で応用が期待される。外部刺激の中でも光を用いれば、直接配線を必要とせず遠隔操作でアクチュエーターを動かすことができる。光によって可逆的に分子構造を変えることのできるフォトクロミックジアリールエテンの微小結晶に、適切な波長の光を当てることにより可逆にかつ高速に伸縮あるいは屈曲することを見いだした(図2)。結晶変形は数十回以上繰り返しが可能であり、自重の90

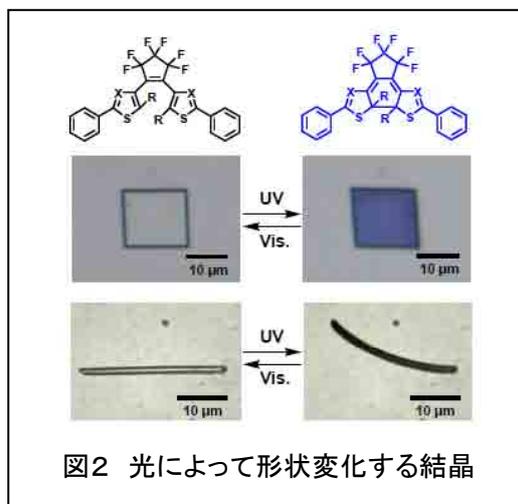


図2 光によって形状変化する結晶

倍もの重さの物体を動かすこともでき、真にメカニカルな機能を発揮したフォトアクチュエーターとして機能した。

さらに、大きな動き、高速な変形、特異な変形を目指して一連の誘導体を合成した。すなわち、ジアリールエテン分子の片側あるいは両側に分子間相互作用の予想される芳香族置換基を導入した。数秒間紫外光を照射し続けるとフォトクロミック反応が進行し、結晶から一定方向に細かなファイバー結晶が生成した。ファイバー結晶の直径は約 $2\ \mu\text{m}$ であり、紫外光照射により照射方向に向かって屈曲の様子が観察された。屈曲により結晶先端の動作距離は $100\ \mu\text{m}$ 以上であり、大きな動きを示した。また、分子構造あるいは結晶構造の違いにより、結晶の光切断、ねじれ現象、スネーク現象などを見いだした。これらの結晶は、X線構造解析の結果、分子が層状にパッキングし、光反応によって $\pi$ - $\pi$ 相互作用が生まれたと考えられる。このように、高速応答性を有する屈曲現象、大きな動きを伴う屈曲現象、特異な結晶変形を分子構造あるいは結晶構造によって制御することに成功した。

### 金ナノ粒子のプラズモン共鳴の光スイッチング

フォトクロミック化合物は光によって分子構造が可逆的に変化するため、分子の持つ性質に反映し、色だけでなく屈折率、誘電率、幾何構造なども変化する。一方、ナノメートルサイズの金属微粒子は量子サイズ効果によってバルク状態とは異なる特異な性質を示す。例えば、金や銀のナノ粒子は局在型表面プラズモン共鳴(LSPR)と呼ばれる現象によって可視光とカップリングし、鮮やかな色

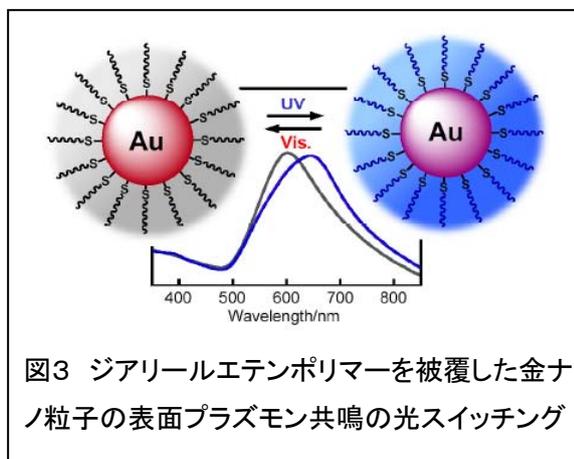


図3 ジアリールエテンポリマーを被覆した金ナノ粒子の表面プラズモン共鳴の光スイッチング

を呈することが知られている。このLSPRに由来する吸収バンドは粒子の大きさや形、粒子間距離、粒子周辺の屈折率に大きく依存することから、物理化学を初めとした様々な分野で研究が行われており、バイオセンシングなどにも応用されている。

被覆分子の屈折率変化に基づく、金属ナノ粒子のLSPRバンドの光スイッチングの設計として、以下の3点が必要不可欠である。(1)被覆するスイッチング分子を高密度でかつ、数10 nmのシェルに導入すること、(2)LSPRバンドの波長領域と大きな屈折率変化を示す波長領域をマッチングさせること、(3)フォトクロミック分子が固体状態でも高反応率まで反応すること。その結果、フォトクロミックジアリールエテンポリマーを金ナノ粒子に被覆することによって目的とする金ナノ粒子のLSPRバンドの可逆な変化に成功した。すなわち、様々な合成法を用いて種々の粒径を有する金ナノ粒子・ジアリールエテンポリマー複合体を合成し、溶液中およびキャストフィルム中において評価した。小さな粒径の金ナノ粒子では、LSPRバンドの変化は認められなかったが、粒径が20 nm以上の金ナノ粒子では、図3に示すようにフォトクロミック反応に伴いLSPRバンドのシフトが観察され、プラズモン共鳴の光スイッチングに成功した。

## 5. 自己評価

本研究は、光に応答して固体物性が変化する光機能性有機分子結晶を創製し、次世代ナノデバイス創製に向けた卓越すべき挑戦研究である。特に、有機結晶の形状変形、キラリティー、導電率、誘電率、屈折率、蛍光特性などのこれまでにない固体物性を光によって可逆的に変化させ制御することを目指した。研究当初は、広い範囲にわたる物性制御に着手を試みたが、その中でも特に形状変形で新しい現象を見いだした。これまで光による物体の形状変形はゲルやアゾベンゼン液晶エラストマーで知られていたが、その変形は数秒の時間を要しており、強い力を生み出すことができなかった。本研究での結晶変形は、数十マイクロ秒の時間のオーダーでの変化であり、分子自身の構造変化に伴い結晶自身が変形するものであり、世界で初めて高速での結晶変形に成功した。さらに、分子間相互作用に着目し、一連の結晶変形するジアリールエテン誘導体の創製に成功した。

## 6. 研究総括の見解

光に応答して結晶の形状、キラリティー、導電率、誘電率、屈折率、蛍光特性などの固体物性を可逆的に変化させ、制御することを目指した研究である。既に知られているジアリールエテンの光特性を活用しているが、随所に独自アイデアによる新しい展開が見られ、結晶の変形と運動、金ナノ粒子プラズモン共鳴などに関して興味深い成果を得ており、さきがけ研究として十分に評価できるし、今後さらに大きく発展することが期待できる。

## 7. 研究成果リスト

### (1)【論文(原著論文)発表】

1. [Seiya Kobatake, Shizuka Takami, Hiroaki Muto, Tomoyuki Ishikawa, Masahiro Irie](#) Rapid and Reversible Shape Changes of Molecular Crystals on Photoirradiation *Nature*, **446**, 778–781 (2007).

2. Seiya Kobatake, Yuko Terakawa  
Acid-induced Photochromic System Switching of Diarylethene Derivatives Between P- and T-types  
*Chem. Commun.*, (17), 1698–1700 (2007).
3. Seiya Kobatake, Shunpei Kuma, Masahiro Irie  
Single-crystalline Photochromism of Diarylethene Dimers Bridged by a Spiro Structure  
*J. Phys. Org. Chem.*, **20**(11), 960–967 (2007).
4. Hiroyasu Nishi, Seiya Kobatake  
Photochromism and Optical Property of Gold Nanoparticles Covered with Low-polydispersity Diarylethene Polymers  
*Macromolecules*, **41**(11), 3995–4002 (2008).
5. Hiroyasu Nishi, Tsuyoshi Asahi, Seiya Kobatake  
Light-Controllable Surface Plasmon Resonance Absorption of Gold Nanoparticles Covered with Photochromic Diarylethene Polymers  
*J. Phys. Chem. C*, **113**(40), 17359–17366 (2009).

## (2)【著書】

1. 小島誠也  
有機フォトクロミック化合物を用いたリライタブルフルカラー表示材料(第5章・第1節分担), 最新『機能性色素』大全集, 技術情報協会, 151–164 (2007).
2. 小島誠也, 森本正和, 入江正浩  
第3章 第2節 16. 光機能性有機分子結晶, 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—, 国武豊喜監修, (株)エヌ・ティー・エス, 657–666 (2009).
3. Seiya Kobatake, Masahiro Irie  
Morphology Changes of Photochromic Single Crystals, in *Molecular Nano Dynamics Vol. 2*, Ed. by H. Fukumura, M. Irie, Y. Iwasawa, H. Masuhara, K. Uosaki, Wiley-VCH, pp. 443–457 (2009).

## (3)【総説・解説】

1. 小島誠也  
光によりフルカラーに色が変わる有機分子単結晶  
*化学工業*, **58**(3), 201–206 (2007).
2. 小島誠也, 入江正浩  
光で屈伸・屈曲するフォトクロミック分子結晶  
*日本結晶学会誌*, **49**(4), 238–243 (2007).
3. 小島誠也, 入江正浩  
光で形を変える分子結晶—超小型アクチュエーターの誕生  
*化学*, **63**(2), 32–36 (2008).
4. 小島誠也, 入江正浩  
光に応答して可逆に変形する有機結晶  
*化学と工業*, **61**(5), 506–509 (2008).
5. 高見静香, 小島誠也, 入江正浩  
光駆動分子結晶アクチュエーター  
*光化学*, **39**(2), 72–77 (2008).

## (4) 学会発表

## 【国際】

1. Seiya Kobatake, Yuko Terakawa

- Acid-induced Photochromic System Switching of Diarylethene Derivatives Between P- and T-types  
5th International Symposium on Photochromism (ISOP-07) (Vancouver, Canada, October 7-10, 2007)
2. Seiya Kobatake, Itsuka Yamashita  
Photoinduced Phase Transition between Polymorphic Crystals of a Photochromic Diarylethene  
XXII IUPAC Symposium on Photochemistry (Gothenburg, Sweden, July 28-August 1, 2008)
  3. Seiya Kobatake, Itsuka Yamashita  
Photoinduced Phase Transition Between Polymorphic Crystals of a Photochromic Diarylethene  
XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2008) (Osaka, Japan, August 23-31, 2008)
  4. Seiya Kobatake, Itsuka Yamashita  
Photoinduced Phase Transition of Polymorphic Crystals of a Photochromic Diarylethene  
New Horizons of Photochromism: From Design of Molecules to Applications (Arras, France, October 12-15, 2008)
  5. Hiroyasu Nishi, Tsuyoshi Asahi, Seiya Kobatake  
Control of Local Surface Plasmon Resonance of Gold Nanoparticle by Photochromic Reaction of Diarylethenes  
XXIV International Conference on Photochemistry (Toledo, Spain, July 19-24, 2009)

## 【国内】

1. 小島誠也, 宮村健太郎, 石川智之, 入江正浩  
ジアリールエテン単結晶の高反応率までのフォトクロミック反応  
第15回有機結晶シンポジウム(愛媛大学, 2006年11月24-25日)
2. 小島誠也, 西 弘泰  
ジアリールエテンマイクロファイバー結晶の作製と光誘起形状変化  
第16回有機結晶シンポジウム(千葉大学, 2007年9月6-7日)
3. 小島誠也, 山下いつか  
フォトクロミックジアリールエテン結晶の光誘起結晶多形相転移  
第1回有機フォトクロミズムシンポジウム(東京大学山上会館, 2007年11月16日)
4. 小島誠也, 西 弘泰  
フォトクロミックジアリールエテンの光誘起可逆結晶形状変形 –高速かつ特異な結晶形状変化–  
日本化学会第89春季年会(日本大学, 2009年3月27-30日)
5. 小島誠也, 西 弘泰  
ジアリールエテン結晶の高速かつ特異な光誘起結晶形状変化  
2009年光化学討論会(桐生市民文化会館, 2009年9月16-18日)

## (5) 招待講演等

## 【国際】

1. Seiya Kobatake  
Single-crystalline Photochromism of Diarylethenes with High Conversion  
Japanese-French Joint Seminar on Organic Photochromism –Switches and Memories–  
(Hayama, Kanagawa, October 15-18, 2006)
2. Seiya Kobatake  
Photoresponsive Property Changes of Organic Photochromic Crystals

- 11th OCU International Symposium (Osaka City University, August 3, 2007)
3. Seiya Kobatake  
Photoreversible Property Changes of Photochromic Diarylethene Crystals  
2007 Korea–Japan Symposium on Frontier Photoscience (Gyeongju, Korea, November 22–25, 2007)
  4. Seiya Kobatake  
Photoreversible Property Changes of Photochromic Diarylethene Crystals  
JAPAN–KOREA Polymer Young Scientist Symposium (New Green–pia Tsunan, Niigata, Japan, October 22–25, 2008)
  5. Seiya Kobatake  
Photoinduced Reversible Crystal Shape Changes of Photochromic Diarylethenes  
18th ISPPCC Satellite Symposium on Photochemistry and Photobiology of Supramolecular Systems and Coordination Compounds (PPC2009) (Ritsumeikan University, July 9–11, 2009)

【国内】

1. 小島誠也  
光機能性固体材料の新展開  
第 68 回高分子若手研究会[関西] (神戸市セミナーハウス, 2007 年 7 月 28–29 日)
2. 小島誠也  
可視光安定・加熱消去型フォトクロミック化合物を用いた光プリント表示材料への可能性  
『電子ペーパー』における研究・用途開発のトレンド(東京・大井町・きゅりあん, 2007 年 8 月 29–31 日)
3. 小島誠也  
光機能性有機固体材料の新展開  
高分子講座, 高分子学会中国四国支部 (徳島大学工業会館, 2007 年 11 月 9 日)
4. 小島誠也  
光で形を変える結晶材料  
2008 年度 第2回 光材料・応用技術研究会 (機械振興会館, 東京, 2008 年 10 月 3 日)

(6) 【新聞記事等】

- 「大阪日日新聞」(4月12日)
- 「時事通信社」(4月12日)
- 「日刊工業新聞」(4月12日)
- 「神戸新聞」(4月12日)
- 「高知新聞」(4月12日)
- 「読売新聞」(東京版)(4月12日)
- 「フジサンケイビジネスアイ」(4月12日)
- 「毎日新聞」(夕刊、東京版)(4月14日)
- 「Chemical & Engineering News」(4月16日)
- 「朝日新聞」(東京版)(4月16日)
- 「The New York Times」(4月17日)
- 「産経新聞」(5月14日)
- 「日経産業新聞」(5月21日)

(7) 【展示会等】

1. 小島誠也  
新規な光機能材料を応用した秘匿情報の記録・読取りシステム  
イノベーションジャパン2008—大学見本市 (東京国際フォーラム, 2008年9月16–18日)

2. 小島誠也  
新規な光機能材料を応用した秘匿情報の記録・読取りシステム  
大阪市立大学ニューテックガイド2009（大阪産業創造館, 2009年1月14日）
3. 小島誠也  
光機能性有機分子結晶の固体物性制御 — 光で伸縮・屈曲する有機結晶材料  
nano tech 2009 国際ナノテクノロジー総合展・技術会議（東京ビッグサイト, 2009年2月18-20日）
4. 小島誠也  
光機能性フォトクロミック材料の新しい可能性  
大阪府立大学・大阪市立大学 新技術説明会（JSTホール, 2009年7月1-3日）
5. 小島誠也  
光と熱を利用した秘匿情報の記録・読み取り・消去システムの開発  
イノベーションジャパン2009—大学見本市（東京国際フォーラム, 2009年9月16-18日）

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

蛋白質ナノチューブを用いたバイオ超分子の創製

### 2. 氏名

小松 晃之

### 3. 研究のねらい

生命現象の根幹を支配し、多彩な機能をつかさどる蛋白質は、生物進化により創り出された究極の超構造体である。その蛋白質を機能材料創製の基本ユニットとして用いる戦略は、合理的分子設計の一つであり、バイオナノテクノロジーのフロンティアといえる。本研究では、蛋白質や人工的に合成した蛋白質変異体を所望の序列で階層的に組織化する方法により、中空シリンダー構造のナノチューブを構築し、その管壁や一次元内孔空間を利用した新しい機能の創出、さらにはそれらを用いたバイオ超分子の創製を目的とした。構造明確な蛋白質組織体では、個々の蛋白質が持っている高度な機能を三次元幾何学空間と協奏させた機能発現に拡張できる可能性がある。

### 4. 研究成果

#### 1) 機能性アルブミンの創製

ヒト血清アルブミン(HSA)は血漿蛋白質の約 60%を占める補欠分子族を持たない単純蛋白質(Mw: 66,500)であり、血流中では膠質浸透圧維持のほか、各種内因性・外因性物質(脂肪酸、ビリルビン、金属イオン、薬物)の運搬・貯蔵、pH緩衝作用などの役割を担っている。先ずナノチューブの素材となり得るユニークな機能性アルブミンの開発を行った。生体内でヘモグロビン(Hb)から解離した鉄プロトポルフィリン(ヘム)は HSA に捕捉され、肝臓へと運ばれる。ヘムは HSA のサブドメイン IB にチロシン(Tyr)-161 との軸配位を介して結合するが(図 1(A))、面白いことに軸配位子をヒスチジン(His)に変換すると、酸素を可逆的に吸脱着できる人工ヘム蛋白質となる。しかし、その酸素親和性は Hb に比べ遙かに低い。部位特異的アミノ酸置換によるヘムポケット空間の構造制御により、30 種類を超える組換え HSA(rHSA)-ヘム錯体を合成し、Hb やヒト赤血球と同じ酸素親和性を有する一群の酸素輸送アルブミンを創製した(図 1(B))。本来、補欠分子族すら持たない単純蛋白質の HSA に、Hb のような酸素結合能を付与することに成功した成果は、医学・薬学領域からも多くの注目を集めている。

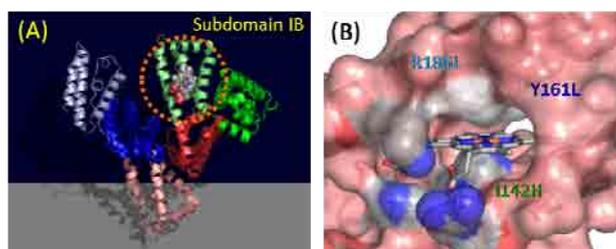


図 1. アルブミン-ヘム錯体とそのサブドメイン IB に構築された人工ヘムポケット(三重変位構造空間)に結合したヘム。

一方、ヘムの中心金属を亜鉛に置換した亜鉛プロトポルフィリン(ZnPP)も、HSA のサブドメイン

IB に結合する。HSA-ZnPP 錯体が水の光還元による水素発生反応の増感剤として作用することを見出した。また、HSA-フラレン錯体が一重項酸素生成の光増感剤として、腫瘍光線力学療法に有効であることも明らかにした。多分子結合能のみならず、高い水溶性、光や熱に対する安定性といった血漿蛋白質アルブミンならではの特徴が、これら新物質系において、重要な役割を果たしている。

## 2) アルブミンナノチューブの創製と分子捕捉

機能デザイン可能なアルブミンをビルディングブロックとして、構造明確な中空管を創るプロセスへと研究を展開した。ナノチューブ構造の最大の魅力は、内孔・管壁・外表面にそれぞれ所望の蛋白質を配置することによって、様々な機能を付与できる点にある。これらの特徴を組み合わせることにより、新しい医薬品、捕捉・分離剤、触媒、ナリアクターとしての応用が期待される。多孔性ポリカーボネート(PC)膜の内孔表面にHSAと高分子電解質[例:ポリ-L-アルギニン(PLA)]の交互積層(Layer-by-Layer)膜を作成し、最後にテンプレートを溶解除去する方法(鋳型内交互積層法)により、HSAからなる均一で柔軟なナノチューブが合成できることを見出した。孔径400 nmのPC膜を用いて調製した(PLA/HSA)<sub>3</sub>ナノチューブ(計6層構造)の外径は407±10 nm、管壁厚は50±4 nm、長さはテンプレートの厚みに依存して最大9 μmであった(図2(A))。チューブの外径は使用するテンプレートの孔径サイズを変えることで精密に制御可能。水中では管壁が膨潤するため、チューブの内径は約200 nmまで減少した(図2(B))。

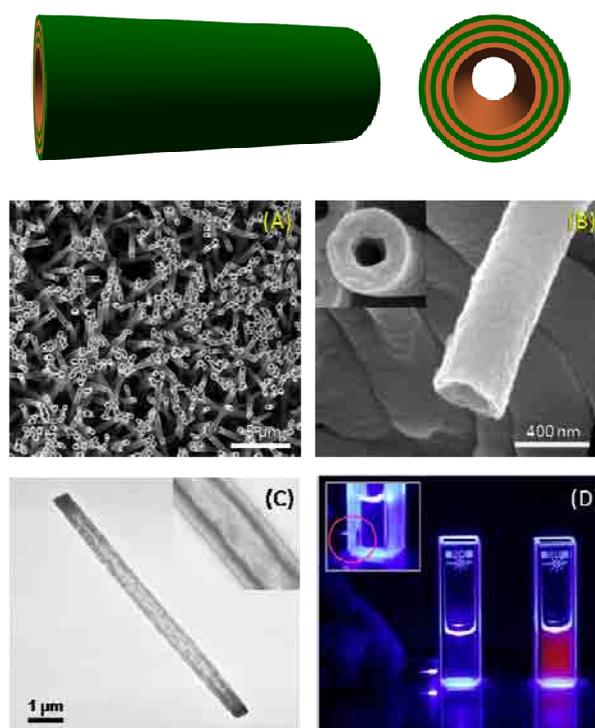


図2. アルブミンナノチューブのSEM像[(A)乾燥状態、(B)膨潤状態]と(C)TEM像。(D)ZnPP捕捉ナノチューブの磁力による捕捉。

TEM観察において、ウラニルイオンがナノチューブを鮮明に染色する現象に気がつき(図2(C))、ナノチューブの分子捕捉能を系統的に評価したところ、予想通り、シアニン系色素、ヘム、ZnPPなど、HSAのリガンド分子は管壁内のHSA層に効率よく捕捉された。サブドメインIBにHisを変異導入したrHSAで調製したナノチューブのZnPP捕捉率はさらに高く(95%以上)、これはrHSAとZnPPの強い結合( $K = 1.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ )に起因する。予めZnPPを捕捉させたナノチューブの水溶液にミリスチン酸を添加すると、リガンド交換反応が起こり、ZnPPが水中へ放出されることもわかった。HSAの

構造制御による分子捕捉能の向上、pH変化を必要としない分子放出などが達成できた。

また、階層成分としてマグネタイトを組み込んだ HSA ナノチューブは、分子捕捉能を保持したまま、磁力により簡単に捕集することが可能であった(図 2(D))。

### 3) 一次元内孔空間を利用した分子捕捉とバイオ超分子

蛋白質ナノチューブの魅力は、管内に広がるオープンエンドな一次元微小空間の活用にある。チューブ内孔に標的とする分子を効率よく取り込む仕掛けとして、ナノチューブの最内層にアビジンを配置した。アビジンはビオチン化合物を強く結合( $K \approx 10^{15} \text{ M}^{-1}$ )する卵白由来の糖蛋白質である。期待通り、溶液中に添加した蛍光標識ビオチンは、ナノチューブの内孔表面を構成するアビジン層に捕捉された。この高い反応性を利用することにより、ビオチン修飾ナノビーズ(粒径 100 nm)をサイズ選択的にチューブの中(内径:約 200 nm)へ取り込ませることができた(図 3(A))。さらに、これを生体分子へ応用すると、例えば球状ウイルスの捕捉が可能となる。ヒトB型肝炎ウイルス(HBV、径 42 nm)の表面抗原(HBs抗原)の抗体、すなわち抗HBs抗体を最内層に配置したナノチューブを作成した。階層成分として抗体を導入した場合でも均一なナノチューブが得られる。HBs抗原を含む水溶液に抗体ナノチューブを添加すると、抗原量は 10%以下まで減少した。

また、最内層に  $\alpha$ -グルコシダーゼ( $\alpha$ -GluD、Mw: 68,500)などの酵素を担持させたナノチューブの微小内孔空間では、酵素反応が進行した。溶液中の  $\alpha$ -GluD に比べると非競合的阻害を受けるため活性は低下するが、反応溶液からナノチューブのみを遠心分離または磁場印加により除くことで、反応生成物を簡単に単離することができた。

一方、生体内で鉄イオンの捕捉・貯蔵の役割を担う球殻状蛋白質フェリチン(Mw: 460,000)でナノチューブ(外径 400 nm)を調製し、蛋白質殻成分を焼成すると、酸化鉄( $\alpha$ - $\text{Fe}_2\text{O}_3$ )からなるナノチューブ(外径 200 nm)が得られた(図 3(B))。このナノチューブは高い光触媒活性を示す。4-クロロフェノールの光分解反応では、市販の酸化鉄粒子(粒径:約 400 nm)を用いた場合に比べて反応速度は格段に増大した。これは、ナノチューブの比表面積が酸化鉄粒子より約 7 倍大きいことに起因する。センサー、磁性材料などの応用はもちろん、フェリチン内部の金属置換により、様々な金属酸化物ナノチューブを合成することができる。

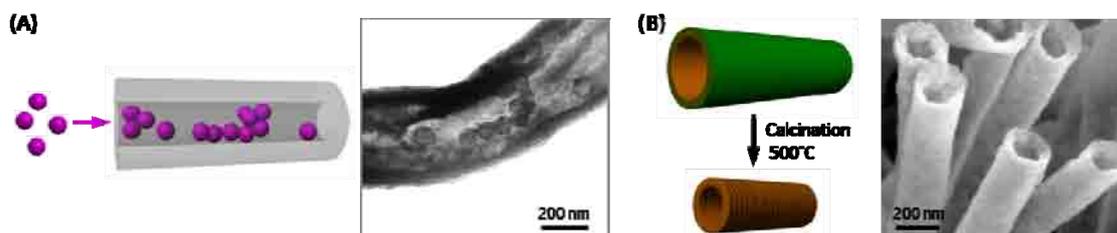


図 3. (A) 一次元内孔空間にビオチン修飾ナノビーズを捕捉したアビジンナノチューブの TEM 像。(B) フェリチンナノチューブを焼成して得た酸化鉄ナノチューブの SEM 像。

## 5. 自己評価

本研究では、蛋白質を階層的に組織化する方法により、一群のナノチューブを構築し、三次元構造と相関させた機能発現を示すことができた。まずは、ナノチューブの素材となり得る機能性アルブミンの開発を実施した。その結果、酸素結合能や光増感能を持った人工 HSA を合成することに成功した。並行して、蛋白質を中空シリンダー状に組織化する方法の開拓に着手したが、基礎データも充分にない状況からのスタートであったため、手探り状態の試行錯誤が続いた。酸化アルミナ膜の利用や架橋による安定化などに多くの時間を費やした末、ようやく多孔性 PC 膜を使用した調製法を確立し、ナノチューブの構造解析、機能評価のステージへ進むことができた。最終的には、管壁を活用した可逆的な分子捕捉や空間サイズによる選択的分子包接など、当初目標としていた機能を具体化することに成功した。本方法論は、蛋白質のみならず他の生体分子にも広く適用できるので、新しいバイオナノ構造体の分子設計に新たな指針を与えるものと確信している。

一方、構造設計の自由度が高く、応用研究に発展させやすいテーマであったが、基礎科学の粋を出た革新的応用技術の創出という点では、今後の課題となった。現在、本研究で得られた知見を足懸かりとして、バイオ領域での応用、機能分子デバイスの開発に踏み込んでいる。

## 6. 研究総括の見解

タンパク質のアルブミンを所望の序列で階層的に組織化する方法により、中空シリンダー構造のナノチューブを構築し、その管壁や一次元内孔空間を利用した新しい機能の創出、さらにはそれらを用いたバイオ超分子の創製を目的とした研究である。アルブミンのナノチューブの管壁を活用した可逆的な分子捕捉や空間サイズによる選択的分子包接など、目標としていた機能のいくつかを具体化した。ここで確立した手法は、蛋白質のみならず他の生体分子にも広く適用できるので、新しいバイオナノ構造体の設計と創製への展開を期待する。

## 7. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

- 1) T. Komatsu, R.-M. Wang, P. A. Zunszain, S. Curry, E. Tsuchida, "Photosensitized Reduction of Water to Hydrogen using Human Serum Albumin Complexed with Zinc Protoporphyrin IX", *J. Am. Chem. Soc.* 128 (50), 16297–16301 (2006).
- 2) G. Lu, T. Komatsu, E. Tsuchida, "Artificial Hemoprotein Nanotubes", *Chem. Commun.* (28), 2980–2982 (2007). [Highlighted in *Chem. Sci.*]
- 3) T. Komatsu, A. Nakagawa, P. A. Zunszain, S. Curry, E. Tsuchida, "Genetic Engineering of the Heme Pocket in Human Serum Albumin: Modulation of O<sub>2</sub> Binding of Iron Protoporphyrin IX by Variation of Distal Amino Acids", *J. Am. Chem. Soc.* 129 (36), 11286–11295 (2007).
- 4) X. Qu, G. Lu, E. Tsuchida, T. Komatsu, "Protein Nanotubes Comprised of an Alternate Layer-by-Layer Assembly using a Polycation as an Electrostatic Glue", *Chem. Eur. J.* 14 (33), 10303–10308 (2008).
- 5) X. Qu, T. Komatsu, "Molecular Capture in Protein Nanotubes", *ACS Nano* 4 (1), 563–573 (2010). [Highlighted in *Nanowerk*]

### (2) 特許出願

研究期間累積件数: 2 件

- 1) 発明者: 小松晃之、土田英俊、中川晶人  
発明の名称: 組換えヒト血清アルブミン-金属ポルフィリン錯体と人工酸素運搬体  
出願人: 科学技術振興機構

出願日:2008年4月24日

2) 発明者:小松晃之、土田英俊

発明の名称:蛋白質積層構造体とその製造方法

出願人:科学技術振興機構

出願日:2008年4月24日

(3) 著書

1) 小松晃之、“交互積層法による蛋白質ナノチューブの合成”、*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*、清水敏美、木島剛編、p. 82-88、フロンティア出版(東京, 2008)(分担執筆)

(4) 学会発表

【国際】

1) G. Lu, T. Komatsu, E. Tsuchida, “O<sub>2</sub>-Binding Nanotubes Made of Human Serum Albumin Incorporating Synthetic Heme”, 12<sup>th</sup> International Symposium on Macro-Molecular Complexes (MMC-12), Fukuoka, 27-31 August 2007.

2) T. Komatsu, A. Nakagawa, E. Tsuchida, “Genetic Engineering of the Heme Pocket in Human Serum Albumin: Modulation of O<sub>2</sub> Binding of Iron Protoporphyrin IX”, 9<sup>th</sup> International Symposium on Polymers for Advanced Technologies (PAT-9), Shanghai (China), 22-25 October 2007.

3) A. Nakagawa, T. Komatsu, E. Tsuchida, “O<sub>2</sub> Binding Properties of Recombinant Albumin-Heme Complexes Having Arginine at the Entrance of the Heme Pocket” 6<sup>th</sup> Current Issues on Blood Substitute Research, Tokyo, 24-25 October 2008.

4) T. Komatsu, X. Qu, “Protein Nanotubes: Synthesis, Structure and Molecular Capturing Ability”, 13<sup>th</sup> International Symposium on Macro-Molecular Complexes (MMC-13), Concepcion (Chile), 15-18 November 2009.

【国内】

1) 中川晶人、小松晃之、土田英俊 “組換えヒト血清アルブミン-プロトヘム複合体のヘムポケット構造と酸素結合能” 第56回高分子学会年次大会、京都、2007年5月

2) 小松晃之、屈雪、盧剛、土田英俊 “蛋白質ナノチューブの合成と構造制御(依頼講演)” 第57回高分子学会年次大会、横浜、2008年5月

3) 屈雪、小松晃之、土田英俊 “蛋白質ナノチューブの鑄型合成とその特徴” 第57回高分子討論会、大阪、2008年9月

4) 小松晃之、屈雪、土田英俊、堀之内宏久、小林紘一 “アルブミン-フラレン錯体の光物性と細胞毒性” 第15回日本血液代替物学会年次大会、東京、2008年10月

5) 小松晃之、屈雪 “蛋白質ナノチューブの構造制御と分子捕捉” 第58回高分子討論会、熊本、2009年9月(依頼講演)

(5) 招待講演

1) T. Komatsu, A. Nakagawa, E. Tsuchida, “Genetically Engineered Hemepocket in Human Serum Albumin: Modulation of O<sub>2</sub> Binding to Iron Protoporphyrin IX”, 12<sup>th</sup> International Symposium on Macro-Molecular Complexes (MMC-12), Fukuoka, 27-31 August 2007.

2) 小松晃之、“アルブミンを用いた機能蛋白質の創製とバイオナノチューブの構築”、第56回高分子討論会、名古屋、2007年9月

3) T. Komatsu, “Albumin-Heme Complexes: Heme Pocket Architecture for Modulation of Oxygen-Binding Property”, International Symposium on Development of Albumins with New Functions and Clinical Applications, Kumamoto, 30 October-1 November 2008.

4) T. Komatsu, X. Qu, “Protein Nanotubes for Biomolecular Separation”, IUPAC 5<sup>th</sup> International Symposium on Novel Materials and their Synthesis (NMS-5) & 19<sup>th</sup> International Symposium on Fine Chemistry and Functional Polymers (FCFP-XIX), Shanghai (China), 18-22 October (2009).

5) 小松晃之、“血漿蛋白質を用いた機能分子・材料の創製”、日本学術振興会分子ナノテクノロジー第174委員会第31回研究会、東京、2009年12月

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

メタル化ペプチドを用いる金属の組成・配列・空間配置制御と異種金属集積型分子デバイスの創製

## 2. 氏名

高谷 光

## 3. 研究のねらい

複数の金属錯体のビルドアップによって合成された金属集積型分子は、単一の金属錯体では実現し得ない優れた物性や機能を示すが、これらの物性および機能は複数金属核の電子的・磁氣的相互作用や機能の連携によってはじめて達成される。この事はすなわち金属集積型分子の物性と機能が、金属の種類や相互の位置関係といった集積様式によって決定付けられる事を示している。つまり、金属集積型分子の機能開拓は、金属の集積様式制の問題として捉えなおすことができる。

本研究では種々の遷移金属錯体が結合した金属結合型アミノ酸(メタル化アミノ酸)を開発し、これらを相互に連結することによって組成・配列の制御された異種金属結合型ペプチド(メタル化ペプチド)を合成手法の開発に取り組んだ。また、メタル化ペプチドの自己組織化によって金属の空間配置を制御して集積化する基礎的方法論の開拓を目的とした研究を行った。さらに得られた金属集積型ペプチドの構造・物性解析を通じて、超分子ゲル化剤、分子エレクトロニクス素子、発光性ペプチド、人工酵素、診断薬を志向した分子プローブ等の開発を行い、金属の組み合わせの妙から生み出される未知の物理現象や新機能の発見、発掘を目指した。

## 4. 研究成果

## 4-1. 序

アミノ酸やペプチドは生体分子の中でその取扱や合成手法が最も確立した分子であり、原料入手の容易さ、合成の効率やスケラビリティ、熱的・化学的安定性を兼ね備えた分子性機能材料の創出に携わる合成化学者にとって非常に魅力的な分子である。そこで、我々は金属集積化のためのプラットフォーム分子として金属が化学結合したアミノ酸(メタル化アミノ酸)およびペプチド(メタル化ペプチド)を用いる金属集積化を考案した(図1)。

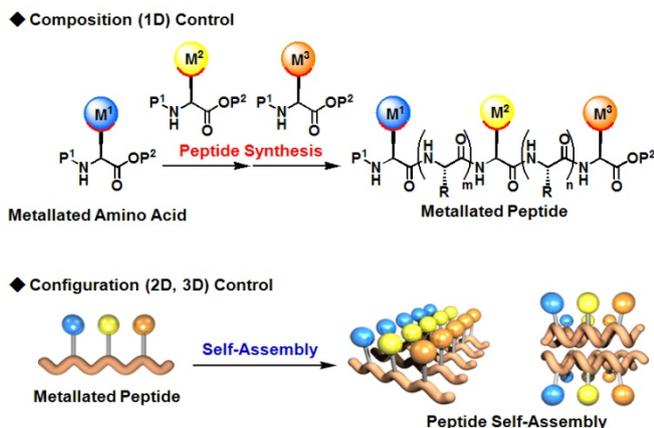
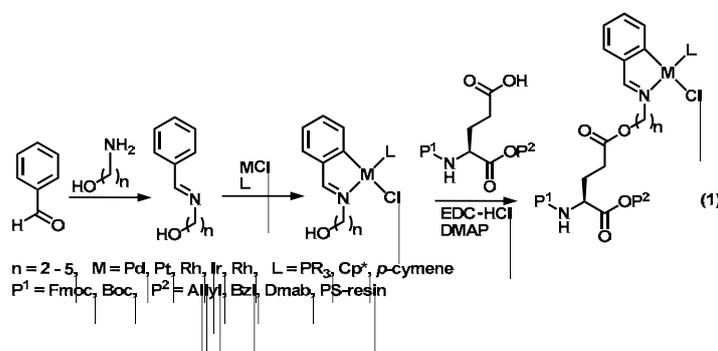


図1. メタル化アミノ酸およびペプチドを用いる金属集積制御

メタル化アミノ酸は縮合という単純な化学合成によって相互に自由な連結が可能であり、これによってペプチド上に金属の配列したメタル化ペプチドが得られる。この際、用いるアミノ酸の種類と連結順序をプログラムすれば「組成・配列」を制御して金属を集積化できる。さらに、ペプチドに特有のストランドやヘリックス構造を誘起し、これらを適当な方法で自己組織化すれば、金属が二次元あるいは三次元状に集積化された超分子集合体を与え、自己組織化の過程で金属の「空間配置」制御が達成されることとなる。

#### 4-2. メタル化アミノ酸

我々は大量合成容易で溶解性や安定性に優れ、かつ多様な金属種の導入が可能な新しいタイプのメタル化アミノ酸の設計を行った。その結果、ベンズアルジミン錯体をモチーフとすることによってわずか3段階で効率よくメタル化アミノ酸を合成できる簡便かつ生産性の高いルートの開発に成功した(式1)。



また、本法を用いればメタル化アミノ酸のコンビナトリアル合成も可能であり、多様性の高いライブラリー構築が可能となる(図2)。また、得られたメタル化アミノ酸はいずれも熱的、化学的に安定であり、ペプチド合成や超分子ゲル化条件で金属が流出しないという特徴を有している。

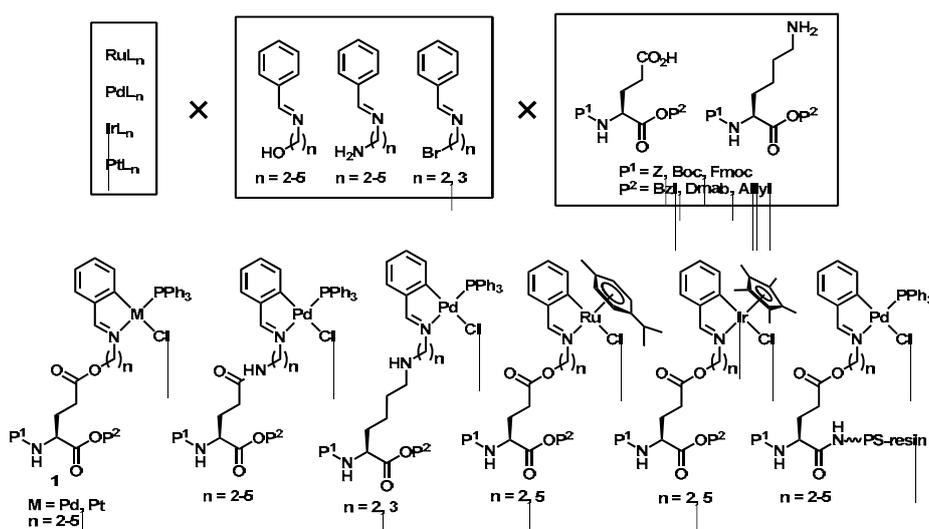


図2. メタル化アミノ酸ライブラリーの構築

## 4-3. メタル化ペプチドの創製と自己組織化による空間配置制御

我々は上記のグルタミン酸由来のメタル化アミノ酸の中から特に安定性に優れた Pd-結合型グルタミン酸誘導体を用いてメタル化ペプチド合成を行った。立体障害の大きな金属側鎖に影響を受けにくいペプチド縮合法を工夫することによって、溶液合成によりジペプチドからテトラペプチドまでの合成に成功している(図3)。興味深いことにこれらペプチドでは非常に安定なヘリックス構造が誘起され、各種分析から Pd 錯体の塩素配位子とペプチド主鎖のアミド N-H の分子内水素結合(Pd-Cl...H-N)による self-lock 構造の形成が確認された。グルタミン酸由来のペプチドはヘリックス構造を形成し易い事が知られているが、この様な短いペプチドで安定なヘリックスが誘起された例は知られていない。

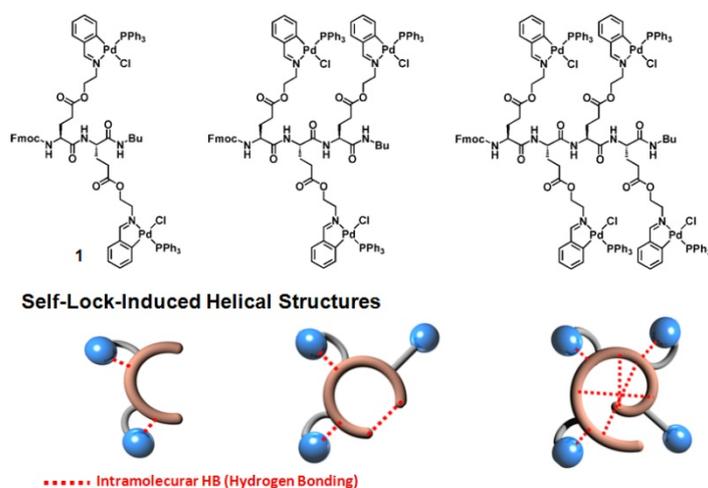


図3. Pd 結合型ペプチドとその溶液構造

ペプチドは分子間水素結合によって  $\beta$ -シート構造から成る繊維状およびカラム状の超分子集合体を形成することがよく知られている。しかし、メタル化ペプチドでは前述の self-lock 型構造が分子間会合を阻害している。我々は適当な物理刺激によって分子内水素結合を切断することができれば、分子間水素結合の形成を駆動力とする自己組織化が進行してメタル化ペプチド超分子が得られると考えた。詳しい検討を行った結果、Pd 結合型ジペプチド 1 の有機溶媒溶液に超音波刺激を与えると溶液が流動性を失い超分子ゲルを与えることを見出した。

例えば、1 の酢酸エチル溶液に超音波照射を行うと、約 60 秒で溶液が完全に流動性を失いゲル化する(図4)。オリゴペプチド溶液に加熱-冷却操作を加えるとゲル状超分子を与えることはよく知られているが、1 の超分子ゲル化では超音波照射が必須条件であり、同じ溶液に加熱-冷却操作を施してもゲルを生成することなく微結晶を生じるというユニークな物性を示す。

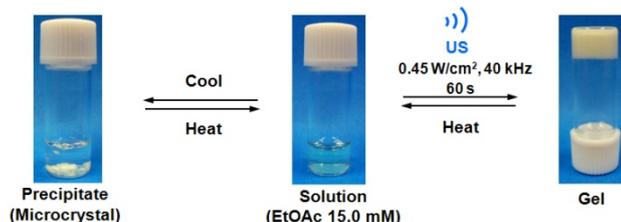
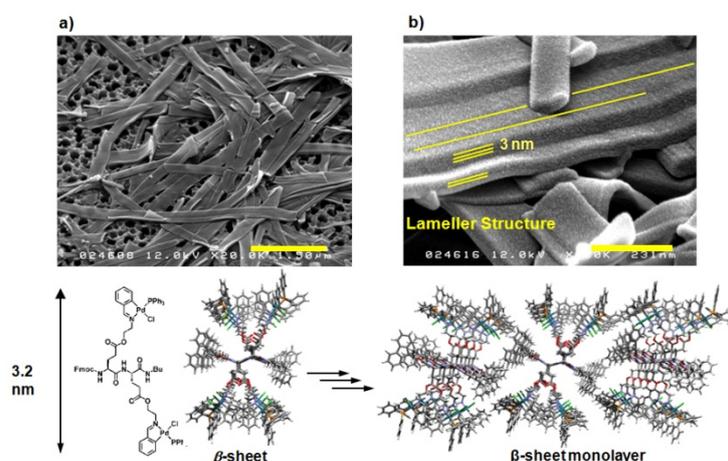


図4. Pd 結合型ジペプチド 1 の超音波ゲル化

メタル化ペプチド超分子ゲルの走査型電子顕微鏡(SEM)観察から、超分子ゲル 1 は幅約 200 nm のベルト状の繊維で構成されており(図 5a)、さらに繊維の表面には約 3.5 nm 間隔の細い筋が観測された(図 5b)。これは分子の長軸方向のサイズ(3.3 nm)と良く一致しており、水素結合を介した  $\beta$ -シート積層膜の断面であると考えられる。

図5. Pd 結合型ジペプチド 1 の SEM 像と  $\beta$ -シート多層積層構造

SPring-8 における広角 X 線回折(WAX)および小角 X 線回折(SAX)の結果より、このペプチド超分子は  $\beta$ -シートの積層集合体であることが確認された。このことは超音波ゲル化によって、ペプチドをテンプレートして Pd 錯体が二次元シート状に規則正しく集積化されたことを示しており、メタル化ペプチド自己組織化によって金属の空間配置制御の可能性を支持する結果である。

ところで、一般に超音波は分子集合体に対しては破壊的に作用するためタンパク質やペプチドの分解や変性を促進する。従って、我々の見出した超音波によるペプチドの自己組織化は従来の物理常識に反する興味深い現象であると考えている。また空間配置制御を行う上で超音波の作用を理解することによって、超音波の周波数や照射時間等のパラメータによって集積様式を制御できるのではないかと考え、超音波の照射条件とゲル化速度の関係について詳細な速度論実験を行った。その結果、1)メタル化ペプチドの超音波ゲル化はペプチド濃度の1次に比例する自発的な過程であること、2)超音波周波数が低くなるほどゲル化速度が速くなり、その速度増加の割合が周波数一超音波キャビテーション強度曲線と良い相関を示すこと、3)Pd-Cl $\cdots$ H-N 分子内水素結合が必須であることを明らかとし、これらの結果より、図6に示すような機構を提案した。超

音波キャビテーションの力学作用は熱や光刺激とは異なる特異な分子挙動を誘起することが明らかにされつつあり分子物性制御のための古くて新しいツールとして改めて注目される様になっている。実際に1のゲル化では超音波照射条件によって分子の集合状態やダイナミクスを制御することに成功しており、例えば超音波照射条件によってゲルの熱特性を制御することに成功している。

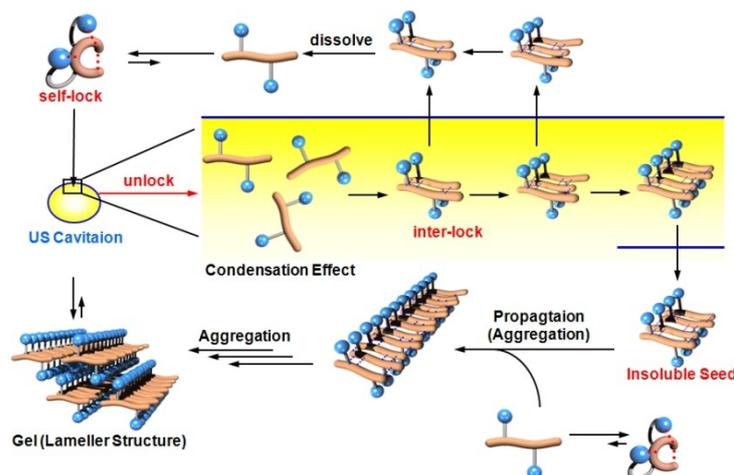


図6. メタル化ペプチドの超音波自己組織化メカニズム

#### 4-4. 異種金属集積型メタル化ペプチドの創製と機能開拓

我々の手法を用いればメタル化アミノ酸の連結順序を変更するだけで望みの金属配列を実現することができる。得られた異種金属集積型ペプチドでは、異方性や異種金属間の相互作用に基づく新規物性の発現が期待される。我々はパラジウムと白金が結合した3種類のジペプチド2-4を新たに合成し、その物性や機能について詳しい研究を行った。その結果、これらのジペプチドではゲル化能が大きく異なり、例えば酢酸エチル溶液の超音波ゲル化では、ゲル化に必要なジペプチドの最低濃度(mM)が1(7.0) > 2(12.5) > 3(13.0) > 4(17.5)の順に変化するという異種金属効果が観察された。さらに我々はこれらジペプチドの電子物性を評価する目的で発光特性について詳しい検討を行った。ペプチドに導入したPdベンズアルジミン錯体は発光性を示さないが、Pt錯体は顕著な発光挙動を示す。従って、常識的にはPt-Pt錯体4が最も強く発光すると予想される。しかし、実際にはPd-Pt錯体2が最も強い発光強度を示し、2 > 3 > 4 > 1の順に発光強度が変化する‘異種金属配列効果’を示す。この現象はPd(II)とPt(II)の酸化電位の差によってペプチド上に形成されるポテンシャル勾配がペプチド主鎖の分極方向と一致することによって効率の良い電子移動、もしくはエネルギー移動が起こるためと考えている。

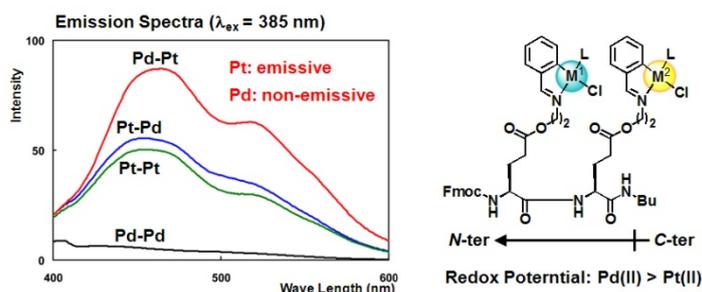


図7. メタル化ペプチドの超音波自己組織化メカニズム

#### 4-5. まとめ

我々は金属が側鎖に化学結合したメタル化アミノ酸およびペプチドを開発し、これらの連結と自己組織化によって有用金属元素を望みの組成・配列・空間配置に集積化する基礎的手法を確立することに成功した。最近、本手法を用いて周期表と同じ配列様式で金属を並べた「周期表分子」の創製に成功するとともに、ペプチド自動合成装置によるメタル化ペプチドライブラリーの構築を視野に入れた個相合成法を確立しつつある。

無秩序でランダムな元素の組合せから意味のある機能や現象が生じることは無い。これはドレミファソラシドの7音階を無秩序に並べても音楽として認識されうる旋律とはならないが、ある一定の順列・組合せに従って並べられた音符だけが美しい音楽として認識されることと似ている。物質化学は元素の組合せによって生じる機能や物性という「旋律」を調べる学問であり、その旋律を読み解くためには種々の元素の組成・配列・空間配置を自在に制御するための基礎的方法論の開拓が不可欠である。本さきがけ研究ではワンフレーズではあるが、金属の織りなす美しいメロディーのを見つけることができたと思う。

#### 5. 自己評価

本さきがけ研究の目標はメタル化アミノ酸とペプチドを用いて金属の「組成・配列・空間配置制御」を行う基礎的手法を確立すること、それを利用して異種金属集積型ペプチドを合成し、それらの機能性材料としての用途を開拓することの2点であった。

第一の目標については、主な遷移金属の結合したメタル化アミノ酸から組成・配列の制御されたメタル化ペプチドを合成し、それらの自己組織化によって二次元金属シートの多層積層構造を構築する事に成功し基礎的な部分についてはほぼ達成できたと考えているが、自動合成装置を用いたメタル化ペプチドライブラリーの構築および数  $10 \sim 10^2$  オオーダーの長鎖ポリペプチドの合成については、安定性や溶解性に優れたメタル化アミノ酸の合成に予想外に時間がかかったため期間中に一般的な手法を確立するに至らなかった。しかし、ペプチドの自己組織化やメタル化アミノ酸を使った金属集積について内外でいくつかの類似研究が立ち上がるなど十分な波及効果が見られ、我々のコンセプトや方法論の有効性が認められたと考えている。

第二の目標である異種金属集積型ペプチドの機能開拓については、異種金属効果に基づく自己組織化制御や発光特性、導電特性、熱物性、超分子組織体のモルフォロジー制御等のいくつかの物性制御に成功した。また、研究開始時の提案目標である周期表配列を有するメタル化ペ

チドの合成に成功し、その導電特性について明らかにしたことによって、概ね目標を達成したと考えているが、STM を用いたメタル化ペプチドの一分子導電特性の解析およびメタル化ペプチドのレーザーリソグラフィーによる論理回路構築などの応用レベルの提案目標については数回のトライアルは行ったものの、まとまった結果を残すことはできなかった。今後の課題としたい。

その他、ペプチドの機能材料応用については、ペプチド超分子触媒およびペプチド造影剤についてはマイルストーンとなる成果をあげることができ、今後の継続的研究によって実用レベルの機能性ペプチドへと展開できる足がかりを得た。

さきがけ期間中に阪大から京大への移動を経験したことを含めて、研究者として大きなライフイベントがいくつかあり研究環境が劇的に変化した。そのため、思うように研究が進まずに焦ることもあったが、結果的に価値観や視野が広がったことで研究を大きく展開することができ、研究者として成長できた。また、各種測定、解析から研究討論に至るまで領域総括やアドバイザーの先生方、領域事務はじめ、数えきれないくらい多くの方々に本当にお世話になり、暖かく支えて頂いた。本さきがけ研究で得た何にも代えがたい人生の宝物だと思う。

## 6. 研究総括の見解

種々の遷移金属錯体が結合した金属結合型アミノ酸(メタル化アミノ酸)を相互に連結することによって組成・配列の制御された異種金属結合型ペプチド(メタル化ペプチド)の合成手法の開拓および金属の組み合わせの妙から生み出される未知の物理現象や新機能の発見、発掘を目指した研究である。得られた金属集積型ペプチドの構造・物性解析を通じて、超分子ゲル化剤、分子エレクトロニクス素子、発光性ペプチド、人工酵素、診断薬を志向した分子プローブ等の機能開拓を成し遂げている。さきがけにふさわしい独自の研究を進めており、今後の展開が十分に期待できる。

## 7. 研究成果リスト

### A: 「さきがけ個人研究者主導で得られた成果で主なもの」

#### ① 論文(原著論文)発表

著者名、発表論文タイトル、掲載誌名、巻号頁、発行年等を順に記載下さい。

- 1) Hikaru Takaya, Eiji, Takahashi, Takeshi Naota, "Molecular Shape-Dependent Color Change in Vapochromism of Organic Crystals by Donor-Acceptor Control of S-Shaped Folding Molecules", Chem. Euro. J., 2010, inpress.
- 2) Hikaru Takaya, Masatsugu, Ito, Shun-Ichi Murahashi, "Rhenium-Catalyzed Addition of Carbonyl Compounds to the Carbon-Nitrogen Triple Bonds of Nitriles: r-C-H Activation of Carbonyl Compounds", J. Am. Chem. Soc., 131, 10824-10825 (2010)
- 3) Katsuhiko Isozaki, Hikaru Takaya, Takeshi Naota, "Ultrasound-Induced Gelation of Organic Fluids with Metallated Peptide", Angew. Chem. Int. Ed., 46, 2855-2857 (2007)

② 特許出願

研究期間累積件数: 2 件

発明者: 直田 健、高谷 光

発明の名称: 発光ゲルの製造方法、その製造装置、及び発光デバイス、並びに発光制御方法

出願人: 河野 広明

出願日: 2007年3月10日

発明者: Hikaru Takaya, Katsuhiko Isozaki, Takeshi Naota

発明の名称: Metalate Peptide for Use in Ultrasound-Induced Gelation of Organic Fluid

出願人: Hiroaki Kouno

出願日: 2007/04/05

③ 受賞

第88日本化学会春季年会 若い世代の講演賞、2008年3月29日

④ 著書・総合論文・解説等

- 1) 高谷 光, 磯崎 勝弘, 中村 正治, “メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御と機能開拓”, 触媒, 51, 588-593(2009).
- 2) 高谷 光, “生体分子を用いる金属精密集積制御の最前線～組成・配列・空間配置の制御を目指して～”, Organometallic News, 37, 38-43 (2009)
- 3) 高谷 光, 磯崎 勝弘, 直田 健, “メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御～組成・配列・空間配置制御と機能開拓～”, バイオプロセス—溶液中でナノ構造を作るウエットテクノロジーの薦め, シーエムシー出版, 第14章, 130-145(2008)
- 4) 高谷 光, “ウイルスを使った金属集積制御”, Organometallic News, 35, 31 (2007)

⑤ 学会発表

【国内学会】

- 1) 磯崎 勝弘, 中村 正治, 直田 健, 高谷 光, 「メタル化ペプチドを用いた超分子プログラミング—超音波刺激応答ゲル化に基づく異種金属集積制御」, 第58回高分子討論会, 熊本大学, 2009年9月17日
- 2) 高谷 光, 中谷 昭彦, 上杉 隆, 福井 貞行, 磯崎 勝弘, 畠山 琢次, 直田 健, 中村 正治, 「安定な金属—炭素結合を有するアミノ酸結合型錯体およびペプチドの開発と機能開拓」, 第55回有機金属化学討論会, 大阪府立大学, 2008年9月29日
- 3) 高橋 英次, 高谷 光, 直田 健, 「芳香族ジイミド誘導体によるベイポクロミック有機結晶の開発と変色メカニズム」, 第19回基礎有機化学討論会, 大阪大学, 2009年10月3日
- 4) 芳賀 祐輔, 磯崎 勝弘, 高谷 光, 直田 健, 「異種金属結合型ペプチドの合成とその特異的金属配列制御に基づく自己組織化および発光特性」, 第87回日本化学会春季年会, 立教大学, 2008年3月28日
- 5) 磯崎 勝弘, 高谷 光, 直田 健, 片山 哲郎, 伊都 将司, 宮坂 博, 「パラジウム結合型ジペプチドのレーザー応答性自己組織化」, 第86回日本化学会春季年会, 関西大学, 2007年3月25日

【国際学会】

- 1) Takaya H, Isozaki K, Sasano D, Fukui S, Nakamura M, “The Fourth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-5)”, Kobe, 2009/9/05
- 2) Takahashi E, Takaya H, Naota T, “Development of Vapochromic Organic Crystals for Monitoring Systems of Sick-House Syndrome Gases”, XXI Congress of the International Union of Crystallography, Osaka, 2009/8/24

⑥ 招待講演等

【国内学会】

- 1) 「刺激応答型自己組織化能を有する遷移金属錯体の粉末X線構造解析」, 第6回 SPring-8 産業利用報告会, 東京ステーションコンファレンス, 2008年9月3日
- 2) 「メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御」, 大阪大学蛋白研究所セミナー「蛋白質合成法の最近の進歩と生命科学」, 大阪大学, 2008年9月26日
- 3) 「メタル化ペプチドを用いる金属の精密集積制御」, 日本化学会第 88 回春季年会「若い世代の講演賞」, 立教大学, 2007年3月29日
- 4) 「シックハウスガス可視化検知のためのベイポクロミック有機結晶の開発と粉末X線構造解析」, 理研シンポジウム「分析・解析技術と化学の最先端」, 理化学研究所(埼玉), 2007年, 12月7日
- 5) 「メタル化ペプチドを用いる金属精密集積制御」, 分子研シンポジウム「金属と分子集合」-新領域創成を目指して, 分子化学研究所, 2007年6月2日,

【国際学会】

- 1) 「Transition-Metal Bound Peptide: Synthesis, Structure, and Functions」, ” China-Japan Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures”, 札幌, 2009年8月3日

B: 「本研究課題に関連した成果で主なもの」

(1) 論文(原著論文)発表

- 1) Takuji Hatakeyama, Yoshiyuki Kondo, Yu-ichi Fujiwara, Hikaru Takaya, Shingo Ito, Eiichi Nakamura, Masaharu Nakamura, “Iron-catalysed fluoroaromatic coupling reactions under catalytic modulation with 1,2-bis(diphenylphosphino)benzene”, Chem. Commun 1216-1218 (2009)
- 2) Hikaru Takaya, Akio Tanna, Takeshi Naota, “Cyanocarbanion Complexes of Rutenium: Synthesis, Structure, and their Dynamic Behavior”, Chem. Euro. J., 15, 2482-2492 (2008)

著書・総合論文・解説等

- 1) 高谷 光, 直田 健, “遷移金属シアノカルバニオンの構造と反応性”, 有機合成化学協会誌, 65, 989-998(2008)

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

機能性芳香族フォルダマーの構築と動的立体制御

### 2. 氏名

棚谷 綾

### 3. 研究のねらい

機能性分子の創製にはその立体構造や動的立体挙動を制御した分子設計が必須である。本研究者らは「芳香族二級アニリド類がトランス型で存在するのに対し、*N*-メチル化して得られる三級アミド基が結晶中及び溶液中においてシス型を優先すること」を見いだした。また、*N*-メチル化に伴うシス型優先性は、ウレア、アミジン、グアニジン類にも適応可能である一般的な性質であることを示してきた。本研究では、この立体特性を基盤として、芳香族多層構造やらせん構造などの芳香族フォルダマー類の構築とその動的立体挙動制御を行うことにより、機能性芳香族分子開発の基盤を構築することを目的とする。

### 4. 研究成果

本研究では、シス型アミド、ウレア結合の立体特性を基盤として、芳香族多層構造やらせん構造、環状化合物といったユニークな構造を持つ芳香族分子の構築を行った。これらの芳香族フォルダマー分子の溶液中で動的挙動の解析、制御を行った。また、環境に応答して立体構造を変化させる分子の開発を行い、蛍光センサーとしての有用性を示した。

#### 1) 芳香族層状ウレア分子のらせん構造とその動的立体挙動解析

5MU (Fig. 1) のように (cis, cis) 型構造をとる *N,N'*-ジメチルウレア結合をリンカーとして複数のベンゼン環をメタ位で連結した化合物はすべての軸不斉がそろったらせん状の芳香族多層分子となる。この分子は結晶中だけでなく、溶液中においてもらせん構造で存在していると考えられるが、両エナンチオマー間の変換が速く、それらを識別することはできない。本研究では、らせん構造の動的挙動を解析する目的で、光学活性な置換基を導入した5MU誘導体を合成し、そのUV/CDスペクトルを詳細に解析した。特に、光学活性なTEG側鎖を導入した化合物1ではCDスペクトルで強いコットン効果が観測された。5MUの結晶構造を元にしたUV/CDスペクトルの理論計算により、S配置の側鎖を持つ化合物1が骨格の軸不斉がall-*R*体である構造を優先していることを同定した。

また、IR/VCDスペクトルの実験的及び計算化学的な考察より、同一の結論を得、比較的分子量の小さな有機化合物の絶対構造を、VCDを用いて決定しうることを示した。

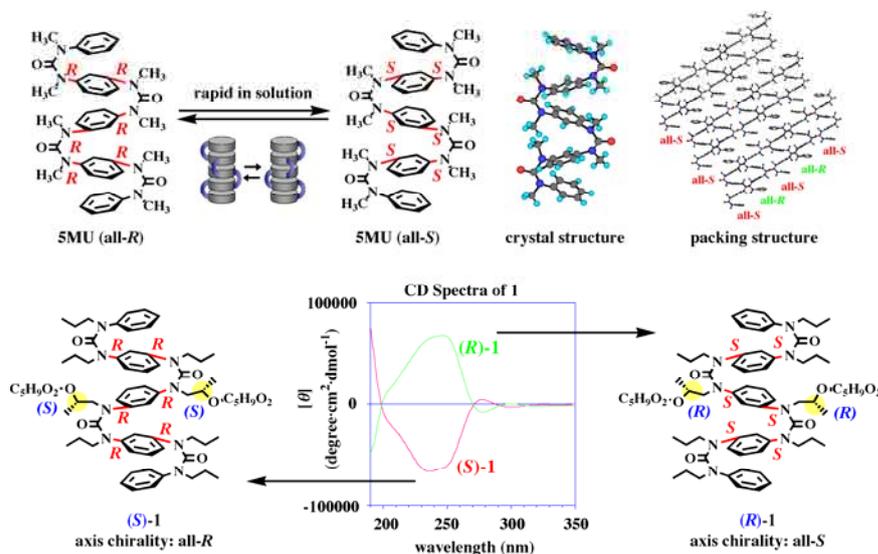


Fig. 1. Dynamic Helical Structure of Aromatic Layered Ureas and the Determination of Absolute Structures

## 2) 環状トリアミドの立体特性と動的制御

*m*-メチルアミノ安息香酸の縮合反応により得られる環状トリアミド2は、結晶中で3つの芳香環が同一方向を向いたsyn型構造で存在する(Fig. 2)。この構造は小さなキャビティーを持ち、また、アミドの方向性による分子不斉を持つ。溶液中では、1つのベンゼン環が反転したanti型との平衡にある。本研究では、環状構造の立体構造の制御と分子不斉の特性を明らかとした。まず、種々の置換基を持つ環状トリアミドの合成法を確立し、その立体構造を解析したところ、DMFやメタノールなどの極性溶媒中では環状トリアミドがsyn型構造に偏ることをみいだした。また、カルボキシル基をもつ化合物3では、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ 中でもsyn型構造しか観測されないが、結晶構造の解析から、カプセル型の二量体構造をとることを明らかとした。

更に、環状トリアミド3の結晶化を詳細に吟味したところ、再結晶溶媒に依存して種々の結晶多形(擬似結晶多形を含む)を与えることがわかり、環境に応じて二量体構造や連鎖構造をとることを示した(Fig. 2)。

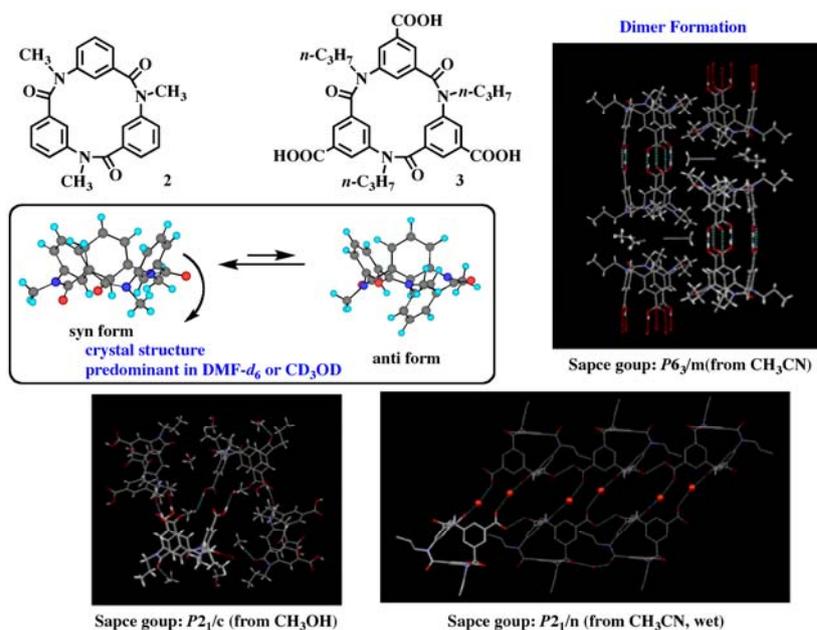


Fig. 2. Cyclic Triamides with A Chiral Cavity: Conformational Properties, Dimer Formation, and Solvent-dependent Polymorphism

### 3) 環境応答型アミドの創製と蛍光センサーへの応用

*N*-メチルアセトアニリドの芳香環上の置換基は、*cis/trans*の比率に影響を与え、この性質を利用して芳香環上置換基のプロトン化により、立体転換するアミド分子を創製してきた。本研究では、酸化還元反応による立体転換分子4を構築した(Fig. 3)。この系では、電子密度の高いヒドロキノン環を酸化して得られる

キノン環がフェニル基よりも相対的に電子密度が低くなり、立体転換が起こる。両者は合成化学的及び電気化学的に化学変換が可能であり、Redox依存的な分子スイッチ機能へと応用できると考えている。

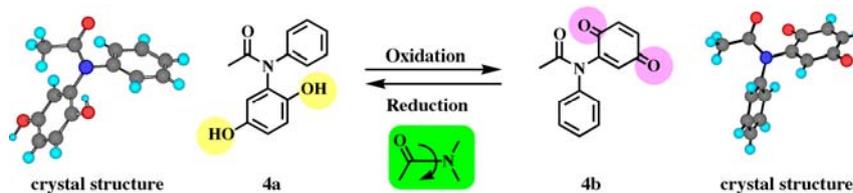


Fig. 3. Redox-dependent Conformational Alteration of Aromatic Amide

また、芳香族アミドの窒素原子上にヒドロキシル基をもつヒドロキサム酸誘導体5が溶媒依存的にアミド結合の立体が変化することを見いだした(Fig. 4)。本立体転換の根源は不明であるが、再結晶溶媒により異なる結晶(キラルな結晶も含む)を得ることができ、結晶中では再結晶溶媒中の主コンフォマーに対応した構造を含んでいた。これまでコンフォメーションの違いによる結晶多形も

種々知られているが、その多くはコンフォーマー間の変換のエネルギー障壁が小さく、化合物5のように両コンフォーマーが溶液中で比較的遅い平衡にあり、その平衡が溶媒及び結晶化によって制御できる例として興味深い。

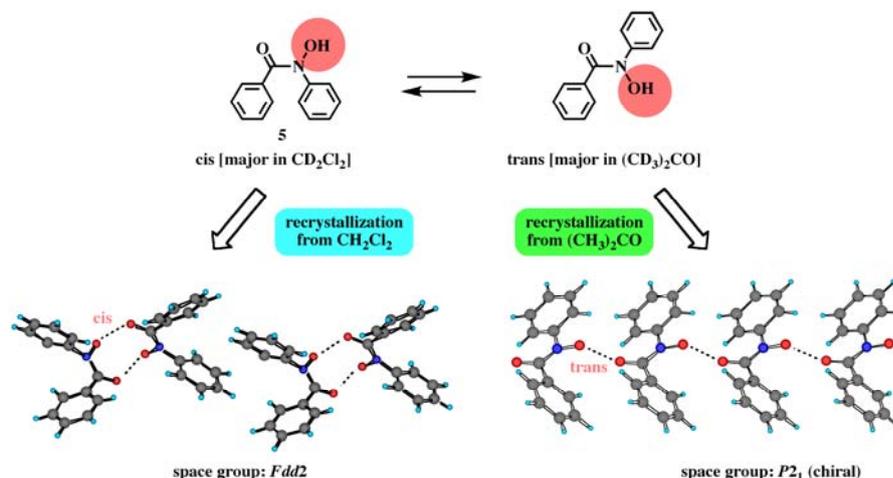


Fig. 4. Solvent-dependent Conformational Change of Hydroxamic Acid

更に、アミド結合やウレア結合の立体変化を蛍光の変化によって可視化することを目的に、化合物6～9を合成した。このうち、シス型構造をとる化合物にのみパイレンのエキシマー発光が観測された。本系はメチル化という化学修飾による立体構造変化の可視化であるが、上記のような環境応答型アミド分子と組み合わせることで環境応答性蛍光センサーの認識部位として利用しうる。

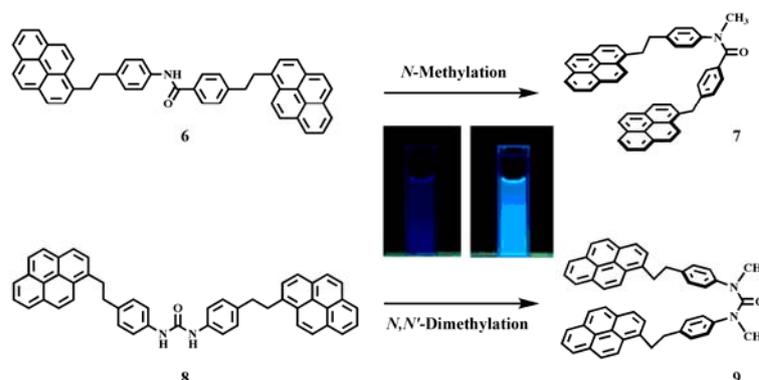


Fig. 5. Fluorescent visualization of Conformational Change of Aromatic Amides and Ureas

## 5. 自己評価

本研究の当初目的は、申請者らが見いだした芳香族アミド、ウレア類の立体特性を活かし、疎水性及び水溶性の各種芳香族フォルダマーを創製し、その立体構造、動的挙動の解明とそれを制御することにある。多層構造、らせん分子、環状分子の各種誘導体の合成法の確立、分光学とその理論的解析による、絶対構造含む立体構造の同定と、不斉誘導などの立体構造制御に成功した。また、環境応答性分子の拡張や、立体構造変化の可視化は、アミド類の動的立体挙動の、分子スイッチ、蛍光センサー等への応用性を示している。基礎研究に関しては当初の目的を達成

していると考えている。一方で、これらの基礎研究をもとに応用研究(機能化)を進めるべく、ポリマーやポルフィリン誘導体の創製を行ったが、これらの合成法の確立から立ち上げ、試行錯誤したために、現状では、機能の追究には至っていない。この3年間で、各種誘導体の合成法、ポルフィリンについては詳細な構造情報を蓄積しており、その手法と知見をもとに、機能性芳香族分子の開発、分子デバイス創製へと展開できると考えている。

## 6. 研究総括の見解

芳香族二級アニリド類がトランス型で存在するのに対し、N-メチル化して得られる三級アミド基が結晶中及び溶液中においてシス型を優先する特異な立体特性を基盤として、芳香族多層構造やらせん構造などの芳香族フォルダマー類の構築とその動的立体挙動制御を行うことにより、機能性芳香族分子開発の基盤を構築することを目的とする研究である。多層構造、らせん分子、環状分子の各種誘導体の合成法の確立、分光学とその理論的解析による、絶対構造含む立体構造の同定と、不斉誘導などの立体構造制御に成功し、また、環境応答性分子の拡張や、立体構造変化の可視化は、その応用性を示唆しているが、さらに新しい構想による分子設計への展開を期待する。

## 7. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

- 1) Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azumaya, I.; Masu, H.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. Solvent-dependent Conformational Switching of *N*-Phenylhydroxamic Acid and Its Application in Crystal Engineering. *Crystal Growth Des.* 6, 2007–2010, 2006.
- 2) Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Sawamura, M.; Kato, T.; Nagayama, N.; Takeya, T.; Tamura, O.; Masu, H.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H.; Tanatani, A. Redox-Induced Conformational Alteration of *N, N*-Diarylamides. *Org. Lett.* 9, 5545–5547, 2007.
- 3) Hirano, T.; Osaki, T.; Fujii, S.; Komatsu, D.; Azumaya, I.; Tanatani, A.; Kagechika, H. Fluorescent visualization of the conformational change of aromatic amide or urea induced by *N*-methylation. *Tetrahedron Lett.* 50, 488–491, 2009.
- 4) Mikami, K.; Tanatani, A.; Yokoyama, A.; Yokozawa, T. Helical Folding of Poly(naphthalenecarboxamide) Prompted by Solvophobic Effect. *Macromolecules* 42, 3849–3851, 2009.
- 5) Kudo, M.; Hanashima, T.; Muranaka, A.; Sato, H.; Uchiyama, M.; Azumaya, I.; Hirano, T.; Kagechika, H.; Tanatani, A. Identification of Absolute Helical Structures of Aromatic Multilayered Oligo(*m*-phenylurea)s in Solution. *J. Org. Chem.* 74, 8154–8163, 2009.

### (2) 受賞

- 1) Tetrahedron Letters Most Cited Paper 2004–2007 Award, Development of bis-thiourea-type organocatalyst for asymmetric Baylis-Hillman reaction, Elsevier, July 2007.

### (3) 著書・総説

- 1) 棚谷 綾、影近弘之「有機化合物でつくる機能性らせん分子」*化学と教育* (55), 406–409, 2007.

- 2) Okamoto, I.; Kagechika, H.; Tanatani, A. External Stimulus-Responsive Control of Aromatic Amide Conformations. *J. Synth. Org. Chem., Jpn* 67, 1240-1249, 2009.
- 3) 棚谷 綾、影近弘之「フォルダマー」、in 「超分子サイエンス & テクノロジー」(監修: 国武豊喜)、第3章第1節, 467-476, 2009.

## (4) 招待講演

- 1) 棚谷 綾「アミドの立体特性を利用した芳香族機能性分子の構築」大阪大学産業科学研究所 21 世紀COEプログラムセミナー、大阪大学産業科学研究所、2007 年 1 月 16-17 日.
- 2) 棚谷 綾「芳香族アミドの立体特性を利用した機能性分子の構築」機能性分子ミニシンポジウム、筑波大学、2008 年 9 月 13 日
- 3) 棚谷 綾「機能性芳香族分子の化学: 動的立体挙動と機能発現」第1回有機立体化学研究会講演会、徳島文理大学、2008 年 12 月 20 日
- 4) 棚谷 綾「芳香族アミド分子の立体構造制御と機能」階層横断生命科学シンポジウム、理化学研究所、2009 年 8 月 7-8 日

## (5) 学会発表

## (国際学会)

- 1) Tanatani, A.; Okamoto, I.; Yamasaki, R.; Azumaya, I.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H., Conformational Switching of Aromatic Amides. 12<sup>th</sup> International Symposium on Novel Aromatic Compounds, Awaji Island, Japan, July 22-27, 2007.
- 2) Tanatani, A.; Kudo, M.; Hanashima, T.; Muranaka, A.; Sato, H.; Uchiyama, M.; Azumaya, I.; Kagechika, H. Helical Structure of Aromatic Multi-layered Oligo(*m*-phenylurea)s. ISNA13, Luxemburg, July 19-24, 2009.
- 3) Kagechika, H.; Matsumura, M.; Fujimoto, N.; Komatsu, D.; Masu, H.; Katagiri, K.; Azumaya, I.; Tanatani, A. Cyclic Tri(*m*-*N*-methylbenzamide): Synthesis and Unique syn Conformation Bearing A Chiral Cavity. ISNA13, Luxemburg, July 19-24, 2009.
- 4) Fujii, S.; Kano, A.; Sekine, R.; Kawachi, E.; Masuno, H.; Hirano, M.; Tanatani, A.; Kagechika, H. Development of Novel Non-secosteroidal Vitamin D Receptor Ligands Based on Carborane as A Hydrophobic Core Structure. 14<sup>th</sup> Vitamin D Workshop, Brugge, Belgium, Oct. 4-8, 2009.

## (国内学会)

- 1) 棚谷 綾、山崎龍、東屋功、榊飛雄真、山口健太郎、影近弘之「溶媒依存的に立体 転換を引き起こす芳香族アミド誘導体」第32回反応と合成の進歩シンポジウム、広島、2006 年 12 月 4-5 日
- 2) 棚谷 綾、花島貴幸、村中厚哉、内山真伸、東屋功、影近弘之「芳香族層状ウレアのらせん構造」Symposium on Molecular Chirality 2008、岡山、2008 年 5 月 22-23 日
- 3) 松村実生、村中厚哉、内山真伸、榊飛雄真、東屋功、影近弘之、棚谷 綾「アミドの立体特性を活かした機能性ポルフィリン誘導体の創製」第 19 回基礎有機化学討論会、大阪、2008 年 10 月 3-5 日
- 4) 松村実生、棚谷 綾、藤本慎子、小松大輔、榊飛雄真、片桐幸輔、東屋功、影近弘之「芳香族環状トリアミド誘導体の立体特性と分子不斉」第 20 回基礎有機化学討論会、群馬大学工学部、2009 年 9 月 28-30 日
- 5) 工藤まゆみ、棚谷 綾、花島貴幸、影近弘之、佐藤久子、村中厚哉、内山真伸「らせん構造をもつ芳香族多層構造ウレアの創製と動的立体挙動の解明」第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、金沢、2009 年 11 月 16-17 日

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

ペプチド分子の自己集合によるナノ空間の創製

### 2. 氏名

松浦和則

### 3. 研究のねらい

本研究課題では、球状ウイルスやクラスリンなどの天然のタンパク質ナノカプセルの自己集合戦略に学び、そのエッセンスを単純化した自己集合性分子を設計・合成し、人工ナノカプセルを構築するための方法論を開拓することに挑戦した。つまり、三回もしくは五回対称性のコア分子に、自己集合性ユニットとして $\beta$ シート形成ペプチドやグルタチオンなどを結合させたコンジュゲート分子を合成し、その水中での自己集合により人工ナノカプセルを構築する。また、構築したカプセル内部のナノ空間を利用して、遺伝子やタンパク質といったナノサイズの生体分子を取り込ませることを検討し、新しい遺伝子デリバリー材料や、タンパク質保護材料(Protein armer)としての応用を目指す。

### 4. 研究成果

自然界では、生体分子のプログラムされた自己集合により様々なナノ構造体が自発的に構築されている。例えば、球状ウイルスの多くやクラスリンというタンパク質集合体は、三回対称性のタンパク質ユニットが自己集合してその骨格を形成している。このような生物の自己集合は、ボトムアップによる新規なナノ構造体構築の良いお手本となると思われるが、生体高分子の自己集合を合理的に設計し、数十 nm スケールの超分子構造体の人工的な構築の研究は未発達である。本さがけ研究では、天然のタンパク質ナノカプセルの構築原理に学び、合成化学的アプローチによる新しい生体分子ナノ空間の創製にチャレンジした。

#### 1) 三回対称性 $\beta$ -シート形成ペプチドの自己集合

球状ウイルスの一種であるトマトブッシュスタントウイルス(TBSV)の内部骨格の形成機構を参考に、 $\beta$ -シート形成ペプチドCFKF<sub>2</sub>FEFKFEを三回対称性コア分子に放射状に結合させたコンジュゲート Trigonal-(FKFE)<sub>2</sub>を設計・合成した(図 1A)。Trigonal-(FKFE)<sub>2</sub>は、酸性水溶液中で逆平行 $\beta$ -シートを形成して自己集合し、約 20nmのペプチドナノカプセル構造を形成することが明らかとなった<sup>1,2)</sup>。一方、 $\beta$ -シート構造形成ペプチドFKFECKFEを三回対称コアに対して周回状に配置した Wheel-FKFEの水中での自己集合では、ナノカプセルは得られず、均一な幅(約 3nm)のナノファイバーを形成した(図 1B)<sup>3)</sup>。つまり、 $\beta$ -シート形成ペプチドの配置様式によって、得られる集合構造が大きく異なることがわかった。また、トリプトファンジッパー(TrpZip)ペプチドCKTWTWTEを三回対称コアに放射状に結合させたコンジュゲート Trigonal-TrpZipの自己集合では、ナノファイバーとナ

ノカプセル構造形成をpHによって制御できることを示した<sup>4)</sup>。

## 2) 三回対称性グルタチオンコンジュゲートの自己集合

より単純なペプチドでも球状集合体を構築できれば、本研究の分子設計の適用範囲を拡張できると思われる。そこで、天然トリペプチドであるグルタチオンの三回対称性コンジュゲート

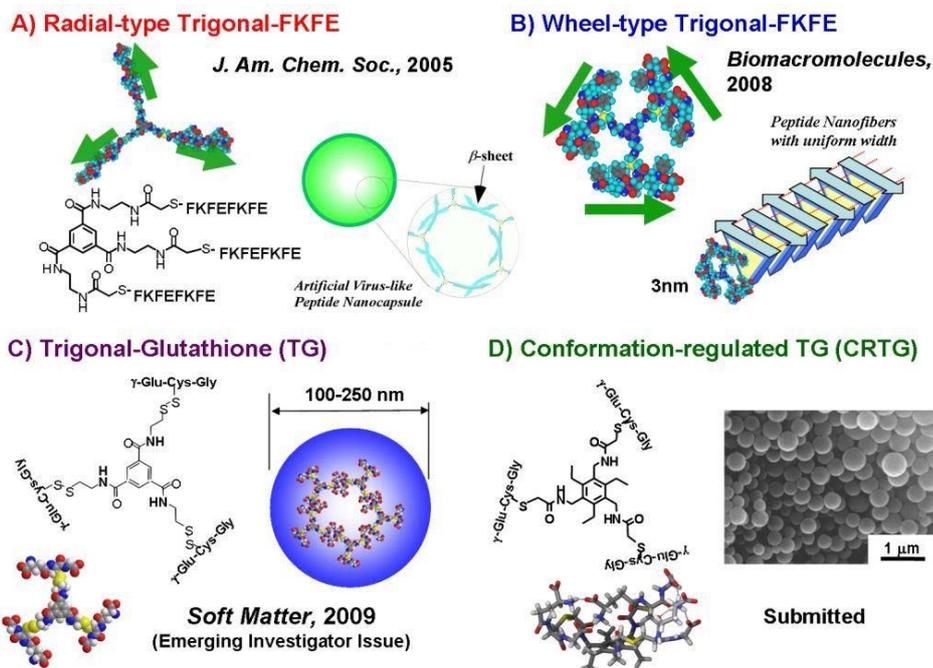


図 1. 本研究で開発した自己集合性三回対称ペプチドコンジュゲートの例

(Trigonal-glutathione, TG) を設計・合成し、水中で 100-250nm程度の球状集合体を自発的に形成することを明らかにした(図 1C)<sup>5)</sup>。興味深いことに、TGの粒径は濃度にほぼ依存しないが、内部構造が濃度により変化した。つまり、低濃度(1mM)では中空構造で、ウランなどのゲスト分子を内包するが、高濃度(10mM)では中実構造となり、ゲストを内包できないことがわかった。また、三回対称性グルタチオンの自己集合挙動に対するコア部分のコンホメーションの規則性の効果を調べるために、ベンゼン環の置換基が交互となったConformation-regulated Trigonal-Glutathione (CRTG)を設計・合成し、自己集合挙動を検討したところ、CRTGは同条件のTGよりも固く、粒径分布の狭い球状構造を形成することがわかった(図 1D)<sup>6)</sup>。

## 3) 三回対称 DNA の自己集合と界面活性剤による構造転移

自己相補性の粘着端を有する三叉路状DNAを設計・合成し、水中での自己集合挙動を検討したところ、DNA濃度に依存して数 10nm～数mmのDNA球状集合体(Nucleosphere)を構築することに成功した<sup>7)</sup>。つまり、全核酸濃度が  $0.4 \mu\text{M}$ では無定形な構造しか観察されないが、 $5 \mu\text{M}$ では粒径 280 nm程度のNucleosphereが、 $20 \mu\text{M}$ では粒径 3-5  $\mu\text{m}$ のNucleosphereが観察された。マイクロサイズのNucleosphereは、共焦点レーザー蛍光顕微鏡 (CLSM) により、水中でのその場観察が可能である。二重鎖選択的な蛍光色素YOYO-1 で染色した球状DNA集合体の断層像(z-軸スキャン)により、集合体の内部にまで蛍光強度が強く分布しており、この球状集合体は、内部にま

でDNAが存在している構造(中実構造)であることが示唆された。

また、この中実構造のNucleo-sphereにセチルトリメチルアンモニウムブロミド(CTAB)のようなカチオン性界面活性剤を添加することにより、特異な中実-中空構造転移を示すことを明らかにし

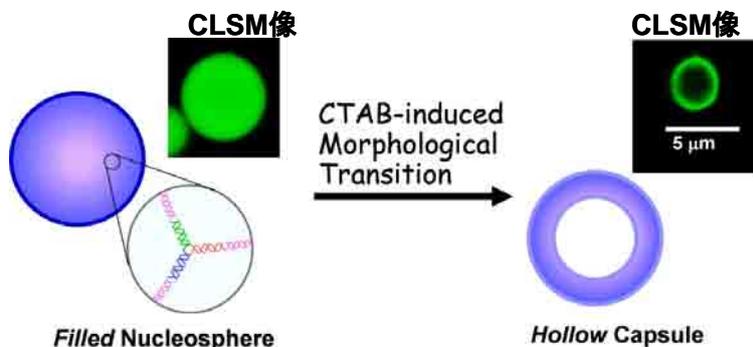


図 2. DNA 球状集合体のカチオン性界面活性剤による中実-中空転移

た(図 2)<sup>8)</sup>。CTAB添加前は、内部にまでDNAが存在している中実構造であるのに対し、CTAB添加後は直径 1.7–3.8  $\mu\text{m}$  に収縮した中空構造が観察された。一方、Nucleosphereを調製する際に 1mM CTABを共存させた場合は、中空構造を形成しないことがわかった。また、生じたNucleosphereの中空構造の小角X線散乱(SAXS)測定から、二重鎖DNAとCTABの二分子層に相当する 5.7nm間隔の規則構造が存在していることがわかった。これらの結果から、Nucleosphereの表面に外部からCTABが吸着し、ポリイオンコンプレックスのラメラ層を速度論的に形成していく過程で、内側のDNA鎖が外側に向けて凝縮していったために中空構造に転移したことが考えられる。このようなDNA球状集合体の速度論的な中実-中空転移を利用することで、機能性分子の中空Nucleosphere への内包や放出制御が可能となると思われる。

#### 4) ウイルス由来 $\beta$ -環式ペプチドの自己集合によるナノカプセルの構築<sup>9)</sup>

より天然ウイルスに近い合成ウイルスキャプシドの構築を目指して、TBSVの内部骨格を形成している三回対称ペプチドモチーフである $\beta$ -環式( $\beta$ -Annulus)構造を構成している 24 残基ペプチド INHVGGTGGAIMAPVAVTRQLVGS(1)の水中自己集合を検討した(図 3)。ペプチド 1 は、TBSVのX線結晶構造解析から予測される二次構造とほぼ同様の二次構造( $\beta$ -構造 42%、ランダム構造 58%)を形成し、40–50 nmのナノカプセルを自発的に形成することがわかった。1の水溶液の光散乱の濃度依存性から、臨界会合濃度は 25  $\mu\text{M}$  付近であることが示唆された。1からなるペプチドナノカプセルの粒径は、濃度(臨界会合濃度以上)やpHに関係なく、ほぼ一定の大きさであった。また、興味深いことに、1の集合体のゼータ電位のpH依存性から、ペプチド1のC末端が集合体表面に配向し、N末端が集合体内部に配向していることが明らかとなった。さらに、小角X線散乱(SAXS)測定により、慣性半径 25nm、厚さ 7nmの中空カプセルであることが明らかとなった。また、N末端をNi-NTA錯体で修飾したペプチドナノカプセルの会合数をサイズ排除クロマトグラフィー(SEC)により見積もったところ、会合数=63となり、TBSVの構造から予想される会合

数 60 と非常に近いことがわかった。

このペプチドナノカプセル内部には、選択的に分子を内包可能であることがわかった。例えば、サイズの比較的小さなアニオン性色素の ANS やウラニンが内包できるが、サイズの大きなアニオン性色素は内包されず、沈殿を生じた。また、N 末端を Ni-NTA 錯体で修飾したペプチドナノカプセルに対し、His タグラベルした緑色蛍光タンパク質(GFP)が選択的に内包されることが、SEC 測定などから明らかとなった。

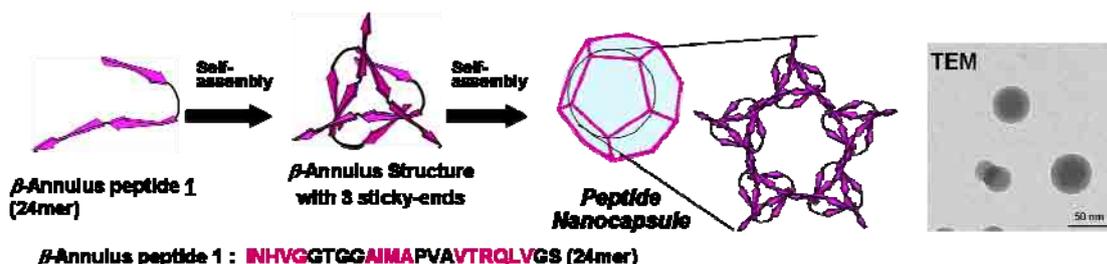


図 3. ウイルス由来  $\beta$ -環式ペプチドの自己集合によるナノカプセルの構築

このように、トマトブッシュスタントウイルス(TBSV)が有する  $\beta$ -Annulus ペプチド(24 残基)が水中で自己集合することにより、ほぼ一義的な粒径(40-50nm)を有し、内側・外側の配向制御(ゼータ電位の pH 依存性より)された中空ナノカプセル(SAXS より)を創製することに成功した。

TBSV を構成しているタンパク質(388 残基)のわずか 24 残基のペプチド 1 が、一分子折り畳み構造や繊維構造を形成せず、球状集合体のみを形成することは、大変興味深いと思われる。本研究の 24 残基ペプチド 1 は、様々な化学修飾が可能であり、例えば、ペプチドの C 末端及び N 末端の化学修飾により、それぞれカプセルの外部及び内部に望みの機能を導入することも可能であると思われる。本系は、機能性ペプチドナノカプセルの新しいプラットフォームとして、今後様々な応用展開が可能であると思われる。

## 論文

1. K. Matsuura, K. Murasato, and N. Kimizuka, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 10148 (2005).
2. K. Matsuura, K. Murasato, A. Kawaharada, and N. Kimizuka, *Peptide Science 2006*, 371 (2006).
3. K. Murasato, K. Matsuura, and N. Kimizuka, *Biomacromolecules*, **9**, 913 (2008).
4. K. Matsuura, H. Hayashi, K. Murasato and N. Kimizuka, in preparation.
5. K. Matsuura, H. Matsuyama, T. Fukuda, T. Teramoto, K. Watanabe, K. Murasato and N. Kimizuka, *Soft Matter*, **5**, 2463 (2009) (Emerging Investigator Issue) .
6. K. Matsuura, K. Fujino, T. Teramoto, K. Murasato and N. Kimizuka, submitted for publication.
7. K. Matsuura, K. Masumoto, Y. Igami, T. Fujioka and N. Kimizuka, *Biomacromolecules*, **8**, 2726 (2007).
8. K. Matsuura, K. Masumoto, Y. Igami, K. Kim and N. Kimizuka, *Mol. BioSyst.*, **5**, 921 (2009) (Emerging Investigator Issue).
9. K. Matsuura, K. Watanabe and N. Kimizuka, in preparation.

## 5. 自己評価

本さがけ研究では、 $\beta$ -シート形成ペプチド、トリプトファンジッパーペプチド、自己相補性 DNA、グルタチオンなどの様々な自己集合性の生体分子を三回対称性に配置したコンジュゲートを合成

し、それらの特異な自己集合挙動を明らかとした。特に、 $\beta$ -シート形成ペプチドでは、三回対称コアに対してペプチドを放射状に配置した場合と周回状に配置した場合では、全く異なる自己集合挙動を示すことを明らかとした。また、単純なトリペプチドであるグルタチオンを三回対称とすることで、球状のナノ構造が得られることを初めて見出した。しかし、これらの成果は、当初目標としていた「天然ウイルスのような一義的な構造を有するナノ構造体の構築」までは至っていなかった。

そこで、さきがけ研究の後半では、分子設計を見直し、トマトブッシースタントウイルス(TBSV)が有する 24 残基の骨格ペプチドが水中で自己集合を検討した。その結果、天然のウイルス構造に匹敵する人工の中空ナノカプセルを、合成ペプチドから創製することに世界で初めて成功した。特に、中空構造であることを小角 X 線散乱により証明したことは、高い評価に値すると思われる。

また、当初の目標の一つであったペプチドナノカプセルへのタンパク質の内包に関しては一定の成果を挙げることができたが、DNA の内包および遺伝子デリバリーへの応用に関しては現時点では成果を得ることができなかった。

## 6. 研究総括の見解

球状ウイルスやクラスリンなどの天然のタンパク質ナノカプセルの自己集合戦略に学び、人工ナノカプセルを構築するための方法論を開拓することを目指した研究である。三回対称性のコア分子に、自己集合性ユニットとして  $\beta$  シート形成ペプチドやグルタチオンなどを結合させたコンジュゲート分子を合成し、その結果、球状のナノ構造が得られることを見出した。また、トマトブッシースタントウイルス(TBSV)が有する 24 残基の骨格ペプチドを用いて、天然のウイルス構造に匹敵する人工の中空ナノカプセルを作成することに初めて成功した。独自のアイデアで研究を進めており、ナノカプセルの特性に興味を持たれる。さきがけにふさわしい研究である。

## 7. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. K. Matsuura, K. Masumoto, Y. Igami, T. Fujioka, and N. Kimizuka, In situ observation of spherical DNA assembly in water and the controlled release of bound dyes, *Biomacromolecules*, **8**(9), 2726-2732 (2007)
2. K. Matsuura, K. Murasato, A. Kawaharada, and N. Kimizuka, Trigonal  $\beta$ -sheet-forming peptides as building block of nanostructures, *Peptide Science* 2006, 371 (2006)
3. K. Murasato, K. Matsuura, and N. Kimizuka, Self-assembly of nanofiber with uniform width from wheel-type trigonal- $\beta$ -sheet-forming peptide, *Biomacromolecules*, **9**(3), 913-918 (2008)
4. K. Matsuura, K. Masumoto, Y. Igami, K. Kim and N. Kimizuka, CTAB-induced Morphological Transition of DNA Micro-Assembly from Filled Spheres to Hollow Capsules, *Molecular BioSystems*, **5**(9), 921 – 923 (2009)
5. K. Matsuura, H. Matsuyama, T. Fukuda, T. Teramoto, K. Watanabe, K. Murasato and N. Kimizuka, Spontaneous Self-assembly of Nano-spheres from Trigonal Conjugate of Glutathione in Water, *Soft Matter*, **5**, (12), 2463-2470 (2009)

### (2)【受賞】

- 2007 年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
- 2007 年 日本化学会コロイドおよび界面化学部会 科学奨励賞
- 2008 年 第 10 回花王研究奨励賞

## (3)【著書】

1. 松浦和則、「ペプチドの自己集合によるナノ構造の構築」、山下一郎・芝 清隆 監修「バイオナノプロセス—溶液中でナノ構造を作るウェット・テクノロジーの薦め—」、シーエムシー出版、pp. 121-128 (2008)
2. 松浦和則、「DNA ナノスフィア」、国武豊喜監修、有賀克彦編集代表、「超分子サイエンス～基礎から材料への展開～」、エヌ・ティー・エス、pp. 251-255 (2009)
3. K. Matsuura, “Biomolecular Nanoassembly: Nanostructures from Nucleic Acids, Peptides, and Carbohydrates”, in "BOTTOM-UP NANO- FABRICATION: Supramolecules, Self-Assemblies, and Organized Films", Ed. by Katsuhiko Ariga, American Scientific Publishers, Volume 3 (Self-Assemblies-I), Chapter 4, pp. 99-117 (2009)

## (4)【学会発表】

## 国際

1. K. Matsuura, T. Fukuda, H. Matsuyama, K. Murasato and N. Kimizuka, “Self-Assembly of Trigonal-Glutathiones in Water”, 12th IUPAC International Symposium on MacroMolecular Complexes (MMC-12), Fukuoka International Congress Center, Japan, Aug. 30. 2007
2. K. Matsuura, K. Murasato, A. Kawaharada, H. Matsuyama, T. Fukuda, and N. Kimizuka, “Self-assembly of Designed C3-Symmetric Peptides”, 2007 Japan-Australia Symposium (as a part of the 60th Divisional Meeting on Colloid and Interface Chemistry), Shinshu University, Japan, Sep. 21. 2007
3. Kazunori Matsuura, “Self-Assembly of C3-Symmetric Peptide Conjugates”, UK-Japan Frontiers of Science Symposium 2008, Shonan Village Center, Japan, Oct. 5. 2008
4. Kazunori Matsuura, Kenta Watanabe, Nobuo Kimizuka, “Peptide Nanocapsule Self-assembled from beta-Annulus Peptides in Water”, Gordon Research Conference: Chemistry of Supramolecules and Assemblies, Colby College, USA, June. 30. 2009
5. Kazunori Matsuura, Kenta Watanabe, and Nobuo Kimizuka, “Peptide Nanocapsule Self-assembled from Viral beta-Annulus Peptides”, 2nd Switzerland-Japan Biomolecular Chemistry Symposium (SJBCS09), The University of Tokyo, Japan, Oct. 26. 2009

## 国内

1. 藤野敬介・村里和也・君塚信夫・松浦和則、「事前組織化したコンホメーションを有する三回対称グルタチオンコンジュゲートの水中での自己集合」、日本化学会第 88 春季年会、立教大学、2008 年 3 月 28 日
2. 松浦 和則・林 寛貴・村里 和也・君塚 信夫、「三回および五回対称性トリプトファンジッパーペプチドの水中での自己集合」、第 57 回高分子討論会、大阪市立大学、2008 年 9 月 26 日
3. Kazunori Matsuura, Takeshi Teramoto, Keisuke Fujino, Kazuya Murasato, Nobuo Kimizuka, “TRIGONAL CONJUGATES OF GLUTATHIONE SPONTANEOUSLY SELF-ASSEMBLE INTO NANO-SPHERES IN WATER” 第 45 回ペプチド討論会、タワーホール船堀、2008 年 10 月 30 日
4. 松浦和則・村里和也・内田洋平・君塚信夫、「塩基性三回対称ペプチドコンジュゲートとDNAの相互作用」、日本化学会第 89 春季年会、日本大学、2009 年 3 月 27 日
5. 松浦和則・渡部健太・君塚信夫、「β-Annulus ペプチドからのペプチドナノカプセルの自己集合」、第 24 回生体機能関連化学シンポジウム、九州大学、2009 年 9 月 14 日

## (5)【招待講演】

## 国際

1. Kazunori Matsuura, “Self-assembly of C3-Symmetric Glutathione Conjugates in Water” Global COE Program: Prof. Jean-Marie Lehn Symposium III, Kyushu University, Japan, Oct. 17. 2008.
2. Kazunori Matsuura, “Self-assembly of C3-Symmetric Peptide Conjugates in Water” Japan-China Joint Symposium on Functional Supramolecular Architectures, China, Dec. 20. 2008

#### 国内

1. 松浦和則、「生体分子の組織化によるナノ構造体の構築と機能」、第 60 回コロイドおよび界面化学討論会、信州大学、2007 年 9 月 20 日
2. 松浦和則、「生命分子の自己集合をデザインしてナノ構造を作る」、第 10 回 生命化学研究会シンポジウム『つくる生命化学 -未来への展望』、熊本大学、2008 年 1 月 11 日
3. 松浦和則、「生体分子のプログラム自己集合による新しいナノ構造体の構築」、日本化学会第 88 春季年会(第 22 回 若い世代の特別講演会)、立教大学、2008 年 3 月 29 日
4. 松浦和則、「生体分子のプログラム自己集合による新しいナノ構造体の構築」、花王研究奨励賞受賞記念講演会、花王(株)、2008 年 6 月 6 日
5. Kazunori Matsuura, “Nano-assemblies from C3-Symmetric Peptide Conjugates” 日本化学会第 89 春季年会 (アジア国際シンポジウム)、日本大学、2009 年 3 月 29 日

#### 総説

1. 松浦和則、「生体分子組織化によるナノ構造体の構築と機能」、コロイドおよび界面化学部会ニュースレター, Vol.32, No.4, p.7-12 (2007)
2. 松浦和則、「三回対称生体分子の自己集合によるナノ～マイクロ構造体の構築」、超分子研究会アニュアルレビュー, No.28, pp. 8-9 (2007) 2008年3月発行
3. 松浦和則、「三回対称生体分子の自己集合を利用したナノ～マイクロ構造体の構築」、生体機能関連化学部会ニュースレター, Vol. 23, No.1, p.9-12 (2008)
4. 松浦和則、「生体分子のプログラム自己集合によるナノ～マイクロ構造体の構築」、表面, vol.47, No.7, pp. 22-35 (2009)
5. 松浦和則、「生体分子の自己集合によるナノ構造体の構築」未来材料, 第10巻, 第2号, pp.36-41 (2010)
6. 松浦和則、「DNAやペプチドの自己集合を利用したナノバイオ分子システムの構築」、有機合成化学協会誌, (印刷中).

## 研究課題別評価書

## 1. 研究課題名

三次元錯体空間を活用した $\pi$ 共役ナノ集積体の構築と機能

## 2. 氏名

吉沢 道人

## 3. 研究のねらい

広い $\pi$ 共役系を有する芳香族分子は集積することで、分子単独では見られない特異な性質を発現する。しかしながら、溶液状態はもとより固体状態であっても、決められた数の芳香族分子を効率的かつ汎用性の高い方法で集積する技術は開発されていない。そこで本研究では、通常安定な集積構造を取れない芳香族分子を数および種類を厳密に規制して、自在に集積する手法を開発するとともに、その集積構造に由来する特異物性を開拓することに挑戦した(図1)。約4年間の本研究開発により、自己組織化により構築したナノサイズの三次元錯体空間を「集積場」として活用することで、種々の $\pi$ 共役分子を有限に集積する有効な方法を確立した。さらに、構築したナノ集積体物性を詳細に解析することで、特異構造に起因する機能発現に成功した。

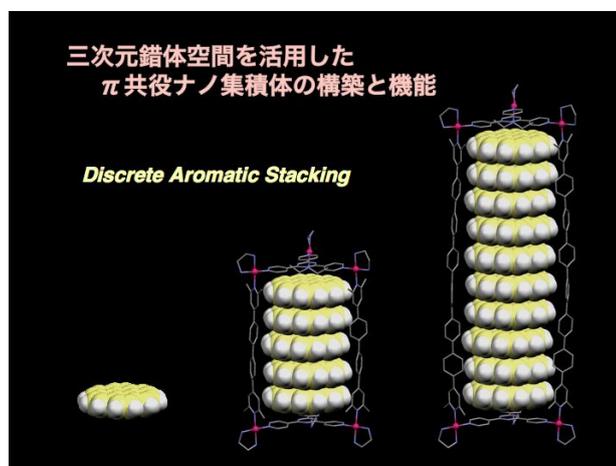


図1. 本研究のねらい:  $\pi$ 共役系分子の有限集積化

## 4. 研究成果

## 1. 極性芳香族分子の段階的集積化

本研究では、芳香族分子の有限集積体を選択的かつ安定に構築するため、2つのパネル状配位子と3つのピラー状配位子を6つの金属イオンで連結した箱型錯体を活用した<sup>1</sup>。この合成戦略の長所は、内部集積する分子には特別な化学修飾が不要なため、様々な分子が利用できる点であり、また、ピラー状配位子の長さを変えることで集積分子数を厳密に制御できる点である。実際に、大きな双極子モーメント( $\sim 6.7D$ )を有する極性芳香族分子 ピレン-4,5-ジオンに着目して、箱

型錯体内での集積化を検討した。その結果、ピラー状配位子の長さに応じて段階的に、2分子から5分子までのピレンジオンの集積体を定量的に構築することに成功した(図2)<sup>2,3</sup>。また、X線結晶構造解析から錯体内に集積した3分子のピレンジオンは、局所空間内での双極子モーメントの総和をゼロにすべく、120度ずつずれて配向することが明らかになった。

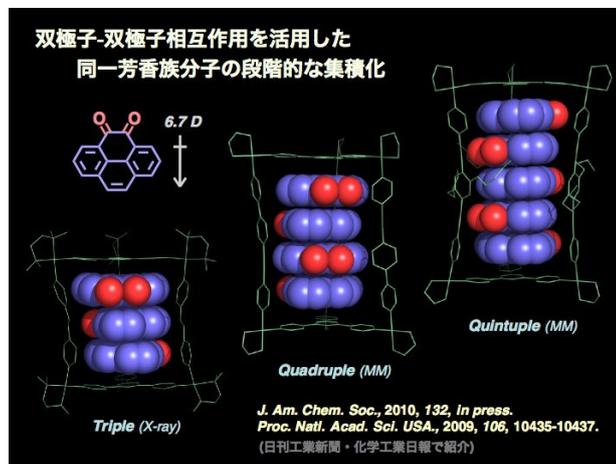


図2. 同一芳香族分子の段階的集積化

## 2. 生体分子の精密集積化

DNAの2重鎖は、長鎖ヌクレオチドの核酸塩基部位による水素結合と $\pi$ -スタッキングにより、安定な集積構造を形成する。それに対して、短いDNAはそれらの相互作用が弱いため、水中で安定な2重鎖を形成できない。そこで本研究では、水溶性でかつ核酸塩基を包接するのに最適な分子空間を有する箱型錯体を利用して、ヌクレオチドの水素結合ペアの形成と最短2重鎖の形成に挑戦した。2種類のモノヌクレオチドと箱型錯体を水中で混合したところ、モノヌクレオチドの核酸塩基部位が選択的に錯体内に取り込まれ、水素結合ペアを形成することが明らかになった(図3)<sup>4</sup>。また、ジヌクレオチドにおいては、2分子が錯体内に折り畳まれた形状で包接され、水素結合ペアによる最短の2重鎖構造の形成に初めて成功した。

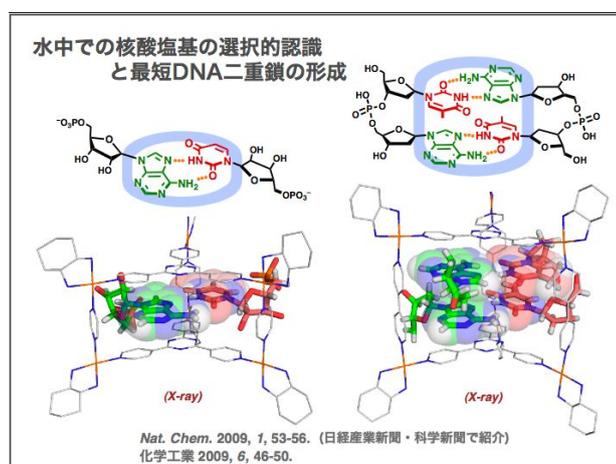


図3. 核酸塩基の選択的認識と DNA 二重鎖の形成

### 3. 金属錯体の集積化と物性発現

(1) 金属-金属相互作用の誘起: 平面状金属錯体は垂直方向に集積することで、金属のd軌道間での相互作用に由来する興味深い性質を発現する。しかしながら、溶液中はもとより結晶中でも、金属錯体を狙い通りに集積することは困難である。本研究では、錯体空間内に平面状金属錯体を包接することで、簡便かつ精密な金属集積法を開発した<sup>5</sup>。例えば、ポルフィリンおよびアザポルフィリン金属錯体を利用した場合では、ホモおよびヘテロの金属3重集積体(Cu-Cu-Cu, Cu-Pd-Cu, Cu-Co-Cu)を選択的に構築することに成功した(図4)<sup>6,7</sup>。また、それらの精密金属集積体は、中心金属の種類や順序に特徴的なスピン-スピン相互作用を発現した。

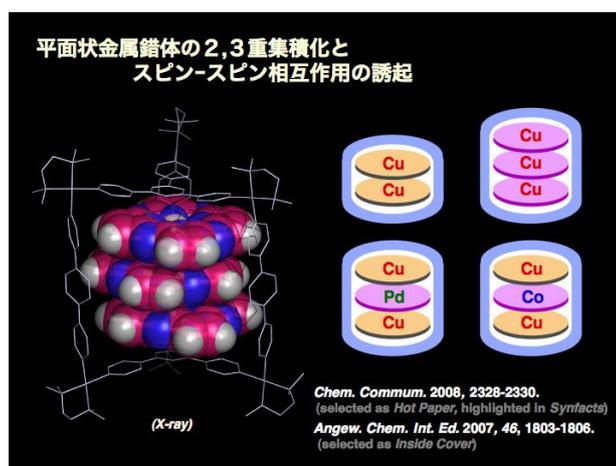


図4. 平面状金属錯体の集積化とスピン-スピン相互作用の誘起

(2) 金属-芳香環相互作用の誘起: 平面状金属錯体と箱型錯体骨格の金属(d)-芳香環( $\pi$ )相互作用に起因する、磁性の制御(スピנקロスオーバー)を達成した(図5)<sup>8,9</sup>。平面四配位のビス(アセチルアセトイミナト)ニッケル(II)錯体は通常、赤色を呈して反磁性である。このニッケル錯体を水中で無色の箱型錯体内に、1分子または2分子包接させることで、溶液は濃緑色に変化した。その磁化率測定から、包接錯体は常磁性であることが明らかになった。また、結晶構造解析から、ニッケル中心のジオメトリーは包接で変化しないことが示された。すなわち、この磁性変化は包接のON-OFFで可逆的に起こることから、包接によるスピנקロスオーバーを初めて達成した。アザポルフィリンコバルト(II)錯体においても、包接による金属-芳香環相互作用の誘起に成功した。

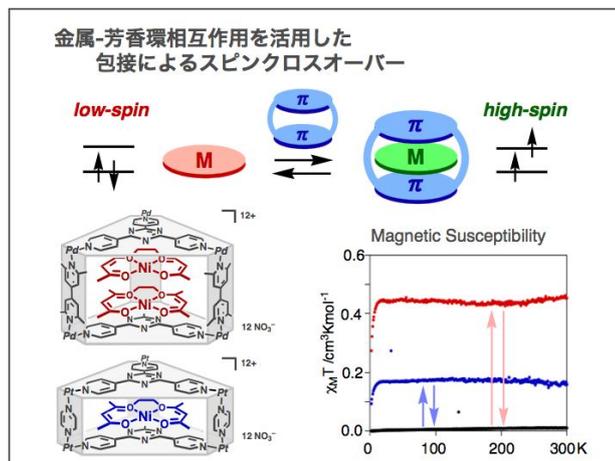


図5. 金属-芳香環相互作用を活用したスピントロソオーバー

#### 4. インターロックによる高次集積化

より高次な有限集積体を簡便に構築するには、新たな手法の開発が必要である。本研究では、2つの箱型錯体が3次元的にインターロックして、その隙間に芳香族分子がインターカレーションした新規な集積構造体を組み上げることに成功した。実際に、パネル状配位子、ピラー状配位子、金属イオンおよび芳香族分子(トリフェニレンなど)を水中で混合することで、芳香環7重集積体が一義的に生成することを見出した(図6)<sup>10</sup>。この高次集積体形成の特筆すべき点は、4種類の分子からなる合計25成分を混ぜ合わせるだけで、1つのナノ構造体が組み上がることである。前例のない多種多成分の自己組織化を達成した。同様の手法により、芳香環の8重および9重集積体の一義的構築にも成功した(図6)<sup>10,11</sup>。

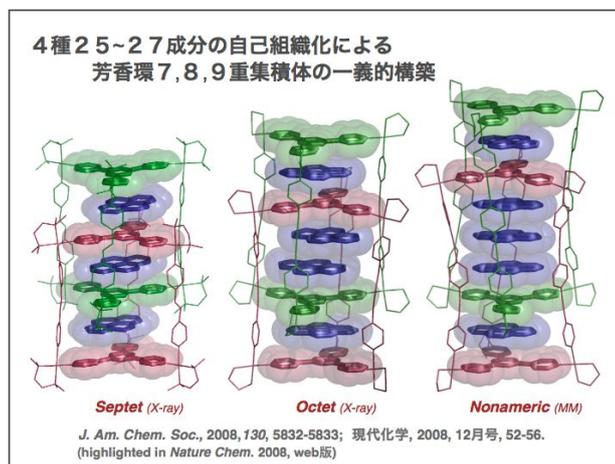


図6. 多種多成分の自己組織化による高次芳香環集積体の構築

#### 5. 高次集積体の1次元自己集積化

有限集積体を1つの分子ユニットとして、それらをさらに集積することで新たな機能性材料の創出を目指した。そこで本研究では、上述の芳香環7重集積体に着目して、その側面官能基化を検

討したところ、高次集積体が高濃度条件で1次元自己集積化することを見出した。また、この集積体はリオトロピック液晶性を発現することも見出した。

参考論文 1) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1810–1813. 2) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2009**, *106*, 10435–10437. 3) *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, in press. 4) *Nature Chem.*, **2009**, *1*, 53–56. 5) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1803–1806. 6) *Chem. Commun.* **2008**, 2328–2330. 7) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3418–3438. 8) *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2782–2783. 9) *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12526–12527. 10) *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 5832–5833. 11) *現代化学*, **2008**, 12月号, 52–56.

## 5. 自己評価

以上のように本さがけ研究では、種々の芳香族分子を精密集積する手法として、三次元錯体空間が有効に機能することを明らかにした。本手法の特徴は、箱型錯体が提供するナノサイズの分子空間を「集積場」として活用することで、従来法では集積できない分子さえも、何ら化学修飾せず簡単に積み重ねることが出来ることである。試行錯誤から始まった本研究は、独自に開発した1つの箱型錯体を起点にして、より設計可能な自己組織化の手法となった。約4年間、本研究課題に集中して取り組むことで、単純な芳香族分子から種々の平面状金属錯体、そして生体関連分子の集積化へと応用範囲を拡張することが出来た。また、最も困難な課題と考えていた、有限集積構造に起因する特異物性の誘起にも成功した。今後は、材料化学や表面化学、計算化学などの他分野との技術や知識の集積化により、本研究の知見を活かした機能性材料の開発を目指していきたい。

## 6. 研究総括の見解

通常安定な集積構造を取れない芳香族分子を数および種類を厳密に規制して、自在に集積する手法を開発するとともに、その集積構造に由来する特異物性を開拓することを目指した研究である。その結果、自己組織化により構築したナノサイズの三次元錯体空間を「集積場」として活用することで、種々の $\pi$ 共役分子を有限に集積する有効な方法を確立した。さらに、構築したナノ集積体物性を詳細に解析することで、特異構造に起因する機能発現に成功した。さがけ研究としての当初の目標を十分に達成しており、さらなる展開が期待できる。

## 7. 研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

1. K. Ono, M. Yoshizawa, T. Kato, M. Fujita  
“Three-Metal-Center Spin Interactions through the Intercalation of Metal Azaporphines and Porphines into an Organic Pillared Coordination Box”  
*Chem. Commun.* **2008**, 2328–2330.
2. Y. Yamauchi, M. Yoshizawa, M. Fujita  
“Engineering Stacks of Aromatic Rings by the Interpenetration of Self-Assembled Coordination Cages”  
*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5832–5833.
3. K. Ono, M. Yoshizawa, M. Akita, T. Kato, Y. Tsunobuchi, S. Ohkoshi, M. Fujita

- “Spin Crossover by Encapsulation”  
*J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2782–2783.
4. Y. Yamauchi, M. Yoshizawa, M. Akita, M. Fujita  
 “Discrete Stack of an Odd Number of Polarized Aromatic Compounds Revealing the Importance of Net vs. Local Dipoles”  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **2009**, *106*, 10435–10437.
5. T. Sawada, M. Yoshizawa, S. Sato, M. Fujita  
 “Minimal Nucleotide Duplex Formation in Water through Enclathration in Self-Assembled Hosts”  
*Nature Chemistry*, **2009**, *1*, 53–56.
- (2) 受賞  
 2007 年 日本化学会 第 56 回 進歩賞  
 2008 年 化学技術戦略推進機構(JCII) 第 1 回 萌芽技術奨励賞
- (3) 著書・総説
1. 吉沢 道人, 小野 公輔, 藤田 誠  
 “ひとりでに積み重なる分子 一次世代ナノテクノロジーへの新たな挑戦—”  
 現代化学(東京化学同人) **2008**, 12月号, 52–56.
2. M. Fujita, M. Yoshizawa  
 “New Properties and Reactions in Self-assembled  $M_6L_4$  Coordination Cages”  
*Modern Supramolecular Chemistry: Strategies for Macrocyclic Synthesis*,  
 Wiley-VCH, **2008**, 277–313.
3. M. Yoshizawa, J. Klosterman, M. Fujita  
 “Functional Molecular Flasks: New Properties and Reactions within Discrete, Self-Assembled Hosts”  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 3418–3438.
4. 吉沢 道人 “配位結合性ホスト化合物超分子金属錯体”  
 錯体化学選書7 (三共出版) **2009**, 117–132 (分担).
5. 吉沢 道人・藤田 誠 “ディスクリート分子集積体の自己組織化構築”  
 化学工業 **2009**, 6, 46–50.
- (4) プレス発表・ハイライト
1. 2008年5月2日 Nature Chem.誌, web版  
 Research Highlights 「Self-assembly: Aromatics stack up」.
2. 2008年8月 Synfacts誌, p.813  
 Research Highlights 「Porphines in a Box」
3. 2009年2月22日 Nature Chem.誌, vol.1, p.25–26  
 News & Views 「A hydrophobic haven for base pairs」.
4. 2009年3月11日 化学工業日報, p.11  
 「極性芳香族分子 ナノ空間で3重集積化」.
5. 2009年4月10日 日刊工業新聞, p.22  
 「溶液中の極性芳香族分子 規則的集積に成功」.
- (5) 学会発表  
 【国内】
1. 吉沢 道人、「自己組織化による芳香環有限集積と機能創出」  
 日本物理学会 第 62 回年次大会 シンポジウム  
 2007 年 9 月 22 日

2. 吉沢 道人、「自己組織化空間制御による精密金属集積と物性誘起」  
第88 春季年会 シンポジウム  
2008 年 3 月 30 日
3. 吉沢 道人、「Bio-inspired Nanotechnology Based on Self-assembled Molecular System」  
第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同シンポジウム  
2008 年 12 月 9 日
4. 吉沢 道人、「ディスクリート $\pi$ 電子系集積体の合成と物性」  
第89春季年会 先端ウォッチング  
2009 年 3 月 27-30 日
5. 吉沢 道人、「芳香環の段階的自己集積化」  
第58回 高分子討論会 シンポジウム  
2009 年 9 月 18 日

(6) 招待講演

【海外】

1. M. Yoshizawa、「Discrete Aromatic Stacking within Self-Assembled Nanospaces」  
International Symposium for Young Organic Chemists (Tsukuba)  
2007 年 3 月 7 日
2. M. Yoshizawa、「Diels-Alder Reaction within Self-Assembled Cages:  
Unusual Selectivity and Efficient Catalysis」  
2007 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (Singapore)  
2007 年 12 月 17 日
3. M. Yoshizawa、「Functional Cavities within Self-Assembled Coordination Cages」  
University of Parma, Università La Sapienza, Università' di Bologna (Italy)  
2008 年 2 月 26,28, 3 月 5 日
4. M. Yoshizawa、「Functional Cavities within Self-assembled Coordination Cages」、  
5th International Workshop on Supramolecular Nanoscience of Chemically Programmed  
Pigments (Ritsumeikan Univ.)  
2008 年 6 月 10,11 日
5. M. Yoshizawa、「Formation of Minimal Nucleotide Duplexes within Supramolecular Hosts」、  
China-Japan Joint Symposium Functional Supramolecular Architectures (Sapporo)  
2009 年 8 月 5 日

【国内】

1. 吉沢 道人、「精密疎水空間を利用した水中での特異反応・物性の創出」  
万有製薬 講演会(つくば)  
2007 年 2 月 6 日
2. 吉沢 道人、「自己組織化錯体空間を活用した高次共役集積体の構築」  
分子研研究会:金属と分子集合 -新領域創成をめざして-  
2007 年 6 月 2 日
3. 吉沢 道人、「精密疎水空間の自己組織化構築と水中での特異反応・物性の創出」  
JCII 萌芽技術奨励 講演会  
2008 年 3 月 18 日
4. 吉沢 道人、「 $\pi$ 共役系分子のディスクリート集積化:新手法と新機能」  
三井化学 触媒科学研究所 講演会(袖ヶ浦)  
2009 年 10 月 6 日
5. 吉沢 道人、「超分子金属錯体空間を活用した精密分子集積化」  
超分子研究会:精密無機化学を基盤とする超分子金属錯体(慶応大学)  
2010 年 1 月 21 日