

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26620103

研究課題名(和文) マクロスケールでの自己組織体の構築と究極の"超分子"の創製

研究課題名(英文) Construction of self-organized materials in macroscopic scale and creation of "Supramolecules"

研究代表者

原田 明 (HARADA, Akira)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80127282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：生体系においては、様々な機能性分子やその集合体が存在する。DNAの転写システムはその代表的な例であり、配列制御されて情報がその次の機能を生み出している。このような配列制御された集合体は選択的な分子認識に基づいて、巨視的に組織化に重要な役割を担っている。人工系においても巨視的な自己組織体形成は物理的な相互作用によって達成されているが、我々は分子認識に基づいて、自己組織体形成を制御することを試みた。高分子月上にホスト分子となるシクロデキストリンまたは対応するゲスト分子を修飾し、集合体形成の制御を試みた。このような人工物の巨視的な自己組織化挙動は細胞の選択的な組織化挙動を髣髴とさせる現象である。

研究成果の概要(英文)：In biological systems, there are various types of functional molecules and their assemblies which are sequentially-controlled, as represented by genetic code or DNA transcription systems. Such regulated assemblies play important roles to form macroscopic organizations based on selective molecular recognition. In artificial systems, macroscopic self-assemblies have been achieved mainly through macroscopic physical interactions. We developed various stimuli-responsive macroscopic assemblies based on polymeric hydrogels modified with cyclodextrins (CDs) and guest molecules. The gel assembly and dissociation can be controlled by various external stimuli. Such macroscopic assemblies remind us of the selective formation of cell organization.

研究分野：高分子化学

キーワード：超分子科学 自己集合 自己組織化 シクロデキストリン ホスト-ゲスト相互作用 ヒドロゲル 集合体形成制御

1. 研究開始当初の背景

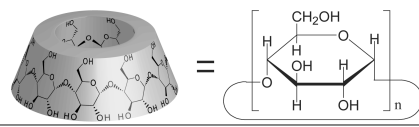
生体系においては、多種多様な細胞が混在する中で、それぞれが自己と他者を正確に識別し、高度に組織化された臓器へと変化し、生命体を形成している。このような自己組織化においては、細胞表面の分子を正確に見極める分子認識が重要な役割をしている。申請者はホスト-ゲスト相互作用により、メソスケールの集合体形成に挑戦する方がより多彩な集合体形成と外部刺激による集合体制御も容易と考えた。そこでホスト分子として、代表的なシクロデキストリン(CD; 図1)を用いることとした。これまでに申請者は高分子の側鎖に修飾した置換基とCDの分子認識についての経験が高く、基質選択的に分子認識が起こることを発見した(図2、Macromolecules 1997)。最近になり、超分子形成(分子認識)を巨視的に観察するため、ゲルを用いて「分子認識の可視化」に成功した。CDを修飾したゲル(ホストゲル)に、このCDに強く疎水性ゲスト分子を別のゲル(ゲストゲル)に修飾させた。ホストゲル同士、ゲストゲル同士は全く接着しないが、ホストゲルとゲストゲルを接触させると、強く結合し、交互に集合体形成した(図3、Nat. Chem. 2011)。これらの集合体の形成と解離は光制御可能であった(Nat. Commun. 2012)。

2. 研究の目的

これまで超分子化学ではスペクトロスコピックな解析が広くなされてきたが、実際の実空間レベルで分子認識を利用したマテリアルの創製、分子認識の観察、そしてその制御が次世代のパラダイムを展開すると考えた。本申請課題においては、ホスト分子修飾ゲルとゲスト分子修飾ゲルを作製し、ゲル表面・界面での分子認識能を明らかにする。特に特定の形状に成型されたホスト分子修飾ゲルとゲスト分子修飾ゲルを混合させたときの自己集合体形成及び自己組織化による組織体形成過程の観察を目的に研究を展開する。さらに集合過程を外部刺激に応じて制御する。今回、ホスト分子としてはシクロデキストリンとカリックスアレーンを挙げているが、これに限らず、相補性のある分子同士であれば、接着が可能と考えられる。このように分子認識により自己集合挙動・自己組織化挙動の本質を考え抜いた研究であり、様々な科学の領域を横断する社会的波及効果の高い研究内容である。

3. 研究の方法

ホスト-ゲスト相互作用を通じた物質界面での接着・脱着現象を超分子ヒドロゲルを用いて、マクロスケールで観察することを目的とする。その方法として、特定の形状に成型加工されたホストゲルとゲストゲルを水の表面にて振とうさせ、自己集合挙動を観察する。このような概念は特殊なマクロスケールの構造体構築やパターン形成に有効と考えられる。さらに接着制御を行うことによって、



	α -CD	β -CD	γ -CD
グルコースユニット	6	7	8
空孔直径 (nm)	0.47	0.60	0.75
空孔高さ (nm)	0.79	0.79	0.79

図1. Cyclodextrins (CDs)の化学構造

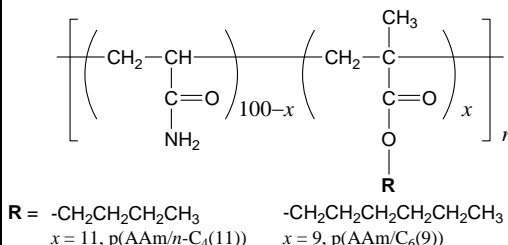


図2. 高分子の側鎖に修飾したアルキル基とCDの相互作用を検討。側鎖の種類とCDの種類に応じて特異的な選択性を観察。

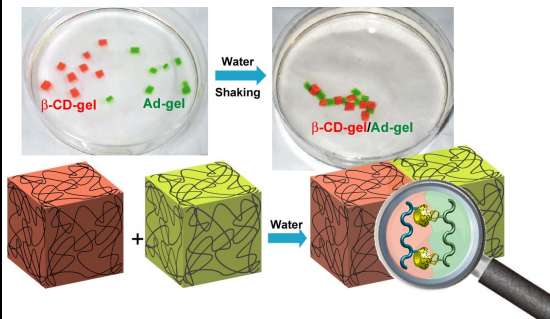


図3. 分子認識に基づいたゲルの接着。数 mm の立方体に成型し、水中で振とうしたところ、ゲルが交互に集合体を形成

ある特定のパターン形成が可能となる。ゲストポリマービーズとホストポリマービーズを用いるときには、ビーズの粒径に応じて様々なパターン形成が考えられる。平成 27 年度は、超分子ゲル小片の自己組織化において、二次元平面から三次元方向にも組織体構築を試みる。その代表例として、究極の“超分子”として、輪部品、軸部品、ストッパー部品からなる超分子ゲルを水中で混合するだけで、自己組織化によるロタキサン形成を試みる。

4. 研究成果

(1) 競争分子添加による自己集合体形成の制御

ゲル集合体の制御においては“分子認識”が重要なポイントであり、ホスト分子は CD に限られたものではない。我々はフェロセン (Fc) をゲスト分子に選択することで、酸化還元に応答した集積体形成の制御に成功した。酸化後には、Fc がカチオン性に変化しており、CD は認識できないのに対して、カチオン性ゲスト分子を包接するカリックスアレーン誘導体を阻害剤として加えることで有効に制御できる。カリックスアレーン誘導体

を添加したところ、自己集合体を解離させることが出来た。またアダマンタンカルボン酸塩を加えることで、CDを解離させることが出来た。このように集合体形成は疎水性相互作用だけでなく、イオン性相互作用も選択することが可能であった。

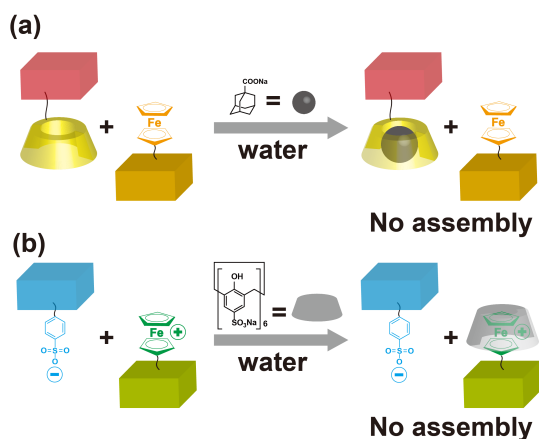


図4 . 競争分子添加による自己集合の制御。
(a) アダマンタンカルボン酸ナトリウム、
(b) カリックス[6]アレーンスルホン酸塩。

(2) ABC集合体の作製と自己集合制御によるパターン形成

Fc ゲストゲルは CD ゲルと選択的に接着する。一方で酸化された Fc⁺ゲルと CD ゲルは接着しない。この性質を生かして、ポリスチレンスルホン酸塩を骨格に有する SSNa ゲルを Fc⁺ゲルと混合し、イオン相互作用を通じた接着を試みた。3種のゲルを混合するとABC タイプの配列を持った自己集合体が形成された。

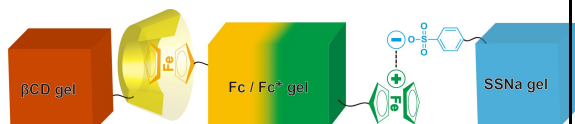


図5 . Fc ゲスト分子を用いた ABC 自己集合制御

(3) ゲストポリマービーズとホストポリマービーズを用いたパターン形成

ホストゲルとゲストゲルを球形に成型した場合、球形サイズに応じて、様々な集合体のパターンが形成されると考えた。両者の球形サイズが同じであれば、均一に分散したパターンを期待した。

ホストゲルまたはゲストゲルの機能性官能基の修飾率に応じて、形成される集積体の形状が異なることが明らかとなった。それぞれの修飾濃度が高いときには、線上の集積体が形成されたのに対して、修飾濃度が低いときには、円形の集積体が形成された。修飾濃度は球状ゲルどうしの接着力と関連しており、濃度が高いときには強く結合しており、低いときには、弱いと考えられる。この強度

が形状に影響したと考えられる。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 13 件)

- (1) Supramolecular Polymeric Materials via Cyclodextrin–Guest Interactions
Harada, A.; Takashima, Y.; Nakahata, M. *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47 (7), 2128–2140. (DOI: 10.1021/ar500109h)
- (2) pH- and Sugar-Responsive Gel Assemblies Based on Boronate-Catechol Interactions
Nakahata, M.; Mori, S.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *ACS Macro Lett.*, 2014, 3, 337-340. (DOI: 10.1021/mz500035w)
- (3) Supramolecular Adhesives to Hard Surfaces: Adhesion between Host Hydrogels and Guest Glass Substrates through Molecular Recognition
- (4) Takashima, Y.; Sahara, T.; Sekine, T.; Kakuta, T.; Nakahata, M.; Otsubo, M.; Kobayashi, Y.; Harada, A. *Macromol. Rapid Commun.*, 2014, 35(19), 1646-1652. (DOI: 10.1002/marc.201400324)
- (5) A Metal-Ion-Responsive Adhesive Material via Switching of Molecular Recognition Properties
Nakamura, T.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Nature Communications* 2014, 5, 4622. (DOI: 10.1038/ncomms5622)
- (6) Cyclodextrin-Based Molecular Machines
Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Top. Curr. Chem.*, 2014, 354, 71-110. (DOI:10.1007/128_2014_547) (ISBN (print): 978-3-319-08677-4)
- (7) 刺激に応じて形態の変化する超分子ゲルアクチュエータ 原田明・高島義徳・中畑雅樹・岩曾一恭・島中省伍 *精密工学会誌*, 2014, 80 (8), 722. <http://www.jspe.or.jp/wp/wp-content/uploads/publication/j80-08.pdf>
- (8) A Light-Controlled Release System Based on Molecular Recognition of Cyclodextrins
Lee, I. E. T.; Hashidzume, A.; Harada, A. *Macromol. Rapid Commun.* 2015, 36, 2055-2059. (DOI: 10.1002/marc.201500389)
- (9) Manual control of catalytic reactions: Reactions by an apoenzyme gel and a cofactor gel
Kobayashi, Y.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Scientific Reports*, 2015, 5, 16254 (DOI: 10.1038/srep16254)
- (10) Macroscopic Self-assembly Based on Complementary Interaction between Nucleobase Pairs
Nakahata, M.; Takashima, Y.; Hashidzume, A.; Harada, A. *Chem. Eur. J.* 2015, 21(7), 2770-2774. (DOI:

- 10.1002/chem.201404674)
- (11) Adhesion between Semihard Polymer Materials Containing Cyclodextrin and Adamantane Based on Host-Guest Interactions Kakuta, T.; Takashima, Y.; Sano, T.; Nakamura, T.; Kobayashi, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *Macromolecules* 2015, 48(3), 732-738. (DOI: 10.1021/ma502316d)
 - (12) Cyclodextrin-based Chemo- and pH-Responsive Polymer Systems for Pharmaceutical and Biomedical Applications Harada, A.; Hashidzume, A. *Chemoresponsive Materials: Stimulation by Chemical and Biological Signals* 2015, 7, 167-207. (DOI: 10.1039/9781782622420-00167)
 - (13) イオンの有無で分子認識に基づく接着を制御する機能性ゲルの開発 中村貴志・原田明 *工業材料* 2015, 63(6), 51-55. <http://pub.nikkan.co.jp/magazines/detail/00000546#index>
- [学会発表](計 29 件)
- (1) ICS17 [May 29th-31th, Saarland University, Saarbrücken, Germany] IL Akira Harada "Macroscopic self-assembly and self-healing through molecular recognition"
 - (2) ISMSC 2014 [June 7th - 11th, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Shangdai, China] Shoko Mori, Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akihito Hashidzume, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada "pH-and Sugar-Responsive Gel Assemblies Based on Boronate-Catechol Interactions"
 - (3) PN & G2014 (22nd Polymer Networks Group Meeting (PNG) and the 10th Gel Symposium) [Nov. 10th-14th, The University of Tokyo, Tokyo, Japan] PL2 Akira Harada "Macroscopic Self-Assembly and Self-Healing Through Molecular Recognition"
 - (4) IPC 2014 [Dec. 2nd - 5th EPOCAL TSUKUBA, Tsukuba, Japan] 3C01IL Akira Harada "Macroscopic self-assembly and self-healing through molecular recognition"
 - (5) 10th Handai Nanoscience and Nanotechnology International Symposium [Dec. 10th - 11th Congres Convention Center , Osaka, Japan] PB-38 Aki Goto, Yoshinori Takashima, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada "Adhesion of Polyacrylamide Gels in the Presence of Ruthenium Chloride"
 - (6) 2015 Int'l Adhesion & Coating Tech Conference [Mar. 18th - 20th Incheon Songdo Convensia, Incheon, Korea] B-3-1 Akira Harada "Macroscopic Self-assembly and Self-healing through Molecular Recognition"
 - (7) 8thACC/32thCDS [May 14th-16th Kumamoto Prefectural Community Center "PAREA", Kumamoto City, Japan] IL-01 Akira Harada "Macroscopic Self-Assembly and Self-Healing through Molecular Recognition "
 - (8) 8thACC/32thCDS [May 14th-16th Kumamoto Prefectural Community Center "PAREA", Kumamoto City, Japan] PA-29 Masaki Nakahata "Redox-Responsive Macroscopic Gel Assembly Based on Host-Guest and Ionic Interactions"
 - (9) 8thACC/32thCDS [May 14th-16th Kumamoto Prefectural Community Center "PAREA", Kumamoto City, Japan] PA-41 Shoko Mori "Self-healing Materials Cross-linked between Polyrotaxane and Polymer with Phenylboronic Acid"
 - (10) Gordon Research Conference "Artificial Molecular Switches & Motors" [June 7th-12th, Stonehill College ,Easton, MA] Invited lecture Akira Harada "Cyclodextrin-Based Supramolecular Switches"
 - (11) 10th ISMSC-2015 [June 28th - July 2nd, Palais des congrès, Strasbourg, France] PA-148 Kohei Koyanagi, Yoshinori Takashima, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada "Polymerization Mediated by RAFT Agents Bearing Cyclodextrin Moieties for Monomer Inclusion"
 - (12) 10th ISMSC-2015 [June 28th - July 2nd, Palais des congrès, Strasbourg, France] PB-25 Shoko Mori, Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada "Self-healing materials based on polyrotaxane using reversible bonds"
 - (13) 10th ISMSC-2015 [June 28th - July 2nd, Palais des congrès, Strasbourg, France] PB-30 Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada "Macroscopic Self-assembly Based on Complementary Interaction between Nucleobase Pairs"
 - (14) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 342 Akira Harada " Macroscopic self-assembly through molecular recognition"
 - (15) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 1335 Akira Harada " Stimuli-responsive polymer gels formed by host-guest interactions"
 - (16) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] ORGN 894 Tomoko Sekine, Yoshinori Takashima, Akira Harada " Adhesion between materials using host-guest interaction and covalent bond formation reaction"

- (17) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 560 Shoko Mori, Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Self-healing materials based on polyrotaxane-boronate interactions”
- (18) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 561 Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Functional supramolecular polymeric materials based on redox-responsive host-guest interaction”
- (19) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 636 Kohei Koyanagi, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Polymerization mediated by RAFT agents bearing cyclodextrin moieties”
- (20) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 1240 Tomoko Sekine, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Adhesion of gels and glass substrates using covalent bond formation reactions”
- (21) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 1242 Shoko Mori, Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ pH- and sugar-responsive gel assemblies based on boronate-catechol interactions”
- (22) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 1243 Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Adhesion between polymeric gels using various non-covalent interactions”
- (23) PACIFICHEM 2015 [Dec. 15th-20th, Hawaii Convention Center; etc., Hawaii, USA] MACR 1252 Takahiro Itami, Akihito Hashidzume, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada “ Self-assembly behavior of crosslinked poly(sodium acrylate) microparticles based on molecular recognition”
- (24) HeKKSaGOn Kyoto Winter School 2016 “From Materials to Life: Multidisciplinary Challenges” [Feb. 15th-26th, Kyoto University, Kyoto, Japan] Akira Harada “ Macroscopic self-assembly and self-healing through molecular recognition”
- (25) HeKKSaGOn Kyoto Winter School 2016 “From Materials to Life: Multidisciplinary Challenges” [Feb. 15th-26th, Kyoto University, Kyoto, Japan] Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Reversible Bonds Make Materials Flexible, Tough, and Self-healable”
- (26) 日本化学会第 96 春季年会 [2016 年 3 月 24 日(木)-27 日(日), 同志社大学京田辺キ

ャンパス, 京都府京田辺市] 3PA-202 Takuma Adachi, Tomoki Odaka, Yoshinori Takashima, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada “ Purification of Chiral Compound Using Monoclonal Antibodies for a Binaphthol Derivative”

- (27) 日本化学会第 96 春季年会 [2016 年 3 月 24 日(木)-27 日(日), 同志社大学京田辺キ
ャンパス, 京都府京田辺市] 2B6-12 Isaac Lee, Akihito Hashidzume, Akira Harada “ A Light-Controlled Release System Based on Molecular Recognition of Cyclodextrins”
- (28) 日本化学会第 96 春季年会 [2016 年 3 月 24 日(木)-27 日(日), 同志社大学京田辺キ
ャンパス, 京都府京田辺市] 2PA-093 Kohei Koyanagi, Yoshinori Takashima, Hiroyasu Yamaguchi, Akira Harada “ Preparation of polyrotaxane-containing polymeric materials aiming for improvement in mechanical property”
- (29) 日本化学会第 96 春季年会 [2016 年 3 月 24 日(木)-27 日(日), 同志社大学京田辺キ
ャンパス, 京都府京田辺市] 1B8-03 Masaki Nakahata, Yoshinori Takashima, Akira Harada “ Flexible, tough, and self-healable polymeric materials using molecular recognition”

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/harada/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 明 (HARADA AKIRA)
大阪大学・理学研究科・特任教授
研究者番号: 80127282

(2) 連携研究者

高島 義徳 (TAKASHIMA YOSHINORI)
大阪大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号: 40379277