

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2008～2013

課題番号：20111010

研究課題名(和文)動的空間を有する人工・半人工ナノ組織体の設計

研究課題名(英文)Design of artificial and half-artificial nano structure bearing dynamic cavity

研究代表者

相田 卓三(Aida, Takuzo)

東京大学・大学院工学系研究科・教授

研究者番号：00167769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 80,300,000円、(間接経費) 24,090,000円

研究成果の概要(和文)：「部分の単純な総和にとどまらない性質が、全体として表れること」を分子レベルで探求していく「創発化学」という領域において申請者は、自身の研究過程において偶然見いだされた生体高分子の一次元集合化という現象を足がかりに新しい創発システムを構築することを目的として研究を行った。その結果、人工的に改変した筒状タンパク質によるドラッグデリバリーシステムの開発、世界初の強誘電性カラムナー液晶の開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：An unexpected material property which could not be explained simply by the sum of the properties of a part. In the field of emergent chemistry, people try to find and explore this phenomenon in molecular level in order to develop novel functional materials. Based on our recent finding of emergent one-dimensional assembly of biomacromolecules, we have developed a novel drug delivery system utilizing artificially modified protein assemblies and the first ferroelectric columnar liquid crystal.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・高分子化学

キーワード：創発化学 シャペロニン 自己組織化 刺激応答性 強誘電性液晶 カラムナー液晶

### 1. 研究開始当初の背景

生体内では「生体分子機械」と呼ばれる様々な刺激応答性ナノ構造体が活躍している。それらは、ATPなどの「化学的刺激」に応答して回転、並進、開閉運動といった機械的な動きを発生し、物質輸送などの様々な機能発現を担っている。「生体分子機械」はタンパク質をサブユニットとする複雑な集合体であるが、構造生命化学の進歩とともに、そのような機械的な動きの実現にはサブユニット内/サブユニット間の近距離/長距離の精緻な相互作用が重要な役割を演じていることが明らかにされつつある。申請者は「生体分子機械に、生体がやらないことをさせてみたい」と考え、2001年に分子シャペロンとよばれるタンパク質の筒状集合体に着目した研究を開始した。シャペロンは、ATPとの結合形成/ADPへの加水分解に連動して開閉運動する筒状タンパク質集合体である。この興味深い構造体を用い、申請者はこれまでに(1)ATPに応答して起こるシャペロンの機械的な運動を利用した半導体ナノ粒子の取り込みと排出(*Nature* 2003)、(2)光/ATPの多重刺激を論理演算して変性タンパクをリフォールディングさせるアゾベンゼン修飾シャペロンの開発(*JACS* 2006)などを達成している。

### 2. 研究の目的

本研究は、当研究グループでこれまで培ってきた超分子化学のノウハウを、生体分子である「シャペロン」というタンパク質複合体に取り入れることで、生体分子を超える機能を創発的に発現する半人工のナノ組織体を構築する事を目的とする。また他にも液晶材料に創発的な設計指針を取り入れることで新しい材料の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

本研究では、シャペロンの集合化およびその刺激応答性獲得に向けた検討を行い、新しいドラッグデリバリーシステムへの展開を目指した。また、新たなデザインコンセプトによる強誘電性のカラムナー液晶の開発に挑戦した。

### 4. 研究成果

#### (1) 生体内薬物輸送を実現するナノチューブ型分子ロボットの開発

これまでの研究過程においてシャペロン改変体が一次元に集合し、ナノチューブを与えることを見いだした(*JACS*, 2009)。(図1(a))このナノチューブはEDTAを作用させる、もしくはATPを加えることによりモノマーへと解離することも見出した。そこで、このシャペロンからなる一次元集合体(以下ナノチューブ)を薬物輸送システムに利用できないかと考えた。このように大きな構造体はEPR効果によりがん組織に選択的に取り込まれやすいこと、またATPという細胞内(1-10

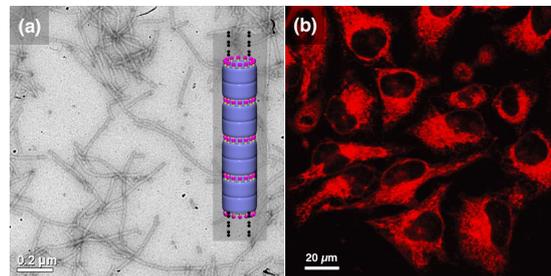


図1 (a) シャペロンの1次元集合化 (b) シャペロンナノチューブによる蛍光分子のHeLa細胞への取り込み

mM)・細胞外(5 μM)の濃度差が顕著な物質をトリガーに集合体が分解し、薬剤を放出できるならば、より効率的に薬剤をがん細胞などに輸送できると考えたからである。

当研究グループはまず、このナノチューブが分解するには50 μM以上のATPが必要であること、またATPの濃度に対してシグモイド的にナノチューブの分解が誘起されることを見出した。シャペロンはATPをエネルギー源として自身の機械的開閉運動を引き起こす性質が知られている。シャペロンは14の同一のサブユニットが組み合わせられた複合体であり、それぞれのサブユニットがATPを分解し機械的運動を誘起できる。しかしながら、ナノチューブ構造を分解するには一つのサブユニットの運動ではエネルギーが十分でなく、複数のサブユニットが同期的にATPに応答する必要があるため、シグモイド的な応答の実現に繋がった。個々のユニットでは実現できないこのような性質はまさに創発的な機能であり、薬剤を細胞内選択的に放出させるという機能の実現に繋がっている。さらに当研究グループはこのシャペロンの外側にポロン酸誘導体を導入することで、出来上がったナノチューブが細胞内に取り込まれることも確認した。

薬剤輸送に応用するためには、薬剤をどのようにナノチューブ内に取り込むかも重要である。大きな空孔を有するシャペロンであるが、変性タンパク以外の取り込みはほとんど報告されていない。そこで、薬剤を取り込ませるために、変性タンパクと小分子(薬剤)のハイブリッドを作成した。シャペロン内に強く取り込まれることが知られている不可逆に変性したラクトアルブミンに対し、エステル結合を有するリンカーで蛍光分子共有結合させることで、シャペロン内に蛍光分子を取り込ませることに成功した。ポロン酸誘導体により細胞内に取り込まれたナノチューブは、細胞内のATPにより分解しバラバラになり、そうすることで細胞内に存在するエステル分解酵素が作用し蛍光分子が細胞内に放出されるのを確認できた(図1(b))。当然、細胞外マトリックス(低いATP濃度)においては蛍光分子の存在は観測されていない。つまり、ATPの濃度を診断して薬剤を細胞内に選択的に放出するナノロボットの開発に成功したと言える。またこの開発したナ

ノロボットの有用性を調べるためにマウスに投与したところ、肝臓細胞に次いでがん細胞に多く取り込まれることが明らかとなった。ほとんどの異物が肝臓にて濾過される事実を考慮すると、今回の結果はドラッグデリバリーシステムとして非常に有望である。

## (2) 世界初の強誘電性カラムナー液晶の開発

強誘電性カラムナー液晶は、直径数 nm のカラム 1 本 1 本がメモリーになる、超高密度メモリーへの応用の可能性を秘めた材料である。液晶材料であるがゆえに溶液プロセスでのデバイス作成が可能となり、製造コストを抑えられることも期待されている。そのような期待の中、過去 30 年以上に渡り誰も実現できなかったのは、液晶の動的な性質と強誘電性実現に要求される性質が相容れないものであったからである。材料が強誘電性であるためには電場無印加時にも分極を保持できなければならない。そのためには分極の起源となる分子の配向は固定（保持）されなければならない。一方で液晶という動的な相において、分子は分極を打ち消しあうように再配向してしまう。過去の研究では様々な分子が開発され調べられてきたが、そのほとんどが、1つの分子がカラム状に積み重なることでカラムナー相を発現するよう設計されてきていた。当研究グループは、分子単体の改良では強誘電性の実現は難しいと考え、超分子カラム構造を実現し、構成分子が創発的に働くことで強誘電性の実現を目指した。

新たに開発した分子は扇状のコアからなり、扇が同心円上に集まることで超分子ディスクを形成し、さらにそれが積み重なることで超分子カラムを形成することが明らかとなった(図2)。扇の頂点に極性官能基であるシアノ基を導入し、その周りに水素結合性モチーフであるアミド基を導入した。このアミド基が水素結合ネットワークをカラム軸に沿って形成することで、アミド基より内側は固く、外側は柔らかいというカラム内相分離の実現に成功した。外側が柔らかいため液晶性は損なわれず、一方で中央のシアノ基は運動性が制限され、熱的運動による配向の乱れを防ぎ、強誘電性の実現に至った。この結果は、分子の傾きや分子間水素結合など、様々な相互作用を利用することで初めて実現できたものである。分子単体では決して実現出来なかった性質を、分子間の相互作用を巧みに組み込むことで実現した本系は、まさに創

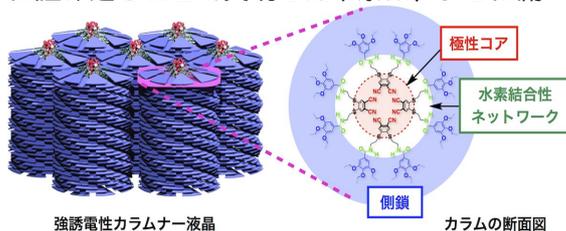


図 2. 強誘電性カラムナー液晶の模式図と断面図

発的な分子デザインであると言える。

## 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 8 件)

すべて査読有り

- [1] T. Sendai, S. Biswas, and T. Aida, “Photoreconfigurable Supramolecular Nanotube”, *J. Am. Chem. Soc.*, 135, 11509-11509 (2013). DOI: 10.1021/ja4060146
- [2] S. Biswas, K. Kinbara, T. Niwa, H. Taguchi, N. Ishii, S. Watanabe, K. Miyata, K. Kataoka and T. Aida, “Biomolecular Robotics for Chemomechanically Driven Guest Delivery Fuelled by Intracellular ATP”, *Nature Chemistry*, 5, 613-620 (2013). DOI: 10.1038/NCHEM.1681
- [3] F. Araoka, S. Masuko, A. Kogure, D. Miyajima, T. Aida and H. Takezoe, “High-Optical-Quality Ferroelectric Film Wet-Processed from a Ferroelectric Columnar Liquid Crystal as Observed with Nonlinear-Optical Microscopy”, *Advanced Materials*, 25, 4014-4017 (2013). DOI: 10.1002/adma.201301380
- [4] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, J. Kim, K. Kato, M. Takata, and T. Aida, “Ferroelectric Columnar Liquid Crystal Featuring Confined Polar Groups Within Core-Shell Architecture”, *Science*, 336, 209-213 (2012). DOI: 10.1126/science.1217954
- [5] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, J. Kim, K. Kato, M. Takata, and T. Aida, “Electric-Field-Responsive Handle for Large-Area Orientation of Discotic Liquid-Crystalline Molecules in Millimeter-Thick Films”, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 50, 7865-7869 (2011). DOI: 10.1002/anie.201102472

- [6] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, J. Kim, K. Kato, M. Takata, and T. Aida, "Columnar Liquid Crystal with a Spontaneous Polarization along the Columnar Axis", J. Am. Chem. Soc., 132, 8530-8531(2010). DOI: 10.1021/ja101866e
- [7] S. Biswas, K. Kinbara, N. Oya, N. Ishii, H. Taguchi, and T. Aida, "A Tubular Biocontainer: Metal Ion-Induced 1D Assembly of a Molecularly Engineered Chaperonin", J. Am. Chem. Soc., 131, 7556-7557(2009). DOI: 10.1021/ja902696q
- [8] D. Miyajima, K. Tashiro, F. Araoka, H. Takezoe, J. Kim, K. Kato, M. Takata, and T. Aida, "Liquid Crystalline Corannulene Responsive to Electric Field", J. Am. Chem. Soc., 131, 44-45(2009). DOI: 10.1021/ja808396b

[学会発表](計 39 件)

- [1] T. Aida, "Structural Control from Molecular Up to Macroscopic Size Regimes for Developing Functional Soft Materials", 3rd International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sorrento, Italy, 2013.3.7.
- [2] T. Aida, "Advanced Molecular Design for New Soft Functional Materials", Sixth International Conference on Advanced Materials and Nanotechnology, Auckland, New Zealand, 2013.2.14.
- [3] T. Sendai, S. Biswas, and T. Aida, "Supramolecular Polymerization Mediated by Light", The 9th SPSJ International Polymer Conference, 神戸国際会議場, 兵庫, 2012.12.12.
- [4] T. Aida, "Advanced Molecular Design of Functional Materials", Polydays 2012: Polymers and Light, Berlin, Germany, 2012.10.2.

- [5] 宮島 大吾, 相田 卓三, 荒岡 史人, 竹添 秀男, "強誘電性カラムナー液晶 -分子デザインと基礎物性-", 日本液晶学会討論会, 千葉大学, 千葉, 2012.9.5.
- [6] 千代 敏弘, Biswas Shuvendu, 相田 卓三, "光制御可能な超分子重合反応の開拓", 第61回高分子学会年次大会, パシフィコ横浜, 神奈川, 2012.5.30.
- [7] T. Aida, "Advanced Molecular Design for Functional Materials", NANAX5, Maraga, Spain, 2012.5.7.
- [8] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, and T. Aida, "Universal Design Strategy for Alignable Liquid Crystalline Organic Semiconductors", MRS Spring Meeting 2012, San Francisco, USA, 2012.4.3.
- [9] 千代 敏弘, Biswas Shuvendu, 相田 卓三, "分子シャペロンの重合反応の光制御", 日本化学会第92春季年会, 慶應義塾大学, 神奈川, 2012.3.25.
- [10] T. Aida, "Advanced Functional Materials via Controlled Molecular Assembly", Controlled Self-assembly and Fictionalization Forum, Xiamen, China, 2012.1.14.
- [11] T. Aida, "Functional Materials via Controlled Molecular Assembly", Second IAC meeting and research symposium, Hong Kong, China, 2011.11.28.
- [12] Biswas Shuvendu, 金原 数, 石井 則行, 田口 英樹, 相田 卓三, "シャペロンバイオナノチューブ(1): 化学修飾した分子シャペロンの一次元組織化とDDSへの応用に向けた刺激応答性", 第60回高分子討論会, 岡山大学, 岡山, 2011.9.29.
- [13] 千代 敏弘, Biswas Shuvendu, 田口 英樹, 相田 卓三, "シャペロンバイオナノチューブ(2) - 化学修飾した分子シャペロンをモノマーユニットとした光制御型超分子重

- 合”，第60回高分子討論会，岡山大学，岡山，2011.9.29.
- [14] T. Aida, “Tailoring Functional Soft Materials through Advanced Molecular Design”, Challenges in Organic Materials & Supramolecular Chemistry (ISACS6), Beijing, China, 2011.9.3.
- [15] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, and T. Aida, “Columnar Ferroelectric Liquid Crystals with Paraelectric Pendants”, 13th International Conference on Ferroelectric Liquid Crystals, Niagara Falls, Canada, 2011.8.30.
- [16] T. Aida, “Tailoring Functional Soft Materials through Advanced Molecular Design”, The 17th European Symposium on Organic Chemistry, Crete, Greece, 2011.7.14.
- [17] T. Sendai, et al., “Light-driven Nanotubular Assembly of Molecular Chaperons and Its Applications”, Gordon Research Conference Supramolecules & Assemblies, Chemistry of Properties and Organization at Multiple Scales, Lucca, Italy, 2011.6.22.
- [18] S. Biswas, et al., “A Nanotubular Molecular Machine by Designed Supramolecular Assembly of Chaperonin Protein GroEL”, Gordon Research Conference Supramolecules & Assemblies, Chemistry of Properties and Organization at Multiple Scales, Lucca, Italy, 2011.6.20.
- [19] T. Aida, “Molecular Design of Macroscopic Phenomena”, Gordon Research Conference Supramolecules & Assemblies, Chemistry of Properties and Organization at Multiple Scales, Lucca, Italy, 2011.6.20.
- [20] Biswas Shuvendu, 金原 数, 石井 則行, 田口 英樹, 宮田 完二郎, 片岡 一則, 相田 卓三, “分子シャペロンバイオナノチューブ(1):化学修飾したGroELの一次元組織化とDDSへの応用に向けた刺激応答性”, 日本化学会第91春季年会, 神奈川大学, 神奈川, 2011.3.27.
- [21] 千代 敏弘, Biswas Shuvendu, 田口 英樹, 相田 卓三, “分子シャペロンバイオナノチューブ(2):外部刺激によるGroEL 変異体一次元集積の制御”, 日本化学会第91春季年会, 神奈川大学, 神奈川, 2011.3.27.
- [22] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe, and T. Aida, “Universal Design Strategy for Uniformly Alignable Discotic Columnar Liquid Crystals”, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 2010.12.17.
- [23] S. Biswas, K. Kinbara, N. Ishii, H. Taguchi, and T. Aida, “Stimuli-responsive Bionanotubes by Supramolecular Polymerization of Chemically Modified Chaperonin-based Biomolecular Machineries”, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, USA, 2010.12.17.
- [24] T. Aida, “Tailoring Functional Organic Materials by Advanced Molecular Design and Programmed Assembly”, 2010 Novartis Lecture in Organic Chemistry at the University of Illinois, Illinois, USA, 2010.10.7.
- [25] S. Biswas, et al., “Bionanotubular Machines from Molecular Chaperones: A New Paradigm for ATP-Responsive Protein Delivery”, Trilateral Symposium on Nanobio Integration, Berlin, Germany, 2010.10.2.
- [26] ビスワス シュヴェンドウ, 金原 数, 石井 則行, 田口 英樹, 相田 卓三, “化学

修飾した分子シャペロンの組織化による刺激  
応答性チューブ状バイオコンテナの合成”,  
第59回高分子討論会, 北海道大学, 北海道,  
2010.9.15.

[27] 宮島 大吾, 相田 卓三, 荒岡 史人, 竹  
添 秀男, “強誘電性カラムナー液晶の開  
発”, 日本液晶学会討論会, 九州大学, 福岡,  
2010.9.7.

[28] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe,  
and T. Aida, “A New Approach for the  
Alignment of the Discotic Columnar Liquid  
Crystals with the Combination of the Amide  
and Electric Field”, The 23<sup>rd</sup>  
International Liquid Crystalline  
Conference 2010, Kraków, Poland,  
2010.7.16.

[29] T. Aida, “Programmed Molecular  
Assembly for Tailored Functional  
Materials”, 12th International  
Conference on Modern Materials and  
Technologies, Tuscany, Italy, 2010.6.14.

[30] 宮島 大吾, 荒岡 史人, 竹添 秀男, 相  
田 卓三, “電場応答性を有するディスコテ  
ィックカラムナー液晶の開発”, 日本化学会  
第90春季年会, 近畿大学, 大阪, 2010.3.27.

[31] T. Aida, “Functional Soft Materials  
by Programmed Self-Assembly”, The  
Stephanie Kwolek Lecture in Materials  
Chemistry at Carnegie Mellon University,  
Pittsburg, USA, 2009.11.5.

[32] T. Aida, “Programmed Molecular  
Assembly for Tailored Functional  
Materials”, Aquitaine Conference on  
Polymers, Arcachon, France, 2009.10.14.

[33] T. Aida, “Programmed Molecular  
Assembly for Tailored Functional  
Materials”, The Second Asian Symposium on  
Advanced Materials, Shanghai, China,  
2009.10.12.

[34] T. Aida, “Molecular Programming of  
Complex Nanostructures for Advanced  
Functions”, First International Meeting  
on Organic Materials for a Better Future,  
Brindisi, Italy, 2009.9.13.

[35] D. Miyajima, F. Araoka, H. Takezoe,  
and T. Aida, “Synthesis of New Bowlic  
Liquid Crystals Responsive to Electric  
Field”, The 12th International Conference  
on Ferroelectric Liquid Crystals, Zaragoza,  
Spain, 2009.9.3.

[36] T. Aida, “Molecular Design for  
Advanced Functions”, 40th CUSO Summer  
School in Organic Chemistry, villas,  
Switzerland, 2009.8.27.

[37] T. Aida, “Molecular Programming for  
Advanced Polymeric and Supramolecular  
Materials”, American Chemical Society  
Spring 2009 National Meeting, Salt Lake  
City, USA, 2009.3.24.

[38] T. Aida, “Programmed Assembly toward  
Photoconductive and Photovoltaic  
Nanomaterials”, Swiss Chemical Society  
Spring Meeting 2009, Neuchâtel,  
Switzerland, 2009.2.11.

[39] D. Miyajima, K. Tashiro, and T. Aida,  
“Molecular Design of  $\pi$ -Conjugated  
Molecules for Material Science”, The 8th  
International Symposium on Functional  
 $\pi$ -Electron Systems, Graz, Austria,  
2008.7.22.

【その他】  
[http://macro.chem.t.u-tokyo.ac.jp/AIDA\\_LABORATORY/TOP.html](http://macro.chem.t.u-tokyo.ac.jp/AIDA_LABORATORY/TOP.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

相田 卓三 (Takuzo Aida)  
東京大学・大学院工学系研究科・教授  
研究者番号: 00167769