

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月13日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2011～2012

課題番号：23681022

研究課題名（和文）化学反応を駆使した自己組織化材料のナノバイオ工学

研究課題名（英文）Nano-bio-engineering of self-assembled materials driven by chemical reaction

研究代表者

池田 将（IKEDA MASATO）

岐阜大学・工学部・准教授

研究者番号：20432867

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、「リアルなバイオ環境にある刺激」あるいは「バイオ環境で使えるマイルドな刺激」に応答する自己組織化ナノ材料の開発である。この目的のため、申請者は自己組織化ナノ構造体に化学反応の特異性を組み込むことに着眼した。本研究では、バイオマーカーとなる生体分子に応答する超分子ヒドロゲルの開発や昇温によって固まる超分子ヒドロゲル化剤の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：This research aim is to develop self-assembled nanomaterials capable of sensing and responding various stimuli in biological environment and/or mild stimuli applicable to biological conditions. To this end, we focused on introducing selectivity of chemical reactions into the self-assembled nanomaterials. On the basis of the molecular design, we have successfully developed supramolecular hydrogels capable of responding biomolecules as biomarker and supramolecular hydrogelators exhibiting unique heat-set hydrogel formation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2012年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
年度			
総計	9,300,000	2,790,000	12,090,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学・ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：自己組織化、ナノバイオ、化学反応

### 1. 研究開始当初の背景

本研究では、独自に設計・合成した小さな分子からボトムアップ的かつ自発的に自己集合したナノ構造体を作り出し、革新的なバイオ材料の創製に繋げることを目的とした。これまでに国内外の化学者によって様々な自己組織化ナノ構造体が構築されているが、多様な物質のスープ状態であるバイオ環境でその構造を維持し、選択的に刺激に応答す

る機能を有する材料に関しては未だ十分な検討がなされていない。例えば、アメリカのグループ(Northwestern の Stupp, NIH の Schneider, MIT の Zhang ら)を中心に、自己組織化ナノファイバーネットワークからなるヒドロゲルを細胞培養材料として利用する検討が進められているが、望みの刺激に応答し機能する材料の開発は十分に進んでいない。しかし、自己組織化分子材料の強みで

ある「物質の機能発現の最小単位である原子・分子レベルで柔軟に刺激応答機能を設計・付与できる」特徴を最大限に活用すれば、バイオ医療材料の開発に柔軟に応用できると期待される。例えば、バイオ環境下で望みの刺激に応答する材料開発が達成できれば、「病態に合わせた患部選択的な薬物放出が可能なインテリジェント材料」や「細胞移植手術に利用可能な細胞分化・操作用ソフトマトリックス」の開発など次世代型ナノバイオ医療材料としての利用が期待される。今後、日本が世界をリードしてきた自己組織化材料を、海外に遅れをとらずバイオ医療材料分野で実用化するためには、リアルなバイオ環境下で望みの刺激に分子レベルで明確かつ選択的に応答し機能する自己組織化ナノ構造体の構築が不可欠である。

申請者等は、これまでに、血清タンパク質や化合物が混在した培地溶液中において、前立腺がんが分泌する酵素のみに選択的に応答した薬物放出を実現する超分子ゲルカプセルの創製に成功した。この成果は、低分子のみから構成された自己組織化材料が、リアルなバイオ環境で構造を維持し、機能できて初めて達成されるものである。このような自己組織化材料をさらに高機能化し、「リアルなバイオ環境にある刺激」あるいは「バイオ環境で使えるマイルドな刺激」に応答するナノ材料を創製するには、従来の熱力学的コントロールのみにより刺激応答性を実現する設計原理からパラダイムシフトする必要があると考えた。そこで、今回新たに考案したのが、「化学反応性部位を自己組織化分子に組み込むという新しい設計指針」である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、「リアルなバイオな環境にある刺激」あるいは「バイオ環境で使えるマイルドな刺激」に応答する自己組織化ナノ材料の開発である。具体的には、バイオマーカーとなる生体分子に応答する超分子ヒドロゲルの開発、および、昇温によって固まる超分子ゲル化剤の開発を目指した。

## 3. 研究の方法

### (1) 開裂反応を利用したシステム自己集合解離システム

開裂反応により脱離する置換基を自己組織化分子に導入し、バイオ環境下に存在する酸化あるいは還元刺激で自己組織化ナノ構造体が崩壊することを利用した「生体内の特定部位で物質を放出するナノ構造体の創製」に取り組んだ。

### (2) 開裂反応を利用した自己集合システム

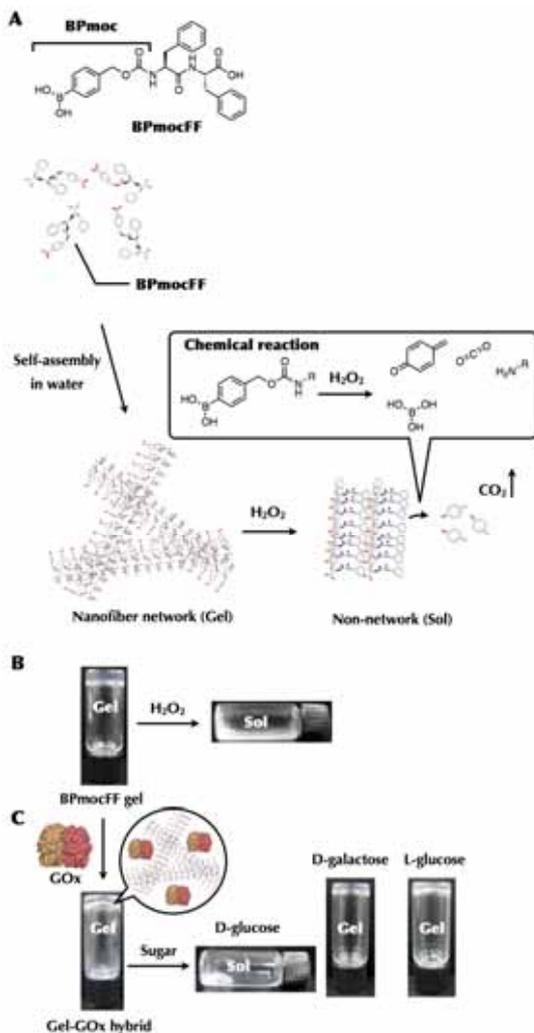
加熱で非自己組織性の分子の開裂反応が誘起され、自己組織性の分子になることを利用した「加熱によって水を固める材料の開発」に取り組んだ。

## 4. 研究成果

### (1) 開裂反応を利用したシステム自己集合解離システム

開裂反応により自己組織性を失う自己組織性分子を、半合理的分子構造のスクリーニングから見出した。今回新たに開発した自己組織性分子(BPmoc-FF)は、ナノファイバーネットワークからなる超分子ヒドロゲルを形成し、過酸化水素に応答して選択的に化学反応し、崩壊することを明らかにした。過酸化水素は炎症部位などで濃度上昇することが知られているバイオマーカーである。

さらに超分子ヒドロゲルに酵素(オキシダーゼ)をハイブリッド(内包)させたところ、グルコース、コリン、尿酸、サルコシンといった様々なバイオマーカーに応答して崩壊するヒドロゲル材料となることを明らかにした。このような多様なバイオマーカー生体分子に応答する自己組織化ナノ材料の開発はこれまでに例がなく、薬物放出マトリックスとして非常に有用であると期待される。実際に、インスリンを超分子ヒドロゲル/酵素ハイブリッド材料中に担持させたところ、グルコースの濃度に応じたインスリン放出が観測された。本研究によって新たに創製した自己組織化ナノ構造体を基盤とした超分子ヒドロゲル/酵素ハイブリッドは、病気の状態や進行度を示すバイオマーカーの存在を感知し、薬物を放出するインテリジェントな薬物放出システムに繋がるバイオ医療材料として有用であると期待できる。

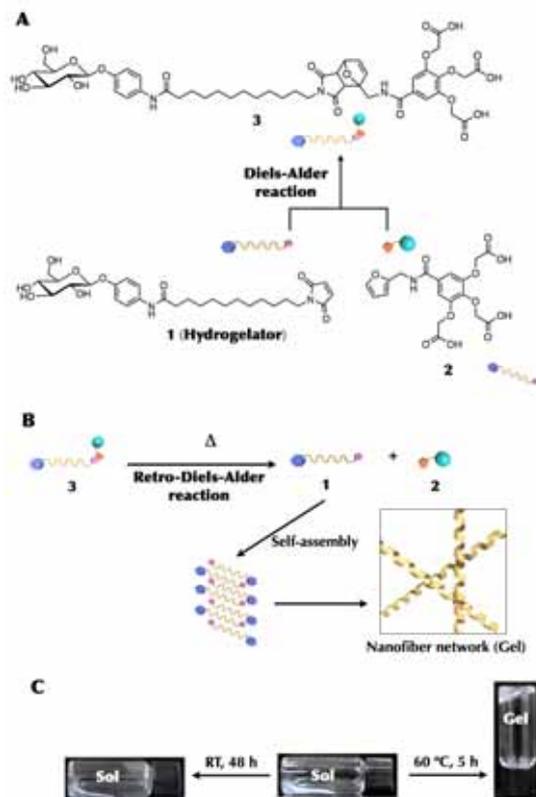


## (2) 開裂反応を利用した自己集合システム

開裂反応により自己組織性となる分子の開発を進めた。具体的には、Diels-Alder 反応によって、糖脂質 (1) と水溶性デンドロン (2) を連結した双頭型両親媒性分子 (3) を合成した。この分子は室温では水中でナノシート構造を形成した。さらに、温度を上昇させると、設計どおり糖脂質 1 と水溶性デンドロン 3 に開裂することを HPLC による分析等から明らかにした。また、昇温により生成した糖脂質は自己集合によってヘリカルファイバーネットワークを形成し、ヒドロゲルになることを明らかにした。さらに、原子間力顕微鏡および透過型電子線顕微鏡、小角 X 線散乱実験から明確にそのナノ構造の変換を捉えることにも成功した。

通常の水ゲルは温度を低下させることによって得られる。本研究のように、温度を上昇させることで水ゲルになる材料は珍しく、薬物放出マトリックスや細胞培養機材等のバイオ医療材料として新たな応用が期待できる。リアルなバイオ環境にある刺

激、すなわち体温程度の温度上昇に対応する分子システムとするにはさらなる改良が必要であるが、Diels-Alder 反応のペアを検討すること等で実現できると考えている。



以上の本研究で得られた成果は、本研究課題で取り組んだ「化学反応部位を自己組織性分子に組み込むという分子設計指針」がこれまでに実現不可能であった刺激応答性を示すナノバイオ材料の開発に有効であるということを示唆している。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計6件)

1. Supramolecular hydrogels based on bola-amphiphilic glycolipids showing color change in response to glycosidases, Rika Ochi, Kazuya Kurotani, Masato Ikeda, Shigeki Kiyonaka, Itaru Hamachi, *Chem. Commun.*, 査読有 **49**, 2115–2117 (2013). DOI: 10.1039/c2cc37908b
2. Bioinspired supramolecular materials, Masato Ikeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有 **86** (1), 10–24 (2013). DOI: 10.1246/bcsj.20120254
3. Heat-induced morphological transformation of supramolecular nanostructures by retro-diels-alder

- reaction, Masato Ikeda, Rika Ochi, Yu-shi Kurita, Darrin J. Pochan, Itaru Hamachi, *Chem. -Eur. J.*, 査読有 **18** (41), 13091-13096 (2012). DOI: DOI: 10.1002/chem.201201670
4. A supramolecular hydrogel containing boronic acid-appended receptor for fluorocolorimetric sensing of polyols with a paper platform, Masato Ikeda, Keisuke Fukuda, Tatsuya Tanida, Tatsuyuki Yoshii and Itaru Hamachi, *Chem. Commun.*, 査読有 **48** (21), 2716-2718 (2012). DOI: 10.1039/c2cc17503g
  5. Meter-long and robust supramolecular strands encapsulated in hydrogel jackets, Daisuke Kiriya, Masato Ikeda, Hiroaki Onoe, Masahiro Takinoue, Harunobu Komatsu, Yuto Shimoyama, Itaru Hamachi, and Shoji Takeuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有 **51** (7), 1553-1557 (2012). DOI: 10.1002/anie.201104043
  6. Rational molecular design of stimulus-responsive supramolecular hydrogel based on dipeptides, Masato Ikeda, Tatsuya Tanida, Tatsuyuki Yoshii, Itaru Hamachi, *Adv. Mater.*, 査読有 **23** (25), 2819-2822 (2011). DOI: 10.1002/adma.201004658

〔学会発表〕(計8件)

1. 池田 将、Biofunction of chemically reactive supramolecular materials、日本化学会第 93 春季年会、2013/3/22-25、立命館大学びわこ・くさつキャンパス
2. 黒谷 和哉、谷田 達也、池田 将、浜地 格、バイオ応用を目指した超分子ヒドロゲル(2):混合ゲルによる論理応答能の発現、日本化学会第 93 春季年会、2013/3/22-25、立命館大学びわこ・くさつキャンパス
3. 吉井 達之、池田 将、浜地 格、バイオ応用を目指した超分子ヒドロゲル(1):二光子応答能の付与、日本化学会第 93 春季年会、2013/3/22-25、立命館大学びわこ・くさつキャンパス
4. 池田 将、谷田達也、浜地 格、生体分子に反応する超分子ヒドロゲル酵素ハイブリッド、第 61 回高分子討論会、2012/9/19-21、名古屋工業大学
5. 越智 里香、池田 将、浜地 格、糖関連酵素アッセイを指向した糖型超分子ヒドロゲルの構築、第 61 回高分子討論会、2012/9/19-21、名古屋工業大学
6. 池田 将、バイオインスパイアード超分

- 子材料(進歩賞受賞講演) 日本化学会第 92 春季年会、2012/3/25、慶應義塾大学
7. 池田 将、谷田 達也、浜地 格、バイオ機能創出を目指した超分子材料(2):バイオマーカー応答性超分子ヒドロゲルの創製、日本化学会第 92 春季年会、2012/3/26、慶應義塾大学
  8. 越智 里香、西田 聖、栗田 祐志、池田 将、浜地 格、バイオ機能創出を目指した超分子材料(1):昇温駆動型超分子ヒドロゲルの構築、日本化学会第 92 春季年会、2012/3/26、慶應義塾大学

〔図書〕(計2件)

1. 浜地 格、池田 将、"セミアウットバイオ素子としての超分子ヒドロゲル", 未来材料 3 月号, 54-60, NTS 出版, (2013).
2. 池田 将、"バイオインスパイアードマテリアルの最前線 細胞内ナノ・マイクロ構造体を模倣した超分子材料", 化学と工業 2 月号, 117-119, 日本化学会, (2013).

〔その他〕

ホームページ等

[http://www1.gifu-u.ac.jp/~mb\\_chem1/staff.html#2](http://www1.gifu-u.ac.jp/~mb_chem1/staff.html#2)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 将 (IKEDA MASATO)

岐阜大学・工学部・准教授

研究者番号: 20432867