

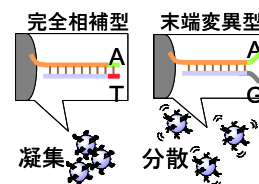
【領域番号】 2005

【領域略称名】 ソフト界面

【領域代表者(所属)】 前田瑞夫 ((独) 理化学研究所・前田バイオ工学研究室・主任研究員)

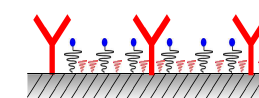
タンパク質・核酸・多糖類などの生体高分子、液晶や両親媒性分子、コロイドなど、大きな内部自由度を特徴とする有機物質を総称してソフトマターという。外部からの刺激により構造や性質が大きく変化する、いわゆるソフトな特性がその大きな特徴である。このようなソフトマターが形成する動的な界面をソフトインターフェースと定義する。ソフトインターフェースは、生物機能の多様性を支える源になっているばかりではなく、未来医療を支えるバイオマテリアル・バイオデバイスの性能を支配する重要な因子として位置づけられる。しかし、その分子レベルの研究は緒に就いたばかりである。ソフトな界面では、従来の知識では理解できない現象もしばしば見られる。

たとえばソフト界面での分子認識において、以下のような異常現象が見出されている。DNA 固定化ナノ粒子を研究していた領域代表者の前田瑞夫(理化学研究所)らは、二重鎖 DNA を表層に密生させた金ナノ粒子のコロイド安定性が、DNA 自由末端側の塩基対構造に明敏に応答するという奇妙な現象に遭遇した。自由末端にミスマッチ(一塩基変異)が存在すると、完全相補(フルマッチ)の場合と比べて、高いイオン強度における安定性が著しく増大するのである。これは、DNA 密生相とバルクの界面における分子構造のわずかな変化が、マクロでダイナミックな現象に増幅されたことを意味する。この DNA ナノ粒子が示す新奇現象を用いた一塩基多型診断の原理は、高い信頼性を有するとして国内外で注目を集めている。しかし分子レベルでの機構は未解明のままである。界面における分子鎖状態の解明が待たれる。



ソフト界面異常現象(1)
DNA ブラシ自由末端での一塩基完全識別

一方、領域事務担当で計画研究代表者の一人である長崎幸夫(筑波大学)らは、抗体と水溶性高分子(ポリエチレングリコール: PEG)が密に配置された表面を構築する過程において、抗体の活性が PEG の共固定によって増強され、これまでにない高い感度を有する抗体基板が調製できることを見出した。この「界面増強 ELISA」とも言うべき新奇現象の分子機構はまだ明らかでないが、PEG が抗体タンパク質の立体構造に影響を与えている可能性があり、今後のソフトインターフェースの特性解析研究に興味もたれる。



ソフト界面異常現象(2)
精密 PEG ブラシによる抗体活性超増感

ナノテクノロジーは、表面・界面という古くからある未解明の研究課題に新たな光を当てた。特に、原子間力顕微鏡に代表されるようなナノ計測技術の飛躍的な進展に伴い、表面を直接、見ることが可能となり、これがさらにバイオサイエンスの分野にも波及してきている。加えてバイオセンシングの観点からも、表面や界面の精密計測ならびに利用技術に関して、近年著しい進歩が見られている。しかし、抗体や遺伝子などのバイオ素子を基板表面上に固定すると、その活性・特異性が著しく低下してしまうのが一般的であった。そこで本領域代表者らは、バイオ素子を固体に直接結合させるのではなく、水に溶存する高分子を介してこれを行うことの重要性を指摘し、2001 年度科学技術振興調整費「先導的研究等の推進」(01-03 年度)に採択され、前田、長崎、高井まどか(総括班メンバー・計画研究代表者: 東京大学)が参画して「バイオコンジュゲート材料」に関する研究を進めてきた。ここで、高分子の構造を精密に制御し、その親水性・疎水性や荷電のバランスなどを変化させたところ、上述の例のような従来の知識では理解できない、いくつかの新奇な界面現象に遭遇したのである。

本新学術領域研究では、生体分子を含む界面構成因子を動的・空間的に捉えるソフトインターフェースの分子科学という新しい視点から、精密な界面制御技術や三次元的な界面評価技術を開発し、界面が関与する新奇現象・物性を見出しつつ新たな分子認識デバイス開発を進めることを目的として、異なる学問分野の研究者が参画し、新たな融合学術領域の創成を目指す。

ここで言う「ソフト界面」とは、二相間の「境界面(interface)」ではなく、もちろん固体の表面(surface)でもなく、むしろ二相のあいだに存在する新たな領域であって、「界面域」ないし「界面圏」とでも表現されるべき「境界相(inter-phase)」である。このようなソフト界面の構成因子としては、生体分子を始めとするソフトマターそのものに加え、溶媒分子や共存塩類をも含めて考えなければならない。すなわちこの領域においては、生体分子ないし高分子鎖が、厚み方向の組成の揺らぎを伴い活発に分子運動を示す相として存在する。このような相はしかしバルクとも性質が大きく異なるものである。ソフトインターフェースは、疎水性効果、クーロン力、エントロピー、浸透圧などが関与する特異な場であり、バルクとは異なるエネルギー状態と分子運動状態を示す。

これに対し、総括班メンバーで計画研究代表者の高原 淳（九州大学）は、総括班（評価担当）の梶山千里（九大総長（当時））らと共同で、走査粘弾性顕微鏡を世界に先駆けて開発し、ソフト界面の新しい分子科学的性質を見出している。すなわち、硬いガラス状高分子固体であっても、表面では分子鎖末端が濃縮することによる自由体積の増大、あるいは低分子量成分の濃縮による表面可塑性により、ガラス転移温度は室温以下に低下し、表面がソフトな状態となっていることを明らかにした。すなわち、表面・界面の分子鎖熱運動性の特異性を明らかにしている。これらはソフトインターフェースの物性評価の重要性と、表面分子設計の重要性を指摘するものである。

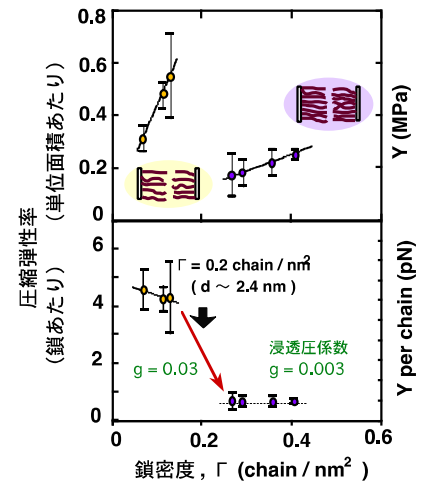
さらに、界面における分子の組織化に目を向けることも必要である。すなわち総括班メンバーで計画研究代表者の一人である栗原和枝（東北大学）らは、独自の設計による表面力測定装置を駆使して、固-液界面の高分子電解質ブラシの圧縮弾性率に、密度依存性の転移を見出している。低密度側で固くなるという新奇現象であり、対イオンの浸透圧（すなわち対イオンの活量、高分子電解質鎖への結合の強さ）に転移があるとして解釈されている。これは界面の高分子電解質ブラシの特性の解明に、界面独自の計測が必要であることを示している。同グループは、また、固-液界面の液体の構造を精力的に研究しており、固-液界面に吸着した液体分子が水素結合により分子組織体を形成することを明らかにしている。従来の知識からすると驚くほど長距離の十から数十 nm に及ぶこの界面分子マクロクラスターは、もう一つの界面構成要素であり、ソフトインターフェースの機能を考える上で、界面の液体分子もまた重要な役割を担っているであろうことを示している。

このように、本提案領域は既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すものである。加えて、多様な研究者が新たな視点や手法による共同研究を推進することにより、当該領域の飛躍的な進歩が見込まれる。例えば、冒頭に述べた DNA 密生相が示す新奇現象の解明には上記の表面力測定が、抗体/PEG 共界面が示す特異性増強現象についてはラマン法を始めとする分光学的手法が特性解析に有効であり、さらに精密な界面設計を進めることがその更なる性能向上に対して有益であると考えられる。ソフト界面の分子基盤については、表面開始グラフト重合、自己組織化などのボトムアップ的な手法や、ナノインプリント、電界紡糸などのトップダウン的な手法が整い、様々な表面機能特性を有するソフトインターフェースを自在設計・パターン化構築することが可能となってきている。

ソフト界面の特性解析や分子基盤について独自性の高い取り組みが近年、急速に進んで来ており、ソフトインターフェースの分子科学を一つの新学術領域として研究する必要性に対する問題意識とともに、その準備がまさに整ったと言えよう。我が国において精密な界面構造設計・制御技術が著しく進歩し、また気鋭の研究者によって3次元的な界面評価技術が次々と開発され、さらにソフトインターフェースが関与する新奇な現象がいくつか見出されつつある今、世界に先駆けて本研究領域をスタートさせ、日本が同分野をリードしていくことが必要である。

国内外の状況について、まず欧米に目を向けると、スイス ETH のグループが中心となったバイオ界面に関する国際会議 BIOSURF がスイス国内で1997年より隔年で開催され、主に欧米研究者を中心として討論が進められている。領域代表者の前田は01年、事務担当者の長崎は03年に招待講演を行っている。04年にはオーストラリアにて、International Conference and Workshop on Physical Chemistry of Bio-Interfaces が開催された。この会議では表面解析、非特異吸着抑制、分子認識表面の構築、アレイ技術の創出など、界面に特化した討論が2日半にわたり続けられ、世界中からおおよそ100名の先導的研究者が参加した。一方、表面科学分野で最も権威のある、物理系の米国真空学会 (AVS) にも、Biomaterial Interface Division があって、盛んに活動している。04年に長崎が、06年には前田が招待講演を行っている。さらに06年から同学会が、バイオ界面に関するオープンアクセスジャーナル Biointerphases を創刊し、注目を集めている。前田、長崎、高原はその編集委員 (co-editor) を務めている。東京では03年に、The First International Congress on Bio-nanointerface (ICBN 2003 TOKYO) が開催された。この会議では、本領域のメンバーから前田と高原が基調講演を行ったほか、長崎、高井、菊池明彦（計画研究代表者：東京理科大学）らが招待講演を行った。国内の学会では、高分子学会・日本化学会などにおいてバイオインターフェースやソフトインターフェースを主題とした研究会やシンポジウムが近年、開催されるようになってきている。

このような取り組みを通じて、ソフトインターフェースの重要性は国内外で広く認識されつつある。しかしながら、ソフトマターからなる固-液ないし気-液界面の動的空間を分子科学の視点から重点的に研究し、新しい学術領域を創出していこうという研究組織は現状では見当たらず、本領域を早急に立ち上げることがきわめて重要であると考えられる。このような背景から本学術領域研究の応募に至った。



ポリグルタミン酸ブラシ (pH 10) の圧縮弾性率の密度依存性