

# バイオと工学の融合による新材料の創製

— バイオインスパイアード材料 —



明 石 満\*

Bioinspired Materials: Creation of Novel Materials from the Fusion of Technology and Bioscience

Key Words: DNA, Template Polymerization, Biomaterials, Nanosphere vaccine

## 1. はじめに

生体分子、細胞、それらの集合体を含め生体系を発想の源とする材料をバイオインスパイアード材料と定義した。つまり、生体系から、様々な相互作用、機能、ミクロおよびマクロな構造を抽出し、新しい材料あるいはシステムに組み込むことを考えた材料開発である。Bioinspired Materialsは特に新しい言葉ではないが、Biomimetic Chemistryを新しい世紀に入ってから進化(および深化)させる呼びかけである。このコンセプトのもとに自由な発想で先端化学と材料開発に挑戦することにより、単に生体機能を抽出し模倣する従来の材料開発からも脱却し、これまでにない新しい材料創製の道が切り開かれると考えている<sup>1)</sup>。

## 2. DNAインスパイアード材料とテンプレート重合

DNAは二重らせん構造を有し生命現象の中核であることは誰もが知るところであるが、合成高分子にも二重らせん構造をとるものがある(図1)。典型的な例にシンジオタクチック(s)とアイソタクチック(i)の立体規則性ポリメチルメタクリレート(PMMA)間で形成するステレオコンプレックスがある。“バイオインスパイアード”的発想をもう一步進めると、

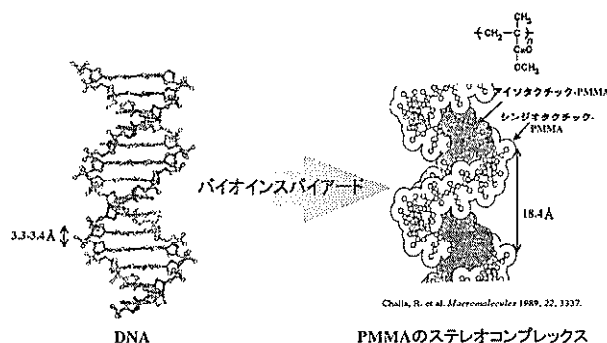


図1 DNAとPMMAのステレオコンプレックス

2本鎖DNAが細胞分裂に際して1本鎖となりまた複製されることをPMMAでも達成しようということになる。実は卒業論文研究(さらに学位論文研究)がこのテンプレート重合であった。DNAらせん構造を誘導する核酸塩基の選択的相互作用能を信じ用いたことがどうも敗因(自分の目標に達しなかったこと)であった。バイオミメティックケミストリーの限界であった。

さて、興味深い研究がG.Decherによって進められていた。静電的相互作用を用いて高分子積層膜が見事に作られていた。この領域は熟しておらずまだ十分にオリジナリティーとブライオリティーを発揮できると判断し、着任間もない芹澤武博士(現、東京大学先端科学技術研究センター助教授)と研究を開始した。基礎工学部の畑田耕一教授、北山辰樹教授に恐らく世界で最も高いレベルで立体規則性と分子量を制御したs-PMMAとi-PMMAの提供を受け、またその合成方法のノウハウを学び、s-PMMAとi-PMMAのステレオコンプレックス膜を交互積層法で達成した。多相系高分子は界面エネルギーが最小になるように秩序化すること、また、高分子の表



\* Mitsuru AKASHI  
1949年6月生  
昭和53年大阪大学大学院工学研究科  
博士課程石油化学専攻修了  
現在、大阪大学・大学院工学研究科・  
分子化学専攻、教授、工学博士、  
機能性高分子・バイオマテリアル  
TEL 06-6879-7356  
FAX 06-6879-7359  
E-Mail akashi@chem.eng.  
osaka-u.ac.jp

面は運動性に富み安定になるように組み換えが起こることは、これまでの自分自身の基礎研究から学んできたことであった。例えば、シリコンとアラミドからなるマルチブロック共重合体を固化すると、空気界面にはシリコンが集積することを明らかにしていた。まず、i-PMMAを基板に吸着させる。次に、溶液中にあるs-PMMAは基板に吸着されたi-PMMAに潜り込みs-PMMAとi-PMMAのステレオコンプレックス膜が形成される。van der Waals相互作用を用いた交互積層膜の始めての例となった(図2)<sup>2)</sup>。高度に立体規則性と分子量を制御したPMMAを用いたことが、この“俄かには信じがたい”と言われた結果を生み出したようである。s-PMMAとi-PMMAの溶液を調製し、基板を単に漬ける簡単な操作によってDNAもどきのらせん構造を持つステレオコンプレックス膜が形成できることを明らかにした。

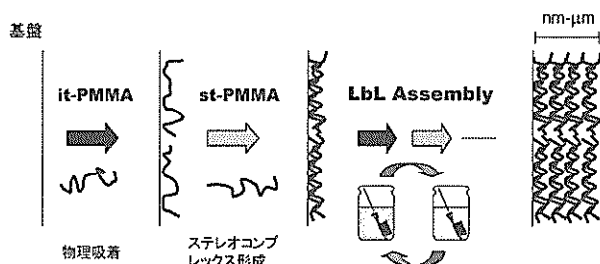


図2 PMMAのステレオコンプレックスの交互積層

s-PMMAに替わってs-ポリメタクリル酸(PMAA)を用いても同様なステレオコンプレックス膜が形成される。PMMAはクロロフォルム等に溶解し、またPMAAは水溶性である。つまり、DNAもどきのらせん構造を持つステレオコンプレックス膜から一方を剥ぎ抜くことは可能である。10層以上のステレオコンプレックス積層膜でもこの剥ぎ抜き操作は達成された。興味深いことに、一方を剥ぎ抜いた後も膜厚は変化しないことが分かってきた。MMAモノマーを用いた、DNAもどきのテンプレート重合までもう一息である。このテンプレートが剥ぎ抜いた立体規則性PMMAあるいはPMAAを認識できるかを調べてみた。詳細を示すことはこの紙面ではできないが、間違いなくステレオコンプレックス構造が保持されており、固体の界面で高分子認識が出来ることが分かってきた。

最後は、MMAあるいはMAAモノマーを用いて重合し、テンプレート重合、つまり剥ぎ抜いた高分子をモノマーから生みだせるかに挑戦することである。一連の研究は水晶発振子基板を用いて行っており、全て、数10ngから数100ngの世界での話しである。水晶発振子基板上で形成されたテンプレートでラジカル重合を行った結果、間違いなくテンプレート重合が起こっていることが表面IR測定でまず明らかになった。将来の応用展開を考えると、大量に合成できることを示すことが不可欠だと考えた。そこでマイクロサイズのシリカ微粒子表面を用いた。計算すると、シリカ微粒子上におけるDNAもどきのらせん構造を持つステレオコンプレックス膜は地球上の淡路島程度の長さの高分子から形成されていることになる。数十層のステレオコンプレックス膜をまず調製し、次に、いずれかを溶解させればテンプレート膜を作り、モノマーを加えてラジカル重合させる。このようにしてDNAインスパイアードMMA(およびMAA)テンプレート重合を達成した<sup>3)</sup>。まだ磨かれてない技術であるが、工業的に最も重要であるラジカル重合によっては合成不可能であるi-PMMAをラジカル重合で合成したこと、分子量がテンプレートされていること、そして、用いたテンプレート分子の立体規則性より高度な立体規則性が達成されていると思われることなど、高分子積層膜を用いるテンプレート重合が大きく展開する可能性があると考えている。

PMMAは有機ガラスとして工業的に生産されている汎用性高分子材料である。また、血液透析膜でs-PMMAとi-PMMAのステレオコンプレックス膜が何故か使われてきた経緯があり、バイオマテリアルとしても重要である。研究を深めたい。

### 3. 細胞およびウイルスインスパイアード材料創製とエイズワクチンの開発

1984年に疎水性幹—親水性枝からなるグラフトポリマーが水分散性を示すナノ粒子になることを見出した(図3)。コア—コロナ型高分子ナノスフェアと呼び研究を行って来た。主として100nmから数μmの範囲で粒径の揃った高分子微粒子である。このナノスフェアが得られる原理は“高分子系の秩序化を駆動力にする”と説明され、前述した多相系高分子は界面自由エネルギーを最小になるように秩序化す

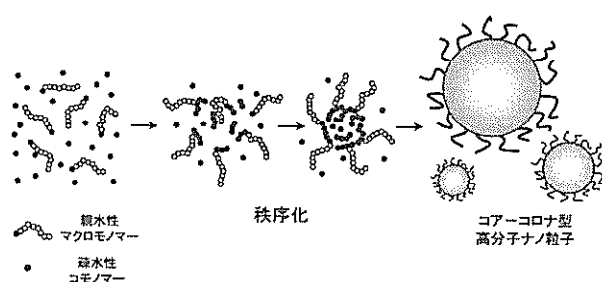


図3 機能性ナノスフェアの生成メカニズム

ることによる。水環境で高分子微粒子を合成すれば必然的に親水性のものは外(水との界面)、疎水的なものは内(微粒子のコア)となる。さて、“バイオインスパイアード”である。細胞、ウイルスは相互認識や感染の機能を持った微粒子である。ならば、生み出したコア-コロナ型高分子ナノスフェアにそのバイオ微粒子の機能を付けよう、あるいはウイルスもどきのものを生み出して細胞内に送り込もう、このように考えて研究を展開した。ポリスチレンコア

のナノ粒子に、糖鎖やタンパク質が効率よく固定化され機能することも明らかにしている<sup>4)</sup>。

鹿児島大学医学部の馬場昌範教授と進めているプロジェクト(エイズウイルスを捕捉し、エイズワクチンを開発する)の概略を示す(図4)。エイズウイルスは100nmの表面にマンノースを多く持つ粒子である。500nm程度のポリスチレンコアのナノ粒子にマンノースに高い認識能を持つコンカナバリンA(レクチンの一種)を固定化することにより、まずエイズウイルス捕捉に成功した<sup>5)</sup>。次に、このエイズウイルス捕捉粒子を免疫原としてマウス、サルレベルで鼻粘膜ワクチンが有効であることを見出している<sup>6)</sup>。さらに普遍性を持たせた大きな研究に挑戦するために“ナノ粒子を用いる抗レトロウイルスワクチン研究の開発”としてCREST研究として展開するに至っている。生分解性ナノ粒子を用いて医療への応用の基礎を確立することを目標にしている。

これまでに高分子や化学の研究領域で提案してきたバイオインスパイアード材料の典型を示した。バイオを発想の源にした研究、もっと多く生みだして行きたい。

## 引用文献

- 1) 明石 満, 未来材料, Vol.3, No.5, 15-20 (2003).
- 2) T. Serizawa, K. Hamada, T. Kitayama, N. Fujimoto, K. Hatada, M. Akashi, *J. Am. Chem. Soc.*, Vol.122, No.9, 1891-1899 (2000).
- 3) T. Serizawa, K. Hamada, M. Akashi, *Nature*, Vol.429, 52-55 (2004).
- 4) 赤木隆美, 明石 満, 有機合成協会誌, Vol.62, No.5, 520-528 (2004).
- 5) M. Akashi, T. Niikawa, T. Serizawa, T. Hayakawa, M. Baba, *Bioconjugate Chem.*, Vol.9, 50-53 (1998).
- 6) A. Miyake, T. Akagi, Y. Enose, M. Ueno, M. Kawamura, R. Horiuchi, K. Hiraishi, M. Adachi, T. Serizawa, M. Akashi, M. Baba, M. Hayami, *J. Med. Virol.*, Vol.37, 368-377 (2004).

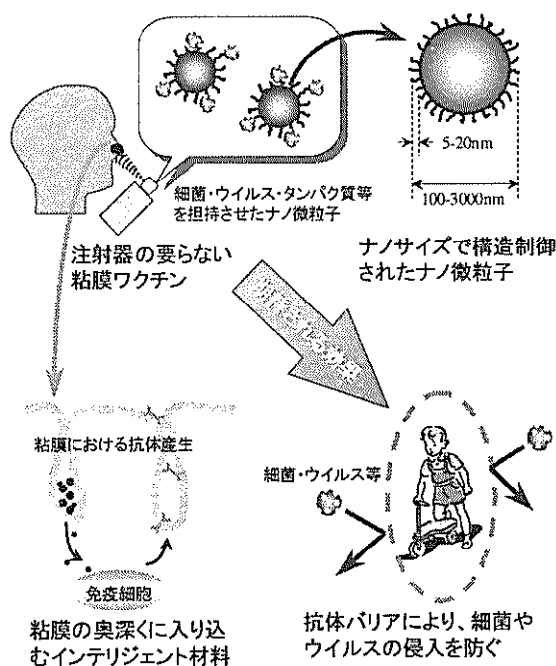


図4 ナノ粒子を用いるワクチンの開発