



北海道大学総務企画部広報課
〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-4870
E-mail: kouhou@jimuhokudai.ac.jp
URL: http://www.hokudai.ac.jp



物質・材料研究機構企画部門広報室
〒305-0047 茨城県つくば市千現 1-2-1
TEL 029-859-2026 FAX 029-859-2017

アルツハイマー病関連ペプチドを自在に操って、 多彩な機能をもつナノワイヤーの作製に初めて成功

研究成果のポイント

- ・ ナノ電子デバイスなどへ応用される機能化ナノワイヤー¹⁾の効率的な作製法の開発に初めて成功。
- ・ 複数の修飾ペプチドを混合して用いることで、自発的なナノワイヤー形成能を制御。
- ・ この制御力を利用して様々な分子をナノワイヤーに導入し、多彩な機能を持たせることに成功。

研究成果の概要

北海道大学大学院理学研究院化学部門の坂口和靖教授の研究グループは、独立行政法人物質・材料研究機構の魚崎浩平フェローおよびカリフォルニア大学サンタバーバラ校 Michael T. Bowers 教授のグループと共同して、アルツハイマー病の原因分子と考えられているアミロイドペプチド²⁾が、水溶液中で自発的に集合（自己組織化³⁾）してナノワイヤー構造を形成する性質に着目し、この分子的性質を制御することで効率的に多彩な機能化ナノワイヤーを作製する新規手法の開発に初めて成功しました。アミノ酸 3 個のユニットをアミロイドペプチドに付加的に導入した新規ペプチドをデザインし、SCAP と名付けました。ユニットの異なる複数の SCAP ペプチドを混合して用いることで、その自己組織化の性質が分子レベルで高く制御されることを見出しました。この新規制御法により、過去最大のアスペクト比を有する分子ナノワイヤーを形成させ、さらにそれを金属・半導体・生体分子などの様々な機能分子で修飾することにより、極めて優れた機能化ナノワイヤーを作製することに成功しました。分子の自己組織化制御および機能化は、次世代ナノテクノロジー開発において注目を浴びています。

今後、本手法により多岐にわたる自己組織化能を持つ機能化ナノ材料が提供され、新規ナノデバイス開発に大きく貢献するものと期待されます。

論文発表の概要

研究論文名 : Formation of Functionalized Nanowires Based on Control of Self-Assembly Using Multiple Modified Amyloid Peptides (複数の修飾アミロイドペプチドによる自己組織化の制御に基づいた機能化ナノワイヤー形成)

著者 : Hiroki Sakai*, Ken Watanabe*, Yuya Asanomi*, Yumiko Kobayashi*, Yoshiro Chuman*, Lihong Shi*, Takuya Masuda*, **, Thomas Wytttenbach***, Michael T. Bowers***, Kohei Uosaki*, **, and Kazuyasu Sakaguchi* (*北海道大学, **物質・材料研究機構, ***カリフォルニア大学サンタバーバラ校)

公表雑誌 : Advanced Functional Materials

公表日 : 日本時間 2013 年 4 月 23 日 (火) 午後 7 時 (中央ヨーロッパ時間 4 月 23 日午前 12 時)

研究成果の概要

(背景) 機能化ナノワイヤーは、集積回路への利用や、その微細構造に由来する伝導性・触媒・光特性などの新規性質が期待されることから、ナノデバイス構築の上で非常に重要です。しかしながら、このような構造を作製するための微細加工技術は、技術面およびコスト面からの限界が指摘されています。このことから、分子の自己組織化能を効果的に利用した機能化ナノワイヤー形成法の開発が期待されています (図 1)。

アミロイドペプチドは、自己組織化により線維状構造 (ナノワイヤー) を形成する分子です。この線維状構造体は、アルツハイマー病などの神経変性疾患の脳内蓄積物として発見されました。しかし、この構造が極めて高い安定性を有し、材料科学的観点から非常に魅力的であることから、アミロイドペプチドを用いた機能化ナノワイヤーの形成に関する様々な研究がこれまでに進められてきました。

ペプチドには化学的手法により様々な修飾が可能であることから、機能分子を修飾したアミロイドペプチドを自己組織化させることで、設計上は機能化ナノワイヤーを容易に得ることができると考えられます。しかしながら、修飾した機能分子が自己組織化に大きな影響を与えナノワイヤー形成を阻害してしまうため、これまで導入できる機能分子の種類は非常に限定的でした (図 2A)。このことから、自己組織化を効果的に制御する手法が強く求められていました。

(研究手法) 北海道大学大学院理学研究院化学部門の坂口和靖教授のグループは、アミロイドペプチドに新たな相互作用界面を与えるという着想のもと、末端に 3 つのアミノ酸を付加した新規アミロイドペプチド (SCAP ペプチド) をデザインし、異なる種類のユニットを有する複数の SCAP ペプチドを混合することにより効果的に自己組織化を制御する混合 SCAP 法を開発しました (図 2B)。物質・材

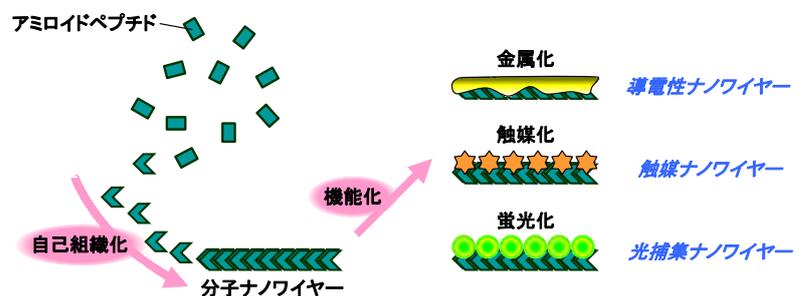


図 1. アミロイドペプチド自己組織化による多彩な機能化ナノワイヤー

料研究機構国際ナノアーキテクトゥクス拠点の魚崎浩平フェローおよびカリフォルニア大学サンタバーバラ校の Michael T. Bowers 教授らとの共同研究により、原子間力顕微鏡法⁴⁾やイオンモビリティ質量分析法⁵⁾を用いて、混合 SCAP 法によりもたらされる新規の自己組織化メカニズムを明らかにしました。また、機能分子との特異的な結合能をもつプローブ分子を SCAP に修飾した P-SCAP を合成し、非常に効率的な機能化ナノワイヤー形成を達成しました。

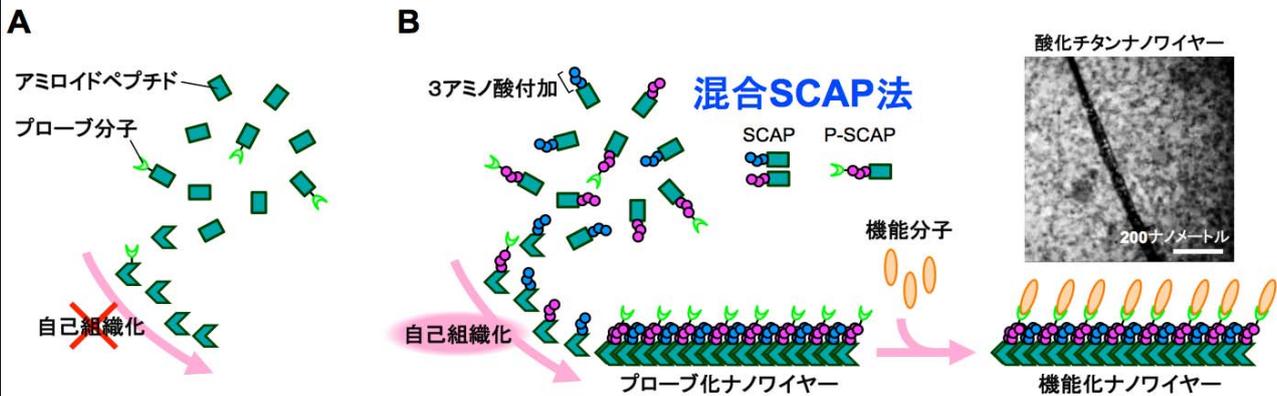


図 2. アミロイドペプチド自己組織化によるナノワイヤー形成
A) 従来の手法では限界, B) 混合 SCAP 法により形成されるナノワイヤー

(研究成果) 3 個のアミノ酸 (リジン×3 またはグルタミン酸×3) ユニートを付加した複数の SCAP を混合することにより、驚異的に線維伸長が促進され、極めて長いアミロイド線維の形成が見られました (図 2A, B を比較)。これは、典型的なアミロイド性線維の 10 倍以上の長さであり、これまでの報告で最大のアスペクト比 (長さ/幅 >8000) を有しています。また、この促進効果がどのように働くかを調べるために、数分子のアミロイドペプチドの会合状態を知ることができるイオンモビリティ質量分析法による解析を実施したところ、混合 SCAP により、アミロイドペプチド同士の相互作用能が著しく向上しているだけでなく、会合状態の構造が線維形成に適した状態に変化している (図 3A, B を比較) という、非常に興味深い自己組織化特性が明らかになりました。すなわち、混合 SCAP 法は、ペプチドの自己組織化特性を数分子レベルから制御することで、形成されるナノワイヤー構造を大きく変化させるという新規自己組織化メカニズムの解明に成功しました。さらに、この自己組織化メカニズムを P-SCAP に対し応用することで、どのようなプローブ分子も容易に、同様の長鎖ナノワイヤー中へ導入することが可能になりました。そして、プローブに特異性を有する機能分子を結合させることにより、機能化ナノワイヤーを非常に効率的に作製することに成功しました (図 2)。また、この手法を基盤として、図 2 に示す酸化チタンナノワイヤーを始めとした、様々な無機物性ナノワイヤーの作製法を確立しました。

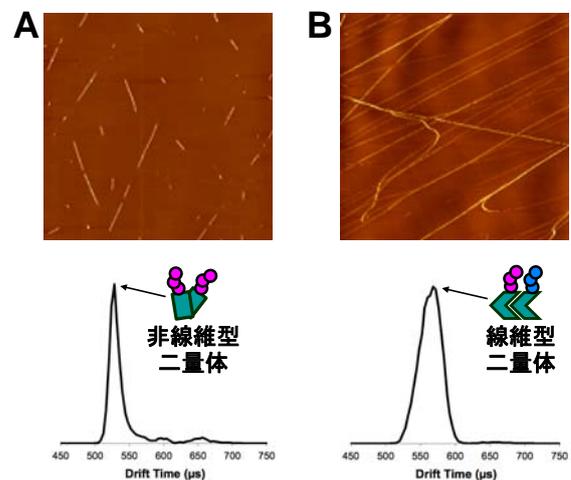


図 3. A) SCAP 単独および B) 混合 SCAP 時の原子間力顕微鏡像 (上) とイオンモビリティ質量分析法によるアミロイドペプチド二量体構造の解析

(今後への期待) ナノテクノロジーの発展に伴って、機能を有する微細構造の汎用的な形成法はますます重要な研究対象となってきています。しかしながら、現状の自己組織化アプローチでは、微細構造と機能を同時に制御することが非常に困難です。本研究で紹介した SCAP を用いる手法は、ナノワイヤー構造の制御/効率的な機能化の両方を実現した極めて汎用性の高いものであり、次世代ナノテクノロジー開発に大きく貢献するものと期待されます。酸化チタンは半導体や光触媒としての機能を有することが知られており、混合 SCAP 法により形成した超長鎖ナノワイヤーはナノ電極間の配線に有用であると考えられるため、本手法を利用したナノ電子デバイスやセンサーの開発に繋がるものと考えられます。また、本研究で見出したアミロイド線維形成の促進機構は、アルツハイマーやアミロイドシスなどの疾患性アミロイド線維の形成機構の解明や阻害手法の開発への展開が考えられます。

本手法は、他の様々な種類の無機物性ナノワイヤー形成へも応用可能ですので、複数の無機物を組み合わせることで、新たな物性を有するナノワイヤー創製などの多様な展開が期待されます。

なお、本研究は文部科学省「キーテクノロジー研究開発の推進（ナノテクノロジー・材料を中心とした融合振興分野研究開発）」の研究拠点形成型プログラム『生命分子の集合原理に基づく分子情報の科学研究ネットワーク拠点』および基盤研究（B）（No. 24310152）の一環として行われました。また、日本学術振興会の特別研究員制度（No. 23-7100）および北海道大学グローバル COE プログラムにより支援されています。

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 化学部門教授 坂口 和靖（さかぐち かずやす）
TEL: 011-706-2698 FAX: 011-706-4683 E-mail: kazuyasu@sci.hokudai.ac.jp
ホームページ: <http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~biochem/>

物質・材料研究機構 フェロー 魚崎 浩平（うおさき こうへい）
TEL: 029-860-4301 FAX: 029-860-4706 E-mail: UOSAKI.Kohei@nims.go.jp
ホームページ: <http://www.nims.go.jp/nanointerface/index.html>

用語解説

1) 機能化ナノワイヤー

ナノメートルは 10 億分の 1 メートルに相当する。ナノワイヤーとは、数～数十ナノメートルの幅をもつワイヤー構造を指す。導電性・半導体性・触媒活性などのある機能を付与されたナノワイヤーを機能化ナノワイヤーという。

2) アミロイドペプチド

水溶液中で自発的に集合し、非常に安定なナノワイヤー構造を形成する分子。アルツハイマー病の原因物質と考えられており、同患者の脳内沈着物として初めて発見された。その沈着メカニズムは、脳内タンパク質の機能異常により産出されたアミロイドペプチドが、脳内で自発集合して、分解を受けない安定な線維状構造体となることと推定されている。しかし、この極めて高い安定性は、同時に、高い材料特性を有していることを意味していることから、新規ナノワイヤー材料として注目されている。

3) 自己組織化

分子同士が自発的に会合して、一定の構造体を構築する性質を指す。最もなじみ深い例では、「水と油」が混ざり合わない性質が挙げられる。これは、油の分子水との混合状態となった際、自身で集合する性質を有していることに起因する。私たちの体を構成する「細胞」もまた代表的な自己組織化の例である。細胞内には無数の分子が存在するが、それらの自発的な会合状態が高度に制御されることで、各分子単独では成し得ない高い機能を有する一つの細胞を構築している。これらのことから、自己組織化を制御することは、材料科学的に極めて重要である。

4) 原子間力顕微鏡法

物質間にはたらく原子間力を利用して、表面上の非常に微小な領域を観察する顕微鏡法。ナノ構造体を観察する際に頻繁に用いられる。

5) イオンモビリティ質量分析法

イオンモビリティ分析法と質量分析法を組み合わせた手法。質量分析法は、複数の分子種を含むサンプルを、その質量の違いに基づいて分離し、それぞれを同定する手法。イオンイオンモビリティ分析法は、対象物のサイズ（構造の大きさ）を解析する手法であり、ある決められた長さの空間を対象物が通過する際の移動速度の違いに基づいてサイズを決定することが可能である。質量分析法と組み合わせることで、複数の分子種を含むサンプルから、各分子種の構造を選択的に解析することができる。

自己組織化能をもつ分子種は、ひとつのサンプル中に様々な会合状態（異なる分子数や構造をもつ集合体）が存在し、それぞれが分子の自己組織化性質を強く反映する。このため、各分子種を選択的に解析することは、自己組織化メカニズムを知る上で必須であり、この点で、イオンモビリティ質量分析法は非常に強力な解析法である。汎用的に用いられている解析手法は、サンプル中に含まれる全分子種の平均的な情報を反映するため、しばしば議論を複雑にする。