博 士（理 学） 西 尾 崇

学 位 論 文 題 名

Surface modification of nanoparticles for biomolecular recognition and 3D self-ordering

（バイオ分子認識と 3D 自己配列を目指したナノ微粒子の表面修飾）

学位論文内容の要旨

近年、ナノテクノロジーと呼ばれる微細化技術の中でも、とりわけナノ微粒子の研究は盛んに行われてきた。金属、金属酸化物、半導体、有機物などから成る直径が 1-100 nm 程度のこの構造体は、バルク体と呼ばれる通常の物質形状とは大きく異なった反応性・溶解性、電磁気的、光学的あるいは機械的性質を示す。ナノ微粒子は様々な方法で作成されるが、最も一般的な方法はコロイド化学的に合成する手法である。このように合成されたこれらの微粒子を特徴付けるのはコア材料の物性はもちろんのこと、その外側を覆う数 nm の保護層が重要である。この部分は粒子をコロイドとして安定化させるのと同時に、粒子にコア材料の性質以外の二次的な機能を付加するための場所であるが、そのような分散性と機能性とは必ずしも両立せず、トレードオフの関係にあることが多い。このため、多くの研究が報告されている現在でも依然として粒子修飾方法や表面官能基の探求は重要な研究課題であり、ナノ微粒子研究の中でも最も興味の持たれる分野の一つである。適切な表面修飾を選択し、コロイド状のナノ微粒子の機能、分散性、凝集性をコントロールする事ができれば、今までにないセンサーや光・電子デバイスを開発することができる。

本研究では、分子集合体の科学の一端として、ナノ微粒子表面の簡便な修飾による粒子の機能化とその応用、さらに微粒子集合化について探求することを目的とした(Figure. 1)。

まず第 2 章では、ナノ微粒子を、機能性化合物を担持するためのキャリアーとして捉え、多価の分子を提示したナノ微粒子の作製と、その応用について報告した。ナノ粒子表面はバルク材料に比べて非常に大きな比表面積を有しており、一つの粒子に多数のリガンドを提示させ分子集合体化による相互作用の亢進が期待できる。一般に、生体分子同士の相互作用は単体での結合が弱く、多価に結合が合わさることによって結合定数を上げている。そのよ

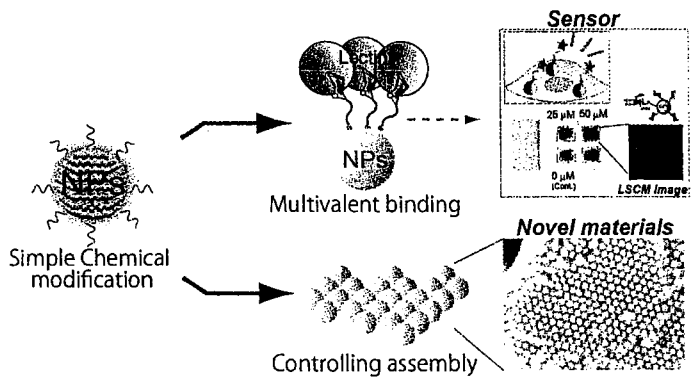

Figure. 1 Simple surface modifications of nanoparticles were utilized to create a novel bio-probe and control assembly of nanoparticles.

うな生体分子間相互作用の代表例が糖鎖—レクチン間結合である。*O*-GlcNAc 化をはじめとするタンパク質の糖鎖修飾は、タンパク質の品質管理や恒常性の維持といった細胞がストレスに応答するための機能に重要な役割を果たしていることが示されている。本研究では、糖タンパク質のミメティックとして、水層で簡便に合成した蛍光性 CdTe 量子ドットに糖鎖を提示した糖鎖量子ドット（Sugar-QDs）を作製した。これらを膜透過性を向上させたセミインタクト細胞に対して作用させたところ、提示糖鎖依存的な結合が見られた。さらに、細胞内における糖鎖ナノ微粒子—ストレスタンパク質間の相互作用を原理とする、これまでにない簡便な細胞ストレス試験の確立を目指した。

さらに 3 章と 4 章では表面修飾によってナノ微粒子個々の性質のみならず、ナノ微粒子集合体の形成といった高次構造のコントロールが可能になったので報告する。ナノ微粒子を構成要素とする分子集合体はナノ微粒子結晶などと呼ばれ、バルク体はもちろんのこと、個々のナノ微粒子にはない性質を示すことから、近年精力的な研究がなされている。このような観点において特に注目したのが、その化学的性質のために非常に特異な界面特性を示す「フッ素界面」が誘起する現象である。

第 3 章では、フッ化テトラエチレングリコール(FTEG)を提示した金ナノ粒子の性質と、その高次集合構造形成について報告した。これまでにも、フッ素化表面を持ったナノ微粒子は既に報告例があるが、フッ素化合物の特徴である疎水性および疎油性のためフッ素系溶媒にしか溶解せず、一般に親媒性・水溶性が悪く、使用は困難である。そこで、親媒性の高いフッ素化合物である FTEG に注目し、これを粒子に提示することで本来相反するはずの親媒性の向上とフッ素界面特性の発現を狙った。新規に合成した FTEG チオール化合物（FTEG-C11-SH）により得られた FTEG 化金ナノ微粒子（FTEG-AuNPs）はフッ素系の溶媒以外の一般的な極性溶媒に良く分散した。また、FTEG-AuNPs を基板上に滴下しキャストフィルムを作製したところ、フッ素化されていない通常のテトラエチレングリコール（TEG）金ナノ粒子に比べ、粒子が形成する 3 次元配列構造が生じやすかった。SAM を用いた表面化学的考察から、この現象がフッ素化による疎溶媒性とフッ素界面同士の潤滑性からもたらされているということが示唆された。

第 4 章では、さらに非フッ素化領域であるテトラエチレングリコール（TEG）とフッ素化領域である FTEG を同一分子内に持つ表面保護材（TEG-FTEG-C11-SH）を合成し、水中での分散性と防汚性能の発揮を期待した。TEG-FTEG-AuNPs は水中に分散し、高濃度タンパク溶液中でもその流体力学半径に変化がなかったことから、タンパク質の非特異吸着防止という防汚機能を発現していることが示された。さらに、TEG-FTEG-AuNPs は THF 溶液中で中空球状の高次構造をとることが観察され、この分子デザインは高次構造形成においても有用な知見を与えるものであることがわかった。

以上のような内容から、本学位論文では、単純な微粒子の表面修飾によって、微粒子単体を用いたバイオセンサーの開発から、新規マテリアルの創出を目指した微粒子集積体の構築まで一貫した戦略で行えることを示した。

学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　居　城　邦　治

副　査　　教　授　　石　森　浩一郎

副　査　　教　授　　村　越　　敬

副　査　　教　授　　鈴　木　孝　紀

学位論文題名

Surface modification of nanoparticles for biomolecular recognition and 3D self-ordering

（バイオ分子認識と3D自己配列を目指したナノ微粒子の表面修飾）

近年、ナノテクノロジーと呼ばれる微細化技術の中でも、とりわけナノ微粒子の研究は盛んに行われている。金属、金属酸化物、半導体、有機物などから成る直径が1-100 nm程度のナノ微粒子は、バルクとは大きく異なった反応性・溶解性、電磁気的、光学的あるいは機械的性質を示す。ナノ微粒子の外側を覆う数nmの保護層には、分散性と機能性が求められるものの必ずしも両立せず、トレードオフの関係にあることが多い。このため、多くの研究が報告されている現在でも依然として粒子修飾方法や表面官能基の探求は重要な研究課題であり、ナノ微粒子研究の中でも最も興味の持たれる分野の一つである。適切な表面修飾を選択し、コロイド状のナノ微粒子の機能、分散性、凝集性をコントロールする事ができれば、これまでにないセンサーや光・電子デバイスを開発することができると期待される。

本論文では、ナノ微粒子表面の簡便な修飾による粒子の機能化とその応用、さらにナノ微粒子キャスト膜における基板上ナノ微粒子規則配列化、および溶液中での微粒子集合化について報告している。前段では生理活性糖鎖の認識機能と高い水溶性に着目して、糖鎖提示半導体量子ドットの合成と糖鎖ナノ微粒子―ストレスタンパク質間の相互作用を原理とする、これまでにない簡便な細胞ストレス試験の開発を提唱している。さらに後段では、親媒性を持ったフッ素化合物であるフッ素化テトラエチレングリコール（FTEG）に着目し、新規に合成した種々のFTEGチオール化合物とこれらを提示したフッ素界面ナノ微粒子の合成と機能評価を行っている。これらの新規ナノ微粒子はフッ素化されているにもかかわらず多様な溶媒に溶解し、さらに粒子間の付着力が低いことなど、ナノ微粒子集合体の形成において有利な表面特性を有していることを明らかにした。また、その水溶化誘導体を提示したナノ微粒子では、得られたナノ微粒子表面へのタンパク質非特異吸着が抑制されていることや、さらに非水溶媒中における球状構造体の形成を報告している。

これらの結果は、機能性ナノ微粒子表面の新たな設計指針・応用可能性を与えるのみならず、非平衡な系におけるナノ粒子規則配列化・集合化のメカニズム解明にも役立つ知見を見出したものと思われる。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格のあるものと認める。