<総説>

(受理:平成20年10月8日)

人体に安全な量子ドットの開発とその応用
Development and the Application of Non-toxic
Quantum Dots for Human Body

山本 健二*・紙野 圭**

Kenji YAMAMOTO and Kei KAMINO

1. はじめに

量子ドットは、日本の理論物理学者である久保亮伍によって一桁ナノメートルほどの大きさを有する金属原子の結晶(クラスター)は、大きなバンドギャップを生じる事を1960年代に理論的に初めて示された。その後マサチューセッツ工科大学の科学科のBawendiのグループは、高温のTOPO溶媒としカドミウム源とセレン源を同時に注入し分散させ、粒子サイズの揃ったCdSeナノ粒子を製造することに成功した。この半導体ナノ粒子は、その粒子サイズにより異なる蛍光色を持ち、より小さな粒子サイズの持つナノ粒子は、大きなバンドギャップを持つ事が確認された。さらにこのナノ粒子の表面をZnSで被覆することにより更に高い量子効率を有することが判明し、更に安定で大きな蛍光強度を有する蛍光ナノ粒子を得るに至った。

初めて製造された半導体ナノ粒子は、CdSeやCdSなどII族VI族の半導体でイオン化すれば、毒性の強い元素を用いて行なわれていた。一方、金属カドミウムは、イオン化したカドミウムに比べ毒性が低いことから、カドミウムとセレンの半導体ナノ粒子は、毒性が低いとも考えられていた。またZnSで被覆することにより安定化し、さらに毒性が低く、また蛍光輝度も高くなる事が判明した。

2. 製造法

量子ドットの製造方法は、各々のクラスターの成分によって異なるがホットソープ法、レーザエッチング法、化学エッチング法、超臨界水熱反応法などが開発されている。ホットソープ法はトリオクチルフォスフィンオキサイドなどの有機溶媒に逆ミセルを作り、その超微小空間内に、クラスターを自己組織化させ、さらに表面加工することにより安定化させる製造方法である。2族6属のカドミウムとセレン等の半導体ナノ粒子を製造する時に利用され、現在一度に1g程度製造できている。レーザエッチングは硫化亜鉛(ZnS)半導体ナノ粒子を製造する時に利用されている方法であり、用いるレーザーの波長によりナノ粒子のサイ

山本 健二

略歴: 東京大学医学部卒業(昭和50年)、医学博士(平成元年)、
国立国際医療センター(平成12年~現在)
専門分野: 生物・医療エンジニアリング
趣味: 古本屋で貸本立読

紙野 圭

略歴: 1965年生まれ、1987年東京理科大学理学部応用化学科卒、
博士(理学)、(株)海洋バイオ研究所主任研究員を経て現職。
趣味: 山登り、スキー、しつこいテニスなど。

* 国立国際医療センター、臨床研究センター・センター長
東京都新宿区戸山1-21-1 〒162-8655

International Medical Center of Japan, International
Clinical Research Center, Director General
1-21-1, Toyama, Shinjuku, Tokyo, 162-8655 Japan

** (独)製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジー本部
千葉県木更津市かずさ鎌足2-5-8 〒292-0818
Department of Biotechnology, National Institute of
Technology and Evaluation
2-5-8 Kazusakamatari, Kisarazu-shi, Chiba 292-0818 Japan

ズを正確にコントロールできる。化学エッチング法は、例えばフッ酸を用い水溶液中で4族元素であるシリコンナノ粒子を製造するときに利用されている。超臨界水熱反応は、水あるいはイソプロパノール等の溶媒を用い高温高压下にナノ粒子を製造する方法である。このように製造された半導体や金属酸化物クラスターは、疎水的であり、有機溶媒にのみ分散可能である。目的に依っては、水溶性を得る為に、各々の製造法による極めて特徴的な方法により表面加工が行なわれ、蛍光ナノプローブなど生物・医療応用に用いられている。表面加工の例として分子としては、有機酸、アミン、スルホン酸、アミノ酸やペプチド、糖、テレペンなど小分子からタンパク質など生体ポリマーやポリエチレングリコール等の化学合成ポリマーなどの高分子に至るまで多くの試みが行なわれている。

3. 半導体ナノ粒子の生物合成

一方、半導体ナノ粒子は、人工的に作られるのみならず、生物でも作っている事が知られている。例えばパンを作る時に用いられる酵母の仲間では、栄養源が十分有るときは、細胞分裂が起こり指数関数的に増殖している。このような対数増殖機に於いては、培養液中にカドミウムイオンやセレンイオンが存在しても特に変化はなく増殖し続ける。培養液の栄養が枯渇してくると通常、細胞増殖は遅くなり最後には細胞分裂が停止する。このような状態に至った酵母は、その細胞内にCdSe半導体ナノ粒子を製造する事が知られている。セレンイオン濃度が十分無い場合でも、アミノ酸のシステインのS元素を用いてCdS半導体ナノ粒子を製造することができる。この製造過程に於いてその粒子径が時間とともに大きくなっていくことから、蛍光顕微鏡で観察するとその蛍光色は緑から黄色、橙色、赤色と変化してくることが報告されている。このような半導体製造するための代謝経路をなぜ酵母が持っているかは現在不明である。この他にも例えば磁性粒子を作る細菌が存在する(磁性細菌)。酵母は真核生物であり、磁性細菌は原核生物である。両者ともに単細胞生物であるが、ヒトとサボテンの隔たりより遥かに遠い存在である。またヒトでもある種の疾患を持っておられる方の肝臓に銅や鉄粒子が凝集することが知られている。これらの現象には、金属、半導体粒子を製造することの意義についての多くの理由が存在するであろうが、説明可能でかつ簡単な一つの理由として、金属イオンの毒性を中和する為に存在するのでは無いかと言う考えが挙げられる。

実際に酵母を用いてこのような半導体ナノ粒子合成法が産業に利用されるとも思われるが、前述のBawendiらが行なった合成法を用いたものに比べ、粒子径分布は広く、そのため現在のところ産業用としては用いられていない。しかし、土壌汚染を中和する為の方法としての展開が今後

期待される時が来るだろうと筆者は、考えている。さらにまた、半導体ナノ粒子を製造する時には、トルエンなどの有機溶媒に、TOPOやTOAB等と言った界面活性剤に使用する有機物に毒性が強いため、製造後これらの除去法を十分に考えておかないといけないことが、生物を利用して合成する方法のもう一つの利点でもある。

4. 安全性

ある材料を産業に利用する場合、現在では必ず安全性について調べておく必要がある。人体への直接の安全性と、工業廃液など環境への安全性が必要と成っている。ある一定の値を設定し、その基準値より上回る値を示すことは、許されていない。この値が国ごとに異なった基準を設けた場合、日本から材料を輸出することを考えてみると、生産国である日本の基準を、まず満たしておいた上で、更に相手国の基準を満たさなければ成らない。また日本から輸出され、相手国で材料として利用された製品を、更に第三国に輸出された場合その国の基準を満たしていなければ成らなくなる。このため、現在の世界情勢を考えた場合、最も厳しい基準値に依存されることが少なく無い。

量子ドットは、産業化への様々な研究開発が行なわれている。細胞毒性試験において、毒性を現す限界濃度(閾値)が、既に報告されている。細胞毒性だけが報告されていて閾値が求められていない場合、その存在が危険であることになり、そのため内分泌かく乱物質のようなものとして認識されることとなりかねない。

量子ドットの毒性において閾値は、製造過程や、表面加工法によって異なる事が報告され¹⁾、より安全な製造方法と、表面加工の方法についての開発研究が積極的に展開されている。

また必ずしも安全性だけが原因でとは言えないが、量子ドットを構成する元素に対しても検討されている。量子ドットとして開発されて来た順序は、初めCdSeやCdSなどII族VI族の半導体、その後インジウム・燐などIII族V族の量子ドット、更にその後シリコン²⁾や、ゲルマニウム等IV族元素を用いたものが開発されて来た。毒性について、より安全性の高い量子ドットの開発に配慮を来たとも考えられる。いずれにせよ、安全性は最重要課題であるが、現在のところ健康被害の報告はされていない。

5. 表面加工法の開発

量子ドットの表面加工法は、積極的に検討されている。量子ドットが強い蛍光を発する事から、分子や細胞を染色しその動態を観察するのに優れ、生物・医療応用されたため、水溶性と安全性が必要であった為である。生物・医療応用されるもう一つの理由は、生産量がまだ十分上がっていないため、産業応用するには至っていないためでもあ

る。

量子ドットは、Bawendi らが当初行なったホットソープ法によって作られた場合、トルエンなどの有機溶媒には可溶であるが、水溶液にはほとんど溶解しないため生物・医療応用するには、適さない。そのためには水溶性の量子ドットが必要と成るため表面加工を行って水溶液中でも溶解させることができる様にするか、あるいは籠状の水溶性ポリマーに封埋するかの方法で行なわれている。表面加工としては、有機酸、アクリル酸、シロキ酸、アミンなどの他、糖やアミノ酸ポリマー、ポリエチレングリコール等で行なわれている。これらの分子を用い表面加工を行い、水溶性量子ドットを製造し、表面加工を行った分子の官能基を用いて生体分子、例えば蛋白、オリゴペプチド、核酸などに結合させることが可能である。さらに生物や医療応用目的で使用する際に、例えば実際培養中の細胞に導入することもあり、また経口から或は、注射にて生体内に投与することもある。その場合細胞内器官、或は生体内臓器に於いて pH が強酸から強塩基まで変化し、また更に塩濃度が非常に高くなる状態にも耐えなければならない。このような環境では、水溶性表面加工を施していた量子ドットが、異なる pH 環境や塩濃度環境により凝集することもある。細胞や生体に導入する以前の問題として、細胞培養液は塩濃度も高く、炭酸ガス培養器の中で pH が低くなり、さらに細胞が代謝した後で有機酸が生じることからも pH が低くなる。このようなことから、合成された量子ドットをそのまま生物や医療に利用する事は、できない。それに対し、これまでの多くの努力により、生物・医療応用に耐えうる特性を持つ表面加工法が開発され、利用する事ができるようになっている。

6. ナノメデシン

厚生労働省では、2002 年度科学研究予算としてナノメデシン研究予算を編成した。循環器病センター、がんセンター、国際医療センターなどのナショナルセンターを中心にバイオイメージングによる疾病解明、医療用超微小デバイスの開発、量子ドットによる薬剤伝達システムの開発が行なわれた。我々の研究グループは、量子ドットの人体への安全性を検討しながら、人体に用いられる安全なナノ粒子の開発を行ない、特に薬剤伝達キャリアーとして用いる事を目的に行なった。ここで言う、薬剤伝達キャリアーとは、薬物を何らかのデバイスを用いてターゲットと成る臓器、細胞、細胞内小器官に送達させるそのデバイスの事を言う。量子ドットによる薬剤伝達システムの開発研究班には、国際医療センター、がんセンター、循環器病センターが参加し、国際医療センターにおいては、半数以上の研究部が参加し、更に国立感染症研究所、東京大学、神戸大学、東京薬科大学、横浜栄共済組合病院が研究に参加した。医

学と工学の連携、臨床と基礎の連携が行なわれた。量子ドットによる薬剤伝達システムの開発研究班は、人体に使用することが可能な、安全で安心な量子ドットを開発し、それを医療デバイスとして人体の局所をターゲットに薬物や遺伝子などを送達するシステムの開発することが目標である。このような薬物伝達システムを用いると、薬剤としては毒性が強く全身すると副作用が出るようなものでも、少量で局所の病巣に集める事が可能で、そこで高濃度の薬物治療が実現可能となる。例えば癌で手術するには遅くなってしまった場合、或は手術後再発し人体の他の場所に転移した場合にもターゲットした薬剤伝達キャリアーによって薬物を単独で全身投与するより少ない量で効果を上げる事が考えられる。現在すでにこの機能を持つナノキャリアー（粒子径が 100nm から 50nm のサブミクロンサイズ）が開発されている。例えば、親水性ポリマーに疎水的ポリマーを結合させたブロックポリマーは、水溶液中では、ミセルを構成する。このミセル内に薬物を包埋し、生体に注入して疾患部に到達させる事が、可能である。この方法でのガン治療の治験は、すでに開始されている。それ以外でもコラーゲン分子のアレルゲンなどの原因となる、断端部を切断したアテロコラーゲンをキャリアーとする方法も iRNA を治療に試みられている。特に米合衆国では、ガン治療以外にも様々な分野に於ける疾病治療への治験プログラムが進行している。

量子ドットに依る薬剤伝達システム³⁾の特徴は、1) 薬物伝達キャリアーの大きさが一桁 nm サイズであると言う点、2) 薬物は、内包されるのではなく外郭に結合されている点、3) 薬物伝達キャリアーは、それが発する蛍光により細胞内、臓器内、生体内で追跡可能である点などが挙げられる。

その他の薬物伝達キャリアーとして、カーボンナノチューブやフラーレン、磁性ナノ粒子などの開発研究が現在、世界中で凌ぎを削って行われている。

7. 生物医療応用

生物・医療応用として挙げられる量子ドットの特性としての一つは、有機蛍光色素に比べて非常に強力であること、またその持続時間が非常に長いことである。通常の蛍光顕微鏡観察に於いては、有機蛍光物質によるとわずか 5 分足らずで消光するのに対し量子ドットは、1 時間以上も十分な蛍光強度を保つことが可能である。また有機蛍光色素の励起光は、蛍光波長より短波長側に於ける特定の波長のみに有効であると言うような制限がある。量子ドットの場合、蛍光波長より短ければ励起可能である点有利である。サイズの異なる量子ドット粒子は、紫外線などを用い一種の励起光で量子サイズ効果によりそのサイズに依存した蛍光を同時に観察することが可能となる。例えば異なる抗体に蛍

光色の異なる量子ドットを結合させサンプルを染色することが同時に行うことが可能となる⁴⁾。一方従来の方法では、異なる本数の励起光を照射し、それから得られるイメージデータを合成する演算デバイスが必要と成る。光学顕微鏡観察より更に微小なレベルとして一分子イメージングがある。これは一つの分子に蛍光色素を結合させ、その分子蛍光色素複合体から発せられる強力な蛍光を通常の光学顕微鏡でその動態、局在を観察する方法である。これを実現するには、強力な蛍光を発する蛍光色素と微小な光を感知する計測機器が必要である。このため一分子の計測における空間解像度と時間解像度を上げることが、連続的にその複合体を追跡するには必須である。当初の CdSe による量子ドットは、粒子直径が 5nm 程あり、対象とされる一分子に対して大きいと言う欠点があったが最近の量子ドットは、更に小さいサイズの物も開発されているので今後の発展が期待できそうである。

8. 量子ドットと有機化合物との結合

量子ドットの形状は、小さい場合は、ポリゴン、大きい場合は、ほぼ球状に成っている。量子ドットは、薬物など低分子からペプチド、核酸から遺伝子や抗体などの高分子にも結合する事が可能である。その表面と直接、或は適当なアダプター分子を介してこのような低分子や高分子に結合することが可能である。我々は、量子ドットと抗体との結合には、アダプター分子を介して結合させている⁵⁾。量子ドットが球状である事からその球表面に対して対象に成っている。そのため、量子ドットの結合する抗体も複数個結合する。

炭素と結晶を直接結合させる場合、すなわち例えば 4 族元素のシリコンを用いた、シリコンドットを用いて結晶表面のシリコンと表面加工の炭素系有機物との結合をさせる。その場合、表面の Si 分子と分子端に C=C 二重結合を有する化合物とを適当な触媒で Si-C 共有結合させることが可能である。現在我々は、このように薬物を付けた量子ドットを動物体内に導入し、その生体内動態を観測している。このように薬物を結合した量子ドットを、疾病モデル動物に導入し、蛍光強度を計測することにより、経時的に血中濃度を測定することが可能である。現在、米合衆国では、すべての新規薬物は、それを人体に投与する前に、ひとつは CYP450 などの薬物代謝に関わる多くの遺伝子のなかで、その対象と成る薬物に実際の遺伝子が関与しているかを調べて提出することを義務付けている。もう一つの提出義務として人体の薬物動態データがそれである。

ところがラジオアイソトープは、リアルタイムに生体内の薬物動態を観察するのに適していない。その点について量子ドットのタグをつけた薬物は、有利である。その点に付いてトレーシング機能を備えた、薬剤キャリアーとして

の量子ドットの役割も将来的には実用化されると考えている。

またこのデータから半減期を計算する事も可能であり、カプトプリルなど幾つかの薬物について、従来法で計測した半減期とほぼ同じ値を示した³⁾。

以上の様に量子ドットは、その特性を利用して薬物等の低分子から抗体などの巨大タンパク質に至るまで分子プローブとして利用する事が可能である。強力な蛍光強度を有するその複合体は、細胞、生体内レベルでの経時き動態解析を行なうのに大変適している⁵⁾。さらにまた細胞染色によって、興味ある細胞の生体内動態を経時的に観測することが可能である⁶⁾。今後の細胞生物学に大きな寄与をもたらすと信じている。

9. 分子局在変化による診断治療

一つの例として、急性進行性糸球体腎炎についての応用を以下に示す⁷⁾。急性進行性糸球体腎炎は、老人に多い疾患で高熱、乏尿、血尿、蛋白尿、高血圧、全身倦怠などが急性に起こり急性腎不全となり、放置すればしにいたる。この症状を起こした 55% の患者は、pauci-immune 型とよばれ、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) によってミエロペルオキシダーゼ (MPO) が分泌されることによりこれら様々な症状が起こる疾患である。好中球の MPO は、好中球細胞質内に通常局在しているものであるが、TNF α や細菌菌体抗原 FMLP で刺激すると好中球細胞質内から細胞膜に移動する。抗 MPO 抗体に量子ドットを結合させそれを用いて MPO を染色することが可能である。通常の有機色素では、蛍光強度が十分ではなく、観測できない程少量の MPO に結合した抗 MPO 抗体-量子ドット複合体を十分観測する事が可能である。MPO は、細胞質内に存在するため、細胞の外側から標識化抗体は、MPO に結合することができない。例えば界面活性剤で細胞膜を壊すと細胞内に存在する MPO を標識化抗体で染色することが可能である。TNF α や FMLP で刺激すると細胞膜上に移動した MPO を観測することが可能である。一方活性化した好中球は、TNF α や FMLP で刺激しなくても、MPO は、細胞膜上に存在する為この方法により染色する事により蛍光顕微鏡観察が可能である。このような方法で好中球の活性化を検査することが可能である。実際 RPGN の疾患により入院された患者では、健常者に比べ有為に好中球細胞膜上に存在する MPO を観測する事が出来る。

治療法の一つの方法として γ グロブリン療法がある。この治療により軽快した患者の MPO は、好中球細胞膜上より消失することが量子ドットを用いた検査法で判明した。これにより量子ドットによる疾病の診断が可能と成り、また治療効果が有効であるか否かの評価することも可能な新規の有効な検査法が開発されるに至った。

10. 細胞染色による生体内細胞動態観察

もう一つの量子ドットの持つ強い蛍光を利用した例を以下に紹介する。それは、生きたまま細胞を量子ドットで染色しその生体内動態を追跡する技術と、その技術によって疾病メカニズムを解析する方法である⁸⁾。その目的に十分注意しなければ成らない事は、安全性についてである。量子ドットの細胞毒性は、量子ドットの製造過程と表面加工に大きく依存する事は、前述の通りである。

製造過程に存在する毒性を示す不純物を十分除去するか、あるいはそのような製造過程を選ばない事が重要である。また量子ドットの表面加工物質と生体分子、との表面相互作用が、安全性に対して重要であることが示唆されている。

この条件を備えた量子ドットを用いて興味ある細胞を染色し、生体内に導入し導入し、各臓器でどこに局在しているか、時間を追って解析する事が可能と成った。このような例として、我々は、マクロファージを対象として研究を進めている。実際にこれまで腹腔マクロファージや破骨細胞を使った細胞動態解析実験が成されている。下部消化管の炎症に関与する免疫細胞の一種である腹腔マクロファージを腹腔より取り出し、生きたまま量子ドットで染色し、それを動物生体内に戻して観察する。具体的には腸に潰瘍を起こした疾患モデルマウスに静脈から投与したところ潰瘍面の腹膜側に集積していた。一方、骨髓細胞から、マクロファージを誘導し量子ドットで染色し上記疾患モデルマウスに経静脈にて同様に投与したところ潰瘍面の腸間腔側に集積していた。骨髓で生まれたマクロファージと腹腔にいる腹腔マクロファージとでこのような動態変化は何で起こるのだろうかと言う興味がわく。腹腔マクロファージと骨髓細胞から誘導したマクロファージでは、何が異なるのだろうか。様々な角度から、その変化を調べたところ細胞表面に発現しているケモカインレセプターが異なっている事が判明した。実際調べてみると骨髓から誘導したマクロファージは、様々なケモカインレセプターが発現しているのだが、腹腔マクロファージは、ケモカインレセプターのCCR8のみの発現が強く起こっていることが判明した。またこのケモカインレセプターのCCR8は、CCL1と言う低分子のリガンドのレセプターであることが知れている。そこで骨髓細胞から誘導したマクロファージにCCL1を与えてみると腹膜内皮細胞と強い相互作用を示し、シャーレ内での実験では、腹膜内皮細胞とのマクロファージの団子状の細胞の塊を形成することを確認した。さらにまた、CCL1に対する中和抗体によってこういった腹膜内皮細胞と強い相互作用が無くなり塊を形成しないことが判明した。その後このCCL1を放出する細胞は、腹腔マクロファージと腹膜内皮細胞であることが明らかと成った。即ち、骨髓細胞から生まれたマクロファージが、腹膜内皮細胞の近

く来た時CCL1に反応することによりマクロファージに成る過程が推察される。またこの現象が、消化器疾患との関係について手術後癒着と強く関係している事が判明した。手術後癒着のモデルマウスを利用しCCL1抗体で腹腔マクロファージの塊を作るような活性化をブロックしてみたところ、手術後の癒着を予防する事が判明した。これまでに既に、ヒトに於いても下部消化器疾患の手術後、ドレーン廃液内にCCL1が有為に高くなるという結果が得られている。この事から考え合わせると、一般の手術後癒着に対する予防法を開発が可能であると考えている。

11. 接着性蛋白質やペプチド研究のツールとしてのQDの利用

近年、核酸や蛋白質／ペプチド等の生体分子を材料として利用するための研究が広がりを見せている。核酸の相補的な認識力や、蛋白質の特異的な認識力、あるいはナノ構造の形成力等を利用しようというわけである。生物自信も蛋白質を材料として用いることが多い。例えば、シルクは人と昆虫それぞれにとって材料なのである。その他にも、生物自信が材料として用いている分子(生体分子材料)は多々あるが、生体分子として理解が進んでいるものは未だ限られている。それら生体分子材料を丁寧に解説し、あらゆる角度からその知見を利用することによって、再生医療やナノテクノロジーの発展を支える新たな材料を実現できるのではないだろうか。

生体分子材料系蛋白質の知見を利用するには、いくつかの方法がある。例えば、1. 蛋白質として利用する(ここでは蛋白質材料と呼ぶ)、2. その物性発現に重要な化学構造単位だけを模倣して利用する、3. その物性発現に重要な分子の空間配置を化学合成材料で模倣する、4. その物性発現に関与する変換(酵素反応、化学反応)系を利用する、等の方法を挙げる事ができる。2. や3. はより安価に大量に製造できる可能性があるが、時に行き過ぎて、生体分子材料の持つ良さからかけ離れてしまう傾向がある。4. は、生体適合性材料研究等でみかけるが、応用性の高い重要な観点である。1. は、生体分子材料の良さを多く残すことができるが、製造をバイオプロセスに頼ることとなり、安価で大量な製造過程には未だ不安がある。但し、微量にしか用いない、あるいは高価でも利用される分野であれば可能性はある。また、実用化に際して蛋白質やペプチドの物性を最適化していく必要があり、その物性スクリーニング過程にも不安がある。実験室レベルで準備できるサンプル量はがんばっても通常～数百マイクログラムであり、できれば数マイクログラム程度で測定できることが望ましい。しかし、接着や自己集合等の物性を微量でスクリーニングできる手法は限られており、また high throughput に適さない煩雑さをもっていたりもする。生物が進化さ

図1 QDを利用した蛋白質／ペプチド性材料の改変のためのスクリーニング系

- a) 水中接着性蛋白質／ペプチドのそれぞれの改変体を、菌体外に産生する組み換え微生物（あるいは無細胞発現系）。
b) 利用に際して必要とされる応答刺激（塩濃度，特定金属，pH，温度等）

図2 フジッポ水中接着蛋白質（19kDa-cement protein¹⁰⁾ による水中接着の検出蛋白質の接着能によってガラス基盤上に接着したQDの全反射顕微鏡像

せた材料を改変して、その良さを活かしつつ目的に応じた条件で利用するには、微量物性解析法の整備が求められるのである。

ところで、未だ実現困難な技術のひとつに水中接着が挙げられる。水圏付着動物の水中接着物質に学ぶという姿勢は古くからみられるが、その理解や利用は未だ入り口にある。生物の進化させた生体分子材料群は、私たちの予想を超えた、ミクロからマクロに至る広い階層性にそれぞれの分子機構を秘めており、幅広い理解を通した利用研究が求められるのである⁹⁾。そこには多くの研究課題があるが、その実用化への道のりを考えると、特にその物性の最適化を行うための方法論が確立していない。そこで筆者らは、微量で蛋白質／ペプチドの自己集合性や接着性をスクリーニングする方法を検討している。そのひとつに、QDを利用した簡便なスクリーニング法（図1）がある。この方法は、接着性を測定したい微量な蛋白質やペプチドをQDと混合し、目的とする応答刺激で接着したサンプルを、巻き込まれて接着したQD（図2）の蛍光測定で判別しようというものである。この方法では、サンプルのラベル化による構造／物性の変化や、未反応物の除去によるサンプルのロスはない。そのため、例えば菌体外に組み換え生産することができる系を用いれば、改変水中接着蛋白質やペプチドのスクリーニングを high throughput に行うことが

でき、用途に応じた水中接着蛋白質／ペプチド性材料が開発できる可能性がある。ここでQDを用いる利点は、そのサイズが蛋白質分子と同等以下なことと、蛍光を発するという点である。非常に単純な原理だが、菌体外組み換え生産技術や液体ハンドリング手法等がうまく組み合わせることで、予想以上に威力を発揮すると考えている。

12. 終わりに

これまでに紹介した生物・医療応用以外にも量子ドットは、将来様々な産業領域で利用されると考える。しかし一方では、安全性について化学物質とナノ粒子が同じ様に扱う事が可能か、否かについてさえも十分に判ってはいない。我々は、少なくとも化学物質と同じ様に取り扱った場合に毒性が検出されるなら、その毒性を少なくする対策がとれると考えている。しかしながら、この程度で良いのであろうか？感染して何十年も経ってから発病する疾病が、カールトン・ガイジュセックによって半世紀程前に報告されている。現在広く知られている疾病であるクロイツフェルト・ヤコブ病がそれである。しかし、発表した当時でさえ、クロイツフェルトとヤコブがその論文の内容を全面否定したという経緯がある。現在のナノ粒子の安全性についても同様なことが言えるのでは無いかと考えている。ナノ粒子を扱う研究者、製造者が常に安全性に眼を向け健康被害に注意する事が重要であると我々は感じる。

参考文献

- 1) Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K. On the cyto-toxicity caused by quantum dots. *Microbiology and Immunology*, 48(9), 669 (2004).
- 2) Warner JH, Hoshino A, Yamamoto K., Tilley RD. Water-Soluble Photoluminescent Silicon Quantum Dots. *Angew Chem Int Ed.*, 44(29), 4550 (2005).
- 3) Manabe N, Hoshino A, Liang YQ, Goto T, Kato N, Yamamoto K. Quantum dot conjugated with medicine as the drug tracer in vitro and in vivo. *IEEE Transactions on NanoBiosciences*, 5(4), 263 (2006).

- 4) Eiha N, Komoto A, Maenosono S, Wakano JY, Yamamoto K, Yamaguchi Y. The mode transition of the bacterial colony. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **313**(3-4), 609 (2002).
- 5) Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Nakamura S, Suga M, Yamaguchi Y, Suzuki K, Yasuhara M, Yamamoto K. Quantum dots targeted to the assigned organelle in living cells. *Microbiology and Immunology*, **48**(12), 985 (2004).
- 6) Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K. Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body. *Biochem Biophys Res Commun*, **314**(1), 46 (2004).
- 7) Hoshino A, Ohnishi N, Yasuhara M, Yamamoto K, Kondo A. Separation of Murine Neutrophils and Macrophages by Thermoresponsive Magnetic Nanoparticles. *Biotechnology Progress*, **23**(6), 1513 (2007).
- 8) Hoshino A, Kawamura YI, Yasuhara M, Toyama-Sorimachi N, Yamamoto K, Matsukawa A, Lira SA, Dohi T. Inhibition of CCL1-CCR8 Interaction Prevents Aggregation of Macrophages and Development of Peritoneal Adhesions. *The Journal of Immunology*, **178**(8), 5296 (2007).
- 9) Kamino, K., The underwater adhesive of marine organisms as the vital link between biological science and material science. *Mar. Biotech.*, **10**, 111 (2008).
- 10) Urushida, Y., Nakano, M., Matsuda, S., Inoue, N., Kanai, S., Kitamura, N., Nishino, T., and Kamino, K. Identification and functional characterization of a novel barnacle cement protein. *FEBS J.*, **274**, 4336 (2007).