孤立した有機ナノチューブ形成のための分子構造要素と組織化

清水 敏美*

Molecular Building Blocks That Self-Assemble into Discrete Organic Tubular Architectures

Toshimi Shimizu*

This review article focuses on the self-assembly of amphiphilic molecules into discrete, hollow cylindrical tubular architectures (organic nanotubes). Researches on the nanotube formation from dumbbell-shaped peptide lipids, 1-*O*-glucopyranoside and 1-*N*-glucopyranosylamide lipids, and wedge-shaped bolaamphiphiles with carboxylic, amino, and oligoglycine groups at one end have been outlined with their characteristic self-assembly. Finally, recent progress on massive production, dimension control, and novel functions of organic nanotubes are described.

Key words: organic nanotube, self-assembly, molecular building block, glycolipid, peptide lipid, dimension control, encapsulation

はじめに

自然界には、次元(内径、外径、膜厚、長さ)と形態の両方の観点から見て、全く均一で完璧なナノチューブ構造が存在する。例えば、タバコモザイクウイルス(TMV)はRNAを鋳型としてその周囲に1種類のタンパク質が2130個らせん状に集積して筒状構造体を形成したものである(図1a)¹⁾。このように、球状や棒状など各種の形態をもつウイルス構造には、タンパク質分子のボトムアップ型自己組織化現象が巧みに利用されている。一方、半導体分野におけるトップダウン型超微細加工技術を利用して、1 μm 径以下の中空シリンダー構造を作製するのは非常に困難であろう。しかし、的確に分子設計した両親媒性化合物の中にはTMVと同様に、しかも鋳型を用いなくともナノチューブ構造に組織化するものがある(図1b)²⁾。さらに、最近では、カーボンナノチューブをはじめ種々の無機ナノチューブがある原子種の一次元成長プロセス、鋳型を利用した形成プロセスなどにより得られている³⁾。分子論的アプローチによる有機系ナノチューブの合成はこれらのナノチューブ調製法とは大きく異なる。分子の形状、結合性官能基の空間配置、親媒性部位や疎媒性部位の局所環境などの情報を分子に蓄え、種々の異なる組織化戦略と組み合わせること

によって多様な孤立した有機ナノチューブを調製することができる^{2,4)}。

我々はこの十数年間、多様で多重の水素結合形成が可能な糖鎖、ペプチド鎖、核酸などの分子構造要素を含む両親媒性分子(以下、脂質とも呼ぶ)を設計、合成し、それらの自己集積挙動を精力的に検討してきた。その結果、ツイスト状、コイル状ナノファイバーに代表できる特異的な一次元ナノ構造体を見出してきた⁵⁾。また、究極的なキラル分子集積の結果として発現するナノチューブ状構造体に関しては、分子充填、次元制御、新たな機能開拓や特性解明などを行ってきた²⁾。そこで、本稿では、我々がナノチューブ形成のために構造最適化を行ってきた分子構造要素とナノチューブ次元との相互関係、形態制御、あるいは有機ナノチューブによる巨大分子ゲスト類の包接挙動などに関して紹介する。

1. 有機ナノチューブ

1.1 ナノチューブ形成のための分子構造要素

分子の組織化によって孤立した(液晶や結晶のように

Fig. 1 (a) TMV and (b) an organic nanotube that self-assembled from a protein and an amphiphile, respectively.

* (独)産業技術総合研究所界面ナノアーキテクニクス研究センター

(305-8565 つくば市東1-1-1 中央第五)

* Nanoarchitectonics Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) (Tsukuba Central 5, 1-1-1 Higashi, Tsukuba 305-8565, Japan)

チューブ状構造体がバンドルを形成していない), かつ両端が開いた有機ナノチューブを形成する分子構造要素を図2に分類した^{4,6)}。まず, (a)らせん状高分子が多重ヘリックスを形成する例, (b)環状分子, (c)扇型分子などが環状構造ユニットを形成し, その後, 一次的に組織化してナノチューブ様構造を形成する例が知られる。(b)や(c)に関してはその形成様式は明確であるが, 分子をずれなく一次元組織化させるためには各分子の配向や官能基の配置など精密な分子設計を必要とする。しかし, 分子そのもののサイズ次元が数 nm 以下であるため, 例えば, 環状分子の場合, その分子形状自身が直接, チューブ内径や外径を決定できる利点がある。次に, 両親媒性分子(d)や(e)が形成するラメラ状単分子膜あるいは二分子膜構造によって安定化したナノチューブが知られている。この例は, 時にはアスペクト比(長さ×直径の比)が 10^4 を越え, 媒体中に良分散した均一形態をもつ繊維状構造体を与えることで注目できる²⁾。組織化の主要な原動力としてはファンデルワールス力, 水素結合, 配位結合, π - π スタッキングなどが考えられる。

Fig. 2 Classification of tube-forming compounds.

1.2 両親媒性分子のナノチューブ形成様式

同一分子中に親水部と疎水部の両方を併せ持つ分子, いわゆる両親媒性分子を水中に分散させた場合, どのような分子集積形態になるかは, Israelachvili が示した親水部と疎水部の大きさのバランス (p : 臨界充填パラメータ) で決まるとされる⁷⁾。特に, この指導原理は疎水部である長鎖炭化水素鎖が液晶状態にある場合に適用できる。しかしながら, 国武ら⁸⁾, J.-H. Fuhrhop ら⁹⁾は先駆的かつ広範な研究を行い, 集積形態を論じる際には分子配向や強い分子間相互作用が重要であることを実験的に示した。図2の(e)に示された低分子系脂質が集積して形成するナノチューブに関しては, 最近では2つの形成様式が知られている(図3)²⁾。キラルな脂質を溶媒中(主に水)でゲル-液晶相転移温度(T_{g-l})以上に加熱し, その後ゆっくり冷却すると分子が二分子膜中でキラルにパッキングし, らせん状リボン様構造体からナノチューブ様構造体に収束する。これを, キラルな分子集積メカニズムと呼ぶ(図3a)。1984年頃, 日米の3研究

グループによってほぼ同時に見出された最初の脂質ナノチューブ形成はこの分子組織化様式に基づいている¹⁰⁾。第二は, キラルな中間分子集積状態を経ずに, 分子形状そのものを反映したパッキングにより1段階でナノチューブ形態に収束する例である。これをパッキング誘導型メカニズムと呼ぶ(図3b)。後述するくさび形をした双頭型脂質分子が水中で集積して, 均一な内径サイズをもつ有機ナノチューブを与える¹¹⁾。

Fig. 3 Possible formation scheme of self-assembled lipid.

2. 双頭型ペプチド脂質のマイクロチューブ形成

親水部として2つのオリゴペプチド(1-3量体)部位を長鎖アルキル基の両端にアミド結合を介して連結させたジカルボン酸型の双頭型ペプチド脂質 1(n), 2(n), 3-6 を合成した(図4)。これらのナトリウム塩を水中で自己集積させた結果, 1(10), 2(10)が閉じたチューブ状構造を与えることを見出した¹²⁾。チューブは内部に多数の球状小胞体をカプセル化し, 外径は1-3 μm , 長さが数百 μm の次元をもち, 化学的, 物理的な観点からも優れた形態安定性を有していた(図5a)。赤外吸収スペクトルやイオン化度の詳細な解析から, 末端カルボン酸の酸型とアニオン型が単分子膜層内で分子間水素結合を形成し, マイクロチューブ構造を安定化させていることが

Fig. 4 Molecular structures of dumbbell-shaped peptide lipids.

Fig. 5 (a) Dark-field optical micrograph of vesicle-encapsulated microtubes from 1(10) and (b) a polyglycine II-type hydrogen-bond network.

わかった^{13,14)}。高分解能原子間力顕微鏡は分子末端のペプチド頭部がチューブ膜表面に対して垂直に配向し、ひずんだヘキサゴナル型充填をしていることを明らかにした¹⁵⁾。この結果はグリシン残基が最近接する周囲の6分子とアミド基間で、分子間水素結合形成をする特徴的なポリグリシン II 型構造を形成していることを示している(図 5b)。通常よく知られる β -シート型アミド基水素結合様式をとる、例えば L-バリン二量体を親水部にもつ双頭型ペプチド脂質ではナノファイバー形成のみが起こり、全くチューブ形成は起こらない¹⁶⁾。

3. 単頭単鎖型の糖脂質

3.1 1-O-グルコシド系糖脂質のナノチューブ形成

再生可能な資源であるカシューナッツ殻油の主成分である *m*-置換長鎖フェノール混合物(カルダノール)を疎水部に、グルコース単位を親水部にもつ糖脂質混合物 7 を合成した(図 6)。沸騰水中で約 1 時間、還流を行い分散させた。その後、室温下で徐冷放置することで外径が 40–50 nm、内径が 10–15 nm の有機ナノチューブが再現性よく得られることを見出した¹⁷⁾。その内径は多層カーボンナノチューブと同程度であるが、これまでに知られる脂質ナノチューブの中では最小クラスの内径を与える。その粉末 X 線回折結果から、チューブ膜壁は糖脂質分子が指組構造で充填した二分子膜構造 3–4 層から形成されていることがわかった(図 7)。

ナノチューブ構造に集積した糖脂質混合物 7 を構成する 4 成分、飽和 7a, モノエン 7b, ジエン 7c, トリエン成分 7d に精密分離し、各成分個別の自己集積挙動や熱物性を詳細に検討した。その結果、ジエン成分 7c とトリエン成分 7d の T_{g-1} は各々、17 °C, –25 °C であり、室温で固相状態のナノチューブにはこの両成分は含まれないことを示唆した¹⁸⁾。次に、ナノチューブ形成にとって不飽和部の存在が不可欠であると考え、炭化水素鎖の不飽和度とナノチューブ形成能との相関関係を系統的に検討した。すなわち、*cis* 型二重結合の導入数が異なる *p*-置換不飽和長鎖アルカノイルアミノフェノール誘導体を疎水部に有し、かつ T_{g-1} が高いと期待できる新たなグルコシド系糖脂質 8–11 を合成し(図 8)、自己集積

7a(~5%) / 7b(~50%) / 7c(~16%) / 7d(~29%) : 7

Fig. 6 Molecular structures of cardanol-based glycolipids.

Fig. 7 TEM image and plausible molecular packing for the self-assembled lipid nanotube from 7.

挙動を検討した。その結果、8–11 では二重結合の導入数が増加するにつれ、チューブ状態に収束しやすい傾向を示した¹⁹⁾。以上の結果は、グルコシド系糖脂質分子がナノチューブ形態に効率的に自己集積するためには、少なくとも適度な数の不飽和基の導入が重要な構造因子になることを示している。

Fig. 8 Molecular structures of glycolipids.

3.2 1-N-グルコサミド系糖脂質のナノチューブ形成

100%の収率で有機ナノチューブを得るために糖脂質のさらなる構造最適化を目指した。1-O-グルコシド型糖脂質 7b の T_{g-1} (41 °C) を上げるために、まずフェノール残基をアミド結合で置換した。さらに、疎水部長鎖アルキル基中への二重結合の導入位置を変化させた新規の 1-N-グルコサミド系糖脂質 12–17 を設計、合成し(スキーム 1)、これらの水中における自己集積挙動を比較検討した。

糖脂質 12–17 は水酸基無保護の条件で 2 段階で簡便に合成でき、水中に加えて加熱還流し分散させた。冷却すると糖脂質が組織化し、糖脂質 12–14 からは高収率

でナノチューブを得ることができることがわかった²⁰⁾。特に糖脂質 13 からは、ほぼ 100% の収率で誰でも簡単に、有機ナノチューブを調製できる (図 9)。得られた各糖脂質の T_{g-1} は $16 < 50^\circ\text{C} < 14 < 13 < 12 < 100^\circ\text{C} < 17$ の順に増加した (15 は測定不可)。次に、12–14 が自己集積した有機ナノチューブの円二色性 (CD) スペクトルを測定した。その結果、当該糖脂質の T_{g-1} 以下の場合にのみ 234–236 nm 付近に負のコットン効果が観察できた。糖脂質 13 のナノチューブが最も大きい CD 強度を与え、分子が固相で顕著なキラルパッキングをとっていることを示唆した。

Scheme 1 Synthesis of 1-glucosamide lipid 12 and molecular structures of the derivatives.

Fig. 9 (a) SEM and (b) high-resolution cryo-TEM image for the self-assembled lipid nanotubes from 13.

3.3 外径サイズ分布の制御

ナノチューブ形成時に炭化水素鎖の不飽和度と不飽和位置が外径サイズ分布に顕著な影響を及ぼす構造因子となることに気がついた。そこで、糖脂質 12–14 から得られた有機ナノチューブを透過電子顕微鏡 (TEM) 写真から各 250 本を選び、それらの外径と内径の平均値および標準偏差を評価した。その結果、糖脂質 13 が最も狭い外径サイズ分布をもち (平均外径 200 nm, 標準偏差 23 nm), 均質なナノチューブ構造 (平均内径 61 nm) をほぼ 100% の収率で形成することを見出した²⁰⁾。キラルな両親媒性分子は最隣接する分子と、少しずれたキラルパッキングを起こすことが理論と実験事実から知られている^{2,21)}。先の CD の結果と併せて考えると、糖脂質 13

が示す分子の屈曲構造は顕著なキラルパッキングを誘導し、その結果、固体二分子膜リボン構造をコイル化させ、最終的に均質なサイズ次元を有するナノチューブ構造に収束したものと考察できる。

4. くさび形をした双頭型糖脂質のナノチューブ形成

4.1 カルボキシル基を他端に有する双頭型糖脂質

これまでに述べた合成脂質からなるナノチューブは二分子膜構造から構成されているため、内外表面に分布する官能基は同一であった。一方、大きさが異なる親水部が 2 個、1 本の疎水部スペーサの両端に連結したくさび形双頭型脂質は、対称単分子膜と非対称単分子膜の 2 つのポリタイプ (結晶多形)、さらにそれらが積層する際に生ずる 2 つのポリモルフ (層状多形) を与え、少なくとも計 4 種類の多形現象が存在する (図 10)²²⁾。これら 4 種類存在する膜構造の多形を制御して分子が平行にパッキングした非対称単分子膜構造のみを形成できれば、異なる官能基がチューブ内外表面に分布するナノチューブを合成できる²³⁾。そこで、疎水部オリゴメチレン鎖の片端に高い糖残基 (1-グルコサミド基) を、もう一端に糖よりも小さなカルボキシル基を結合したくさび形双頭型脂質 18(n) を設計・合成し (図 11)、水中での自己集積を試みた。その結果、メチレン鎖炭素数 n が偶数の場合、外径が約 30 nm と約 200 nm の 2 種類のナノチューブ構造が混在して得られることを見出した^{11a)}。これら

Fig. 10 Possible four types of monolayer lipid membranes (MLMs) from wedge-shaped bolaamphiphiles.

Fig. 11 Molecular structures of wedge-shaped bolaamphiphiles.

は遠心分離によって容易に各成分に分離できる。粉末X線回折(XRD)測定より、小さいナノチューブの場合は1種類、大きいナノチューブでは少なくとも3種類の多形現象が存在することが明らかとなった(図12)。18(12)²²⁾やガラクトース系類縁体19の単結晶X線構造解析²⁴⁾、系統的に得られたナノチューブやナノテープの粉末XRD解析結果などを詳細に分析した。その結果、XRDから得ることができる単分子膜の長周期間隔(d)と分子モデルから推定した分子長(L)の相関関係から、個々の分子配列様式を推定できることがわかった(図12)^{11a)}。こうして、18(14)–18(20)が自己集積して形成するナノチューブは分子が平行に配列した非対称単分子膜を基本構造としていることがわかった。

Fig. 12 (a) TEM image of the lipid nanotubes from 18(14). (b) Powder XRD patterns for the separated relatively larger and (c) smaller nanotubes in diameters.

4.2 精密な内径制御

4.1 で述べた有機ナノチューブは言い換えれば、両端の親水部の大きさの違いによって膜が自発的に湾曲し、最終的にチューブ構造を形成している。双頭型脂質の両端親水部それぞれの断面積を a_l と a_s 、その分子長を L とするとシミュレーションモデルから内径 D はその分子長 L の1次に比例する^{11a)}。従って、分子長、言い換えればオリゴメチレン鎖の炭素数を変化させることで自己集積するナノチューブの内径を制御できる可能性がある。この親水部の断面積 a_l と a_s 、それぞれ同じ親水部をもつ類縁体の結晶中での分子配列やラングミュアープロジェクト膜の分子占有面積から、一方、分子長 L は分子モデルから見積ることができる。

そこでくさび形糖脂質 18(n)のメチレン鎖長($n=12, 14, 16, 18, 20$)を変化させた場合に得られるナノチューブ約250本について、その内径分布をTEM観察から評価した(図13)。その結果、その実測値は鎖長が $n=14$,

16, 18, 20 の範囲で計算値とよく一致しており、先のシミュレーションモデルどおりに集積体が形成されていることが実証できた。こうして、脂質の疎水部アルキル鎖の炭素数を2個ずつ変えることで、平均約1.5 nmの間隔で内径が制御できることを世界で初めて示した^{11a)}。

Fig. 13 The histograms of inner diameters observed for the lipid nanotubes from (a) 18(12), (b) 18(14), (c) 18(16), (d) 18(18), and (e) 18(20). Calculated values based on a simulation are also shown in parentheses.

4.3 アミノ基を他端に有する双頭型糖脂質

双頭型糖脂質 18(n)の場合、外径が異なる2種類のナノチューブが自己集積し、実質、多形制御は不可能であった。最近我々は、スペーサ鎖長を最適化することによって多形現象を制御して単一の *head-to-tail* 型の非対称単分子膜構造(図10最左)からなるナノチューブ構造を選択的に合成できることを示した^{11b)}。先の糖脂質 18(n)の片端にエチレンジアミンを導入しアミノ基をもつくさび形双頭型脂質 20(n)を新たに合成した(スキーム2)。ジメチルホルムアミド(DMF)溶液の減圧濃縮で得たフィルム状固体を水中で自己集積すると、炭素数が $n=18, 20$ の場合にナノチューブを、 $n \leq 17$ の場合にテープ構造を与えることを明らかにした^{25a)}。特に、炭素数が $n \leq 17$ の場合、赤外吸収スペクトルの CH_2 はさみ振動が斜方晶系垂直型のアルキル鎖副格子構造に帰属できる2つの吸収帯を与えるのに対し、 $n=18, 20$ の場合、三斜晶系あるいは単斜晶系並行型に帰属できる1本の吸収帯を与えることがわかった(図14)。さらに、粉末X線回折図の小角領域から単一の反射ピークが得られ、炭素数が $n \leq 17$ であれば、伸びきり分子長より少し大きい長周期間隔を与えるのに対し、 $n=18, 20$ ではそれより小さい長周期間隔を与えた。以上の結果は得られたナノチューブが非対称単分子膜からなる、内表面にアミノ基が存在する異なる内外表面から構成される構造であることを強く示唆した。しかも、20(18)は自己集積の際、水分散液のpHを制御することにより内径が20–25 nmと70–80 nmの2種類の有機ナノチューブを選択的に構築できることを見出した(図15)²⁵⁾。

Scheme 2 Synthesis of wedge-shaped bolaamphiphile 20(n).

Fig. 14 Partial FT-IR spectra of the CH₂ scissoring bands for the tape (n = 12, 14, 16, and 17) and tubular structures (n = 18 and 20) from 20(n).

Fig. 15 STEM images for the two different self-assembled lipid nanotubes from 20(18).

4.4 オリゴグリシン部位を他端に有する双頭型糖脂質

多形制御をさらに完璧にするために、ナノチューブ内表面付近での二次元水素結合ネットワーク形成による裏打ち安定化の可能性を検討した。くさび形双頭型糖脂質の多端にオリゴグリシン(1-3 量体)を導入し、グルコース残基とアミノ基末端を有する双頭型糖脂質 21(n, m) を設計、合成した(図 11, スキーム 3)。水中での自己集

積挙動はグリシン残基数mに大きく依存し、m が 1 から 3 へと増加するに伴い、自己集積形態はナノファイバー状からナノチューブへと顕著に変化した²⁶⁾。赤外吸収スペクトルでポリグリシン II 型の水素結合形成に帰属できる CH 変角(1418 cm⁻¹)および骨格振動(1026 cm⁻¹)はグリシン 3 量体が導入された 21(11, 3)の場合顕著になり、水素結合ネットワークによる非共有結合的な裏打ち安定化が起こっていることを示した(図 16)。また、CH₂ はさみ振動の赤外吸収帯は 1473 cm⁻¹ に単一のピークを与え、分子が非対称単分子膜を形成していることを示唆した。詳細な電子顕微鏡観察から内径は 7-9 nm、膜厚は約 3-4 nm であった。この双頭型脂質から自己集積するナノチューブは我々が知る限り、電子顕微鏡で実際に観察評価された脂質ナノチューブの中で最小内径を有し、かつ、単分子膜構造からなる構造体であると推察できる。

Scheme 3 Synthesis of wedge-shaped bolaamphiphile 21(11,3).

Fig. 16 TEM image of the self-assembled lipid nanotubes from 21(11,3) and their possible molecular packing.

5. 単糖単鎖型のペプチド脂質

2.では双頭型ペプチド脂質の自己集積について述べた。ここでは、グリシルグリシン残基を長さが異なる飽和脂肪酸に結合させたペプチド脂質 22(n) (図 17) を水中で自己集積させた。その結果、脂質分子 22(n) の水溶液と希酢酸水溶液とを、あるいは酢酸銅(II)、酢酸マンガ(II)、塩化鉄(III)などの遷移金属イオン水溶液とを常温、大気中でただ混合するだけで、有機ナノチューブが効率よく自己集積することがわかった²⁷⁾。ナノチューブの外径や内径は脂質分子の鎖長、混合する希酢酸や遷移金属イオンの違いによって、外径で 60–500 nm まで、内径で 20–150 nm まで制御できる。例えば、22(13)の水溶液と希酢酸水溶液から得られた有機ナノチューブの外径は 60–80 nm、内径は 25–35 nm であり、22(13)の水溶液と酢酸銅(II)水溶液から得られた有機ナノチューブの外径は 100–120 nm、内径は 30–40 nm であった(図 18)。

Fig. 17 Molecular structures of tube-forming compounds.

Fig. 18 TEM image of metal-coordinated nanotubes from 22(13) and their possible molecular packing.

分子はグリシン残基間のポリグリシン II 型水素結合ネットワークにより安定化した脂質二分子膜を形成し、それが 5–30 層程度まで重なってナノチューブ膜構造を構築していることが明らかとなった²⁷⁾。また、銅などの遷移金属イオンが分子末端のカルボキシレートアニオンに配位し、これまでに例のない遷移金属イオンと脂質分

子が層状に積み重なる有機ナノチューブを形成している。さらに、遷移金属イオンが円筒層状に分布していることから、化学的還元や焼成操作により金属ナノチューブや金属酸化物ナノチューブを与える自己鋳型として機能する。実際、銅配位型有機ナノチューブを 500 °C 程度で焼成したところ、銅酸化物ナノチューブが形成することがわかった²⁷⁾。

6. 重合性官能基を含む糖脂質

有機ナノチューブに各種溶媒や加熱に対する耐性を持たせるために、我々是有機ナノチューブという分子集積体を重合反応マトリックスとする高分子化を試みた。まず疎水性に重合性のジアセチレン基を導入した 23 を設計、合成した(図 17)^{28a)}。自己集積を検討した結果、重合前の脂質は内径が 80–120 nm のナノチューブを与えた。このナノチューブは分子が平行に充填した非対称単分子膜が *head-to-tail* 型に積層した構造からなっており、その分子の傾きは 45° 程度と重合に適することがわかった。次にナノチューブ分散液へ紫外線を照射し、ジアセチレン基の重合反応を試みた。その結果、ナノチューブ分散液は赤紫色に呈色し、チューブ内で重合反応が進行し、ポリジアセチレンが生成した(図 19)。重合前の乾燥状態ナノチューブは 145 °C で融解するのに対し、重合後は 190 °C まで安定に構造を保持していた。さらに、重合前のナノチューブが水溶液中で 60 °C において分子が解離して再溶解するのに対し、重合後は 100 °C でも安定にチューブ状構造を保持していることがわかった。同様な溶媒に対する耐性は、1-グルコサミド系糖脂質 12–14 における二重結合を重合性官能基であるジアセチレン基に置き換えた 24(n) (図 17) についても得られた^{28b)}。

Fig. 19 Polymerization of 23 using a self-assembled nanotube architecture as a reaction matrix.

7. 有機ナノチューブの大量合成

有機ナノチューブの事業化を通した社会への普及を図るために、合成原料の低コスト化と安全性の観点から分子構造要素の見直しを行った。具体的には、ブドウ糖とオレイン酸をアミド結合で連結した糖脂質 14 (スキーム

1)と、ラウリン酸、またはミリスチン酸をグリシルグリシンとアミド結合で連結させたペプチド脂質 25(n) (n=12, 14) (図 17) の計 3 種類の分子に着目した。それらをエタノールなどのアルコール系溶媒中で自己集積させた結果、興味あることに、溶媒を濃縮させるという簡便な操作で有機ナノチューブ(内径は分子に依存するが 40–200 nm, 外径が 70–500 nm, 長さが数 μm 以上)が得られることを見出した²⁹⁾。有機溶媒はナノチューブ原料をよく溶解させるために、同容量の水溶媒を用いた場合と比較して 1000 倍以上重量の固体粉末としてナノチューブが得られる(図 20)。従来の水溶媒を用いる場合と比較して、自己集積は 1 段階で完結し、短時間でナノチューブが形成できる。実験室レベルでは 100 g 以上の、工場レベルでは 10 kg 以上の生産が可能である。現在、これら 3 種類のナノチューブはオーガニックナノチューブ AIST[®] として商標登録され、2007 年 4 月から民間企業等にサンプル提供契約を締結した上で提供されている。

Fig. 20 One hundred gram of organic nanotubes prepared with 14 and the SEM image of the solid powders.

8. 形態制御

8.1 チューブ-コイル-ツイスト状の連続的形態制御

分子を構造要素とする組織化は単に分子集積体を合成するに留まらない。長さ、厚さ、径などが数 nm 以内の精度で制御された高いアスペクト比をもつ分子集積体は、例えば、金属アルコキシド類のゾル-ゲル反応^{2,30)}、あるいは無機ナノ化合物とのハイブリッド化³¹⁾において好適なナノ構造を与える。3.1 でナノチューブ構造に集積した糖脂質混合物 7 のうち、飽和成分 7a はツイスト状リボン構造に、モノエン成分 7b はチューブ構造に自己集積することがわかった(図 21 右最上と右最下)¹⁸⁾。これら 2 成分が理想混合して集積すれば、チューブ形態からツイスト状リボン形態まで一次元ナノ構造を望みどおりに制御できる可能性がある。我々は、そこで飽和型成分 7a とモノエン型成分 7b を任意の割合で混合し、連続的に組成変化させた 2 成分系自己集積を試みた。その結果、初めて、チューブ状-コイル状-ツイスト状に至る集積形態を連続的に、かつ自在に調節できる可能性を見出した(図 21 左)¹⁸⁾。

Fig. 21 A variety of 1-D self-assembled morphologies (left). TEM images for self-assembled twist, coil, and tube morphologies (right).

8.2 長さ制御

目的や用途に応じた有機ナノチューブ長さに対するニーズは高い。しかしながら、精密な長さ制御を分子骨格や官能基配置などの分子内部の構造設計によってのみで達成した例は残念ながら未だない。これまで、自己集積に用いる溶媒組成を変えたり、自己集積時の冷却速度を T_{g-1} 付近で変化させる試みがなされている³²⁾。我々は、糖脂質 13 から成る有機ナノチューブを含む水分散液に対してマグネチックスターラーによる穏和な機械的攪拌を適用した。その結果、500 回転で 6 時間作用させると、もともと数百 μm 長さのナノチューブが 1–10 μm 程度に短小化できることを確認した³³⁾。系統的に条件を変化させたところ、攪拌時間と攪拌速度に制御されてナノチューブ長さを短小化できる簡易的手法を見出した。

9. 中空シリンダー部の特性と包接機能

糖脂質混合物 7 から構成される有機ナノチューブ(内径約 10 nm)の中空シリンダー空間に束縛された水は、バルク水に比べて約 20% 極性が低下し(エタノールに相当)、3–4 cP 相当(室温の水の 3–4 倍程度、 -20°C 程度の水相当)の粘性を示すことがわかった^{34,35)}。さらに、13 から自己集積するナノチューブは、種々のサイズの高分子ナノ粒子(1–50 nm)、緑色蛍光タンパク質(3 × 4.5 nm)、マグネタイト(約 10 nm)、球状タンパク質フェリチン(12 nm)などの比較的巨大なゲスト物質を毛細管力で中空シリンダー部に包接できる^{23,36,37)}。最近我々は、ナノチューブ溶液とゲスト物質溶液を混合するだけで、毛細管力を用いなくとも、静電的引力により巨大ゲスト分子を中空シリンダー部に包接できることを報告した^{11b)}。すなわち、20(18)から自己集積するナノチューブは内表面に正電荷を部分的にもたせることができ、表面が負電荷をもつアニオン性ラテックス粒子(外径 20 nm)やフェリチン、さらには、二重らせん DNA(長さ 56 μm)を効率的に中空シリンダー部に包接できることを初めて実証した。一方、表面が正電荷をもつフェリチン類縁体(Dps, 外径 9 nm)は包接できない(図 22)。逆に、18(18)から自己集積した内表面がカルボキシル基、外表面が水酸基で被覆されたアニオン性ナノチューブ

ブ(内径 20 nm)は Dps を包接できるが, フェリチンは包接しないことがわかった^{25b)}。興味深いことに, 毛細管力を利用するとゲスト物質を内部に包接できた内外表面が電荷をもたない 13 から成るナノチューブの場合, 単なる溶液中で混合しても有効な静電相互作用が働かないためにゲスト物質を一切包接できないことがわかった。つい最近我々は, 金ナノ粒子やフェリチンが有機ナノチューブの中空シリンダー中, 言い換えれば有機ナノチャンネル中を拡散する現象に関して定量的な評価を行うことに成功している^{25b)}。

Fig. 22 TEM images of the lipid nanotubes from 20(18) that show effective encapsulation of ferritin (upper) and no encapsulation of Dps (lower).

おわりに

ナノチューブといえば誰しもカーボンナノチューブを想像する。しかし, 内径は 1–10 nm であり, 一般にはナノチューブ両端は閉じている。そこで, ゲスト物質をカーボンナノチューブ中に包接するためには両端部を開放させるための過酷な化学反応, あるいは包接のために高真空や高温条件が必要となり, 生体物質を包接するには決して好適ではない。両端が開放しており, しかも適度な柔軟性もち³⁸⁾, 内外表面の官能基特性を自由に制御できる有機ナノチューブはメゾスケール系ホスト–ゲスト科学の主役として期待できる²³⁾。しかしながら, ゲストに対して合目的な有機ナノチューブホストを創製するためには内表面の官能基, 内表面電荷の種類と分布, 内径サイズ, 中空シリンダー長さなど, 従来のホスト–ゲスト化学では考慮する必要がなかった設計要素を念頭におかなければならない。最近では, 均一な穴径 (50 nm–5 μ m) をもつ多孔性酸化アルミナ膜やポリカーボネート膜を鋳型として用いて各種高分子ナノチューブの形成が進んでいる³⁹⁾。しかし, 大量合成の観点からは溶媒の濃縮により, 沈殿としてナノチューブが析出してくる有機化学的手法は圧倒的に有利である。まだまだ, 未解決, 未開拓の課題は多いが有機ナノチューブに関する興味は尽きない。

(2007 年 11 月 2 日受理)

文 献

- 1) G. Stubbs, *Seminars in Virology*, 1, 4052 (1990)
- 2) T. Shimizu, M. Masuda, H. Minamikawa, *Chem. Rev.*, 105, 1401 (2005)

- 3) (a) S. Iijima, *Nature*, 354, 56 (1991); (b) P. M. Ajayan, *Chem. Rev.*, 99, 1787 (1999); (c) M. Remskar, *Adv. Mater.*, 16, 1497 (2004)
- 4) M. A. B. Block, C. Kaiser, A. Khan, S. Hecht, *Top. Curr. Chem.*, 245, 89 (2005)
- 5) (a) T. Shimizu, M. Masuda, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 2812 (1997); (b) T. Shimizu, R. Iwaura, M. Masuda, T. Hanada, K. Yase, *ibid.*, 123, 5947 (2001); (c) T. Shimizu, *Macromol. Rapid Commun.*, 23, 311 (2002); (d) R. Iwaura, K. Yoshida, M. Masuda, M.O.-Kameyama, M. Yoshida, T. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 1009 (2003); (e) R. Iwaura, T. Shimizu, *ibid.*, 45, 4601 (2006); (f) R. Iwaura, F. J. M. Hoeben, M. Masuda, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, T. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 13298 (2006)
- 6) 清水敏美, 有機ナノチューブ, 環状・筒状超分子新素材の応用技術 (高田十志和編, シーエムシー出版, pp 43–64 (2006))
- 7) J. N. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*. Academic Press, Inc.: New York, 1985
- 8) T. Kunitake, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 31, 709 (1992)
- 9) J. H. Fuhrhop, W. Helfrich, *Chem. Rev.*, 93, 1565 (1993)
- 10) (a) K. Yamada, H. Ihara, T. Ide, T. Fukumoto, C. Hirayama, *Chem. Lett.*, 1984, 1713; (b) N. Nakashima, S. Asakuma, T. Kunitake, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 509 (1985); (c) P. Yager, P. E. Schoen, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 106, 371 (1984)
- 11) (a) M. Masuda, T. Shimizu, *Langmuir*, 20, 5969 (2004); (b) N. Kameta, M. Masuda, H. Minamikawa, N. V. Goutev, J. A. Rim, J. H. Jung, T. Shimizu, *Adv. Mater.*, 17, 2736 (2005)
- 12) T. Shimizu, M. Kogiso, M. Masuda, *Nature*, 383, 487 (1996)
- 13) M. Kogiso, S. Ohnishi, K. Yase, M. Masuda, T. Shimizu, *Langmuir*, 14, 4978 (1998)
- 14) T. Shimizu, M. Kogiso, M. Masuda, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 6209 (1997)
- 15) T. Shimizu, S. Ohnishi, M. Kogiso, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 37, 3260 (1998)
- 16) (a) M. Kogiso, Y. Okada, T. Hanada, K. Yase, T. Shimizu, *Biochim. Biophys. Acta*, 1475, 346 (2000); (b) M. Kogiso, Y. Okada, K. Yase, T. Shimizu, *J. Colloid Interface Sci.*, 273, 394 (2004)
- 17) G. John, M. Masuda, Y. Okada, K. Yase, T. Shimizu, *Adv. Mater.*, 13, 715 (2001)
- 18) G. John, J. H. Jung, H. Minamikawa, K. Yoshida, T. Shimizu, *Chem. Eur. J.*, 8, 5494 (2002)
- 19) (a) J. H. Jung, G. John, K. Yoshida, T. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 10674 (2002); (b) J. H. Jung, T. Shimizu, *Chem. Eur. J.*, 11, 5538 (2005)
- 20) S. Kamiya, H. Minamikawa, J. H. Jung, B. Yang, M. Masuda, T. Shimizu, *Langmuir*, 21, 743 (2005)
- 21) (a) M. S. Spector, J. V. Selinger, J. M. Schnur, *Topics in Stereochemistry* (eds. M. M. Green, R. J. M. Nolte, E. W. Meijer), Vol. 24, pp 281–372 (2003); (b) K. Yoshida, H. Minamikawa, S. Kamiya, T. Shimizu, S. Isoda, *J. Nanosci. Nanotech.*, 7, 960 (2007)
- 22) M. Masuda, T. Shimizu, *Chem. Commun.*, 2001, 2442
- 23) T. Shimizu, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.*, 44, 5137 (2006)
- 24) M. Masuda, T. Shimizu, *Carbohydr. Res.*, 340, 2502 (2005)
- 25) (a) N. Kameta, M. Masuda, H. Minamikawa, T. Shimizu, *Langmuir*, 23, 4634 (2007); (b) N. Kameta, M. Masuda, H. Minamikawa, Y. Mishima, I. Yamashita, T. Shimizu, *Chem. Mater.*, 19, 3553 (2007)
- 26) N. Kameta, G. Mizuno, M. Masuda, H. Minamikawa, M. Kogiso, T. Shimizu, *Chem. Lett.*, 36, 896 (2007)
- 27) M. Kogiso, Y. Zhou, T. Shimizu, *Adv. Mater.*, 19, 242 (2007)
- 28) (a) M. Masuda, S. Masubuchi, T. Shimizu, 日本化学会春季年会予稿集, 1–D 2–45 (2005); (b) S. Kamiya, H. Minamikawa, M. Masuda, T. Shimizu, *Polymer Preprints, Japan*, 54, No. 2, 4799 (2005)

- 29) (a) 清水敏美, *Polyfile*, **44**, 33 (2007); (b) 清水敏美, *WEB Journal*, No. 83, 2 (2007); (c) 浅川真澄, 清水敏美, 未来材料, **7**, 38 (2007)
- 30) (a) J. H. Jung, S. Shinkai, T. Shimizu, *Chem. Rec.*, **3**, 212 (2003); (b) Q. Ji, R. Iwaura, M. Kogiso, J. H. Jung, K. Yoshida, T. Shimizu, *Chem. Mater.*, **16**, 250 (2004); (c) Q. Ji, T. Shimizu, *Chem. Commun.*, 2005, 4411; (d) Q. Ji, R. Iwaura, T. Shimizu, *Chem. Mater.*, **19**, 1329 (2007)
- 31) (a) Y. Zhou, Q. Ji, M. Masuda, S. Kamiya, T. Shimizu, *Chem. Mater.*, **18**, 403 (2006); (b) Y. Zhou, M. Kogiso, C. He, Y. Shimizu, N. Koshizaki, T. Shimizu, *Adv. Mater.*, **19**, 1055 (2007)
- 32) B. N. Thomas, C. R. Safinya, R. J. Plano, N. A. Clark, *Science*, **267**, 1635 (1995)
- 33) B. Yang, S. Kamiya, H. Yui, M. Masuda, T. Shimizu, *Chem. Lett.*, **32**, 1146 (2003)
- 34) H. Yui, K. Koyama, Y. Guo, T. Sawada, G. John, B. Yang, M. Masuda, T. Shimizu, *Langmuir*, **21**, 721 (2005)
- 35) Y. Guo, H. Yui, H. Minamikawa, M. Masuda, S. Kamiya, T. Sawada, K. Ito, T. Shimizu, *Langmuir*, **21**, 4610 (2005)
- 36) H. Yui, Y. Shimizu, S. Kamiya, M. Masuda, I. Yamashita, K. Ito, T. Shimizu, *Chem. Lett.*, **34**, 232 (2005)
- 37) (a) B. Yang, S. Kamiya, K. Yoshida, T. Shimizu, *Chem. Commun.*, **5**, 500 (2004); (b) B. Yang, S. Kamiya, Y. Shimizu, N. Koshizaki, T. Shimizu, *Chem. Mater.*, **16**, 2826 (2004)
- 38) (a) H. Frusawa, A. Fukagawa, Y. Ikeda, J. Araki, K. Ito, G. John, T. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 72 (2003); (b) T. Fujima, H. Frusawa, H. Minamikawa, K. Ito, T. Shimizu, *J.*

Phys.: Condens. Matter, **18**, 1577 (2006)

- 39) (a) C. R. Martin, *Science*, **266**, 1961 (1994); (b) Y. Guo, H. Yui, H. Minamikawa, B. Yang, M. Masuda, K. Ito, T. Shimizu, *Chem. Mater.*, **18**, 1577 (2006)

PROFILE

清水敏美 産業技術総合研究所界面ナノアーキテクトニクス研究センター・研究センター長 筑波大学大学院数理物質科学研究科・教授(連携大学院)工学博士

〔経歴〕1977年京都大学大学院工学研究科修士課程修了。1984年京都大学工学博士。1977年工業技術院繊維高分子材料研究所, 1994年物質工学工業技術研究所を経て, 2001年より独立行政法人産業技術総合研究所界面ナノアーキテクトニクス研究センター長。1997年より筑波大学化学系併任教授, 現在に至る。その間1990年-91年西ドイツベルリン自由大学博士研究員(J.-H. Fuhrhop教授)。1998年通商産業大臣表彰, 2001年高分子学会賞, 2006年日本化学会学術賞受賞。〔専門〕分子集合体科学。〔連絡先〕e-mail: tshzmz-shimizu@aist.go.jp