

有機ナノチューブ大量合成法の開発

徐放性医薬、健康食品など産業応用への道を開く

水に溶けやすい部分と油に溶けやすい部分を併せ持つ両親媒性分子を新たに設計・合成し、有機溶媒中で自己集合させることで、内径が40～200nm、外径が70～500nm、長さが数～数百 μm の種々の有機ナノチューブを合成する技術を開発した。従来法と比較して溶媒の使用量が1,000分の1以下と少なく、有機ナノチューブを大量に製造できる(図1)。有機ナノチューブは、カーボンナノチューブとは異なって、水中への分散性が優れており、また、タンパク質や核酸などの10nm以上の大きさのゲスト物質を内部に取り込むことができることから、医療、健康、ナノバイオ分野など幅広い応用が期待される。

We have newly designed and synthesized amphiphilic molecules, and have developed a technique for the synthesis of various organic nanotubes of 40 – 200 nm in inner diameter, 70 – 500 nm in outer diameter, and several to hundreds μm in length by self-assembling them in organic solvents. This method needs less than one thousandth of the solvent used by conventional methods, enabling mass-production of organic nanotubes (Figure 1). Since they have excellent dispersibility in water, unlike carbon nanotubes, and can encapsulate guest substances of over 10 nm in size, such as proteins and nucleic acids, they are expected to be applied in various fields such as medical, health, and nanobio technologies.

有機ナノチューブ

近年めざましい発展を遂げてきたナノテクノロジーの研究では、トップダウン型手法とボトムアップ型手法が知られている。前者は、バルク材料から出発してそのサイズを微細化していく手法であり、これまで半導体技術を支えてきた超微細加工技術がこれにあたる。後者は、原子や分子を構成単位として、階層的に大きなサイズへと組み上げていく手法であり、超微細加工技術の最小限界を超える技術として期待されている。

このボトムアップ型手法を支える重要な考え方の1つとして超分子化学がある。超分子化学とは、分子を構成単位として、その分子間相互作用に基づく集合体の機能を研究する学問であり、この分野での研究によって分子設計・合成・集合体構築などそれぞれの技術が理解され、応用されるようになってきた。ここでは、このような研究の中でわれわれが開発した、分子が自発的に集まること(自己集合と呼ぶ)によって形成する内径40～200nmの中空の繊維状構造体(有機ナノチューブ)を効率的に大量合成する技術について紹介する。



図1 (左) 有機ナノチューブ(平均外径 = 80nm、平均内径 = 60nm)で構成される白色固体粉末(重量は約100グラム)と(右)その走査電子顕微鏡写真

背景と従来法の問題点

炭素原子で構成されるカーボンナノチューブが、その用途開発、実用化、量産化の観点から精力的に研究されている。一方、有機ナノチューブは、石鹸分子のように1個の分子中に水に溶けやすい部分(親水部)と油に溶けやすい部分(疎水部)を併せ持った両親媒性分子が水中での自己集合により、多層カーボンナノチューブと同程度のサイズのナノチューブ構造を形成している。リン脂質、糖脂質、ペプチド脂質など、限られた両親媒性分子だけがナノチューブ形態に自己集合することが知られている。有機ナノチューブのサイズは用いる分子によってサイズが異なるが、一般的には内径が10～200nm、外径が40～1,000nm、長さが数～数百 μm である。分子はその親水部を外側に向けた二分子膜構造を形成し、円筒層状に重なった膜構造をしている(図2)。数百万個以上もの分子が化学結合ではなく、分子間力だけで寄り集まって整然と配列し、安定なチューブ状構造をしているのが大きな特徴である。

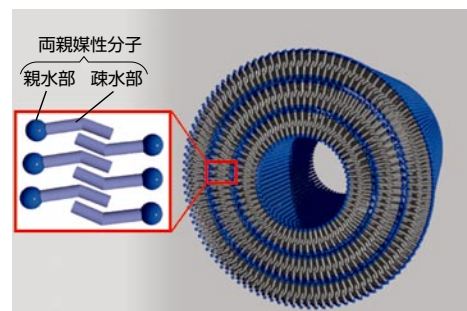


図2 有機ナノチューブの代表的な分子充填模式図。オタマジャクシ型をした両親媒性分子の頭部が親水部、尾部が疎水部を示す。

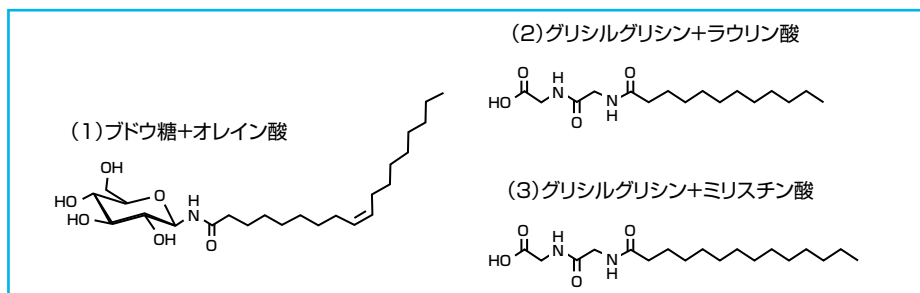


図3 有機ナノチューブ形成用糖脂質(1)とペプチド脂質(2),(3)の分子構造式

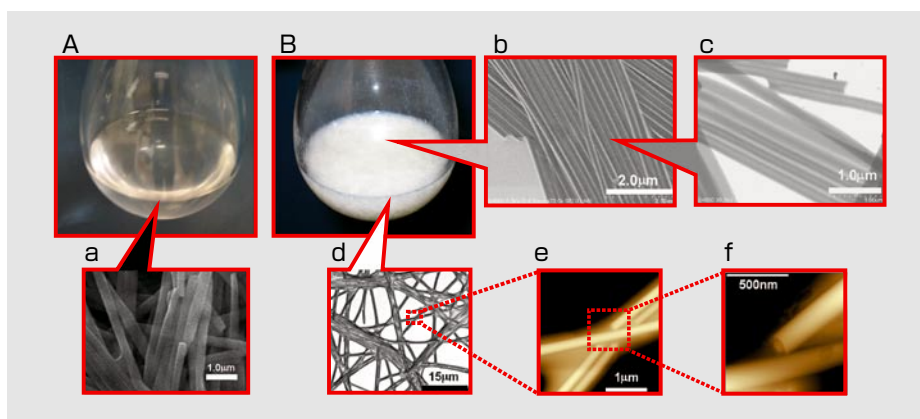


図4 従来の方法で合成した有機ナノチューブ分散溶液(A)とその走査電子顕微鏡像(a)、大量合成法により得られる有機ナノチューブ分散溶液(B)とその電界放出型走査電子顕微鏡像(b)、走査型透過電子顕微鏡像(c)、共焦点レーザー走査顕微鏡像(d)、原子間力顕微鏡像(e,f)

有機ナノチューブの合成技術としては、水中での自己集合法があったが、これは重量にしてナノチューブの1,000倍から10,000倍もの大量の水を必要とする欠点があった。さらに、分子を最終的にチューブ状の集合体へ変化させるには多くのステップと長時間が必要である。このため、実験室レベルではナノチューブ1グラム以上の大量合成は困難とされてきた。

有機ナノチューブの合成

今回、ナノチューブ形成用に、天然の糖やペプチド、脂肪酸といった低コストで安全な原材料を親水部と疎水部に用いて両親媒性分子を設計し、合成した。具体的には、果実や蜂蜜から豊富に取れるブドウ糖とオリーブオイルの主成分として知られるオレイン酸をアミド結合で連結した糖脂質(1)と、ココナツオイルやヤシ油に含まれるラウリン酸、ヤシ油やパーム油に含まれるミリスチン酸とタンパク質を構成する最小のペプチドであるグリシルグリシンをアミド結合で連結したペプチド脂質(2, 3)の3種類の分子を設計し、合成した(図3)。

従来法で糖脂質(1)から2mgの有機ナノチューブを合成するには、重量で7,500倍の蒸留水(15mL)と95度での加熱操作、さらには3日間の形態変化のための時間を必要とし

た(図4A)。われわれが開発した有機溶媒を利用する方法では、まず糖脂質(1)を少量のアルコール系溶媒に溶解し、その溶液に貧溶媒(溶解度に限界がある溶媒)を加えて数時間室温放置することで、同じ容量の溶媒(15mL)と糖脂質(1)から100mgの有機ナノチューブを得ることに成功した(図4B)。透過電子顕微鏡、走査電子顕微鏡、原子間力顕微鏡により、得られた白色固体は内径が40~200nm、外径が70~500nm、長さが数 μm 以上の有機ナノチューブであることを確認した(図4)。有機ナノチューブを各種顕微鏡で観察することを考慮して、従来法の50倍濃厚な有機ナノチューブ分散溶液を得る合成例を示したが、より濃厚な条件でも同様に合成することを確認している。

今回開発した合成法では、溶媒を室温で放置あるいは濃縮するという簡便な操作で、しかも、ナノチューブの材料をよく溶かす有機溶媒を使用したために、例えば、ペプチド脂質(2)を使用した場合には、従来の1,000分の1という少ない溶媒使用量で有機ナノチューブの固体粉末が大量(実験室レベルで100グラム以上、図1)に製造できた。これは、分子が水中でのナノチューブ形成のような多段階のステップを経ずに、1段階でナノチューブ構造に自己集合したことにより、非常に短時間でしかも大量に得られたと考えられる(図5)。

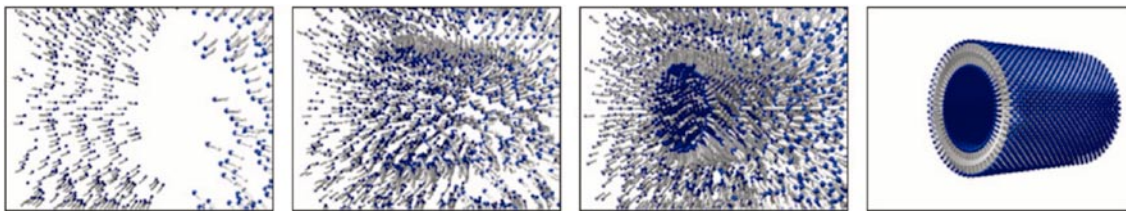


図5 有機溶媒中での両親媒性分子自己集合メカニズムを示した推定図 (Copyright© Nanotechnology Research Institute, AIST)

金属配位型有機ナノチューブの合成

前項では糖脂質とペプチド脂質から有機溶媒を使用して有機ナノチューブを効率的に合成する方法を述べたが、それとは別にペプチド脂質を用いた有機ナノチューブの合成法として、遷移金属との配位結合を利用する方法を開発した。ペプチド脂質は、末端にカルボキシル基をもっているため、水酸化ナトリウム水溶液にナトリウム塩として溶解する。この水溶液に鉄、コバルト、ニッケル、銅の各種遷移金属イオンを加えると、遷移金属イオンとナトリウムイオンが溶液中で交換し、ペプチド脂質と遷移金属イオンの錯体が生成する。この錯体は水への溶解性が低いため、生成と同時に析出してくる。析出物を透過電子顕微鏡と走査電子顕微鏡で観察したところ、チューブ構造体（金属配位型有機ナノチューブ）であることが確かめられた（図6A, B）。

具体的には、ペプチド脂質 (3) 350mgを水酸化ナトリウム水溶液 (50mL) に溶解し、この水溶液に酢酸銅水溶液を加えることによって、銅配位型有機ナノチューブを析出物として得ることができる。

その他の遷移金属（鉄、コバルト、ニッケル）に関しても同様に、金属配位型有機ナノチューブを合成することができる。金属配位型有機ナノチューブの特徴は、金属に特徴的な発色が観察できることである。鉄は茶色、コバルトは紫色、ニッケルは緑色、銅は青色である（図6C）。その他の金属に依存した金属配位型有機ナノチューブの性質に関し

ては、現在検討中である。金属による性質の違いが明らかになれば、それぞれの特性を利用した用途開発の幅が広がるものと期待される。また、ここで報告した4種類の遷移金属以外にも金属配位型有機ナノチューブを形成する可能性があり、今後さらに研究を進めていく。

機能性物質の包接

この有機溶媒を使用する技術により、100グラム以上の有機ナノチューブを1リットル程度の有機溶媒で作成できるようになり（従来法では水が2,000リットル必要）、さらには、機能性物質を取り込む（包接する）ことができるナノチューブを製造するために、必要であった数日間以上もかかる真空乾燥が、有機溶媒から合成することで、数時間で完了するようになった。

ブドウ糖分子が環状に6～8個つながっているシクロデキストリンと呼ばれる環状分子は、その中空内孔に様々な有機低分子を取り込む（包接する）ことで、不安定な物質を安定化させたり、医薬や香料をゆっくりと放出したり（徐放性）、水に溶けにくい物質を溶解させたりする機能をもっている。そのため、食品分野、メディカル応用、家庭用品など様々な分野で広く利用されている。一方、糖脂質が自己集合して形成する有機ナノチューブは水中によく分散するが、このナノチューブ内部に、シクロデキストリンでは取り込むことができない大きな物質、例えば、タンパク質、核酸、ウイルス、金属ナノ粒子などを内部に取り込ませて、

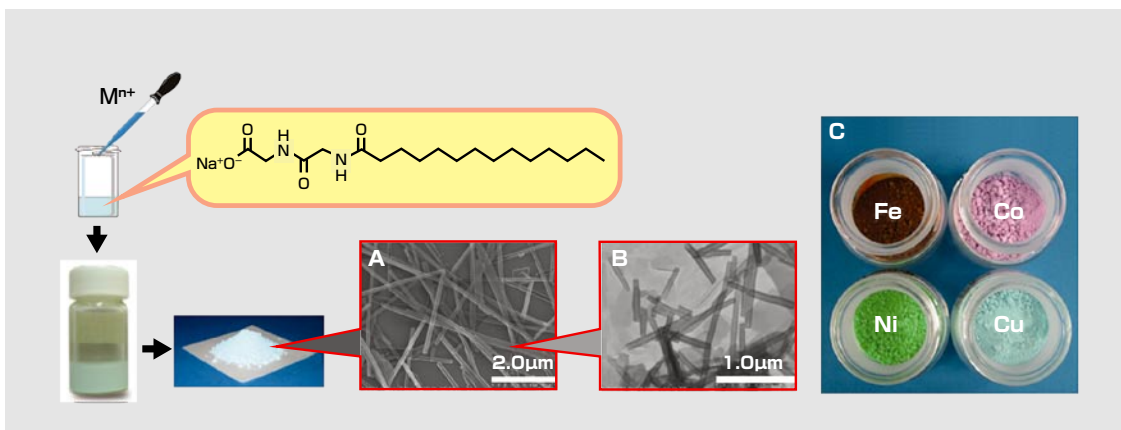


図6 金属配位型有機ナノチューブの合成と電解放出型走査電子顕微鏡観察像 (A)、走査型透過電子顕微鏡観察像 (B)、鉄 (Fe)、コバルト (Co)、ニッケル (Ni)、銅 (Cu) 各種イオンを添加することによって得られる各種金属配位型有機ナノチューブ固体粉末 (C)

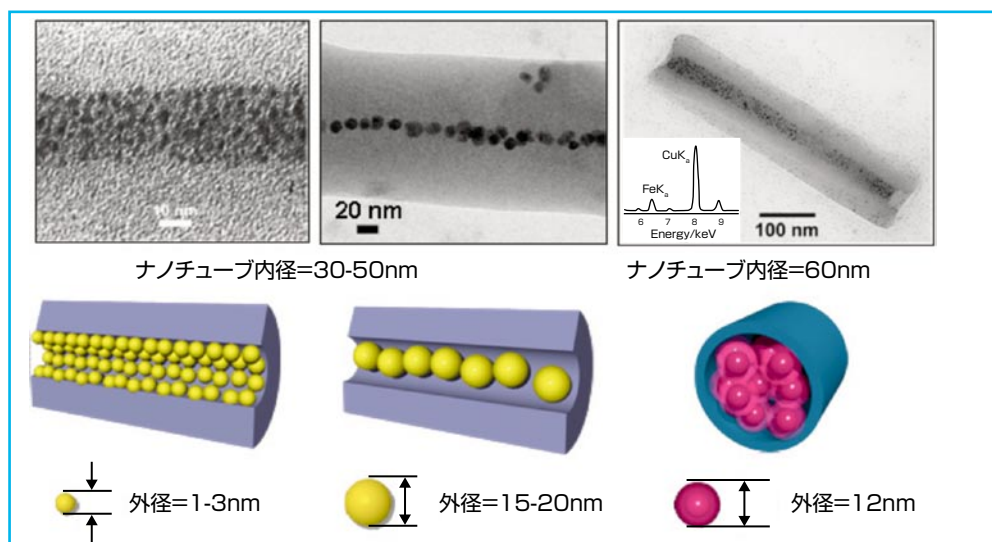


図7 (左、中) 内径が30～50nmの有機ナノチューブの内部に2種類の大きさが異なる金ナノ粒子を取り込んだ様子、(右) 内径が60nmの有機ナノチューブに外径が12nmのフェリチンが取り込まれた状況を示す電子顕微鏡写真

水中に分散させることが可能である。例えば、内径が30～60nmの有機ナノチューブを用いて、1～20 nm程度の金ナノ粒子や直径12nmの球状タンパク質（フェリチン）を内部に取り込ませることも成功している(図7)。

現在、包接機能を応用したシクロデキストリン包接品は、すでに事業化されているものも多いが、今回、開発した有機ナノチューブは、大量合成が可能であり、また、大きな分子の取り込みが可能なることから、新しい包接機能をもつ物質としての産業応用が期待される。

今後の展開と応用

ここまで述べてきたように、自己集合するように設計された分子は、その分子構造に刻み込まれたプログラムに従って、自発的に目的とする構造体へと組み上がっていく。そのプロセスは、エネルギー的に有利であり、その構造は必要とする時期が過ぎれば、少ないエネルギーでまた分子1個1個に分解してくれるので、環境にも優しい。有機ナノチューブ用に設計された分子はこれまでもいくつか報告されているが、今回われわれが開発したように天然の原料で構成されたシンプルな構造をもち、有機ナノチューブの原料として比較的安価に量産できる分子は、非常にまれである。また、その分子が自己集合することによって、容易に大量合成できる有機ナノチューブの報告は、今回が初めてであり、その材料としての用途開発が進み商品化されればその波及効果は非常に大きい。

この有機ナノチューブは、カーボンナノチューブとは特性も機能も異なるナノチューブ構造体であり、今後の応用、開発研究、実用化の研究が日本発の研究としていっそう加速するものと考えられる。そこで現在、「オーガニックナノチューブ AIST」と命名し、登録商標を申請中である。

今後は、吸着、包接、徐放効果のある新しい有機ナノ

チューブコンテナや有機ナノチューブキャリヤとして、(1) 農業用(プリオン除去、徐放性肥料など)、(2) 食品(脂肪排出、機能性ファイバーなど)、(3) 健康(脱毛予防、アレルギーフィルターなど)、(4) 医療(標的ドラッグデリバリーシステム、血液浄化、ウイルス捕捉、インシュリン投与、噴霧など)、(5) 環境(金属微粒子除去など)、(6) その他、女性、高齢者用の健康食品添加用材料、といった各分野への応用を視野に入れて、有機ナノチューブの用途開発を進めて行く。

また、用途開発と並行して、有機ナノチューブの事業化を目指すために、各分野で関連商品を開発している企業へのサンプル提供、さらには関連企業との共同研究を行う体制を整えたいと考えている。

関連情報

- 1) T. Shimizu, M. Masuda, H. Minamikawa, Chem. Rev., 105, 1401 (2005).
- 2) M. Kogiso, Y. Zhou, T. Shimizu, Adv. Mater., in press (2006).
- 3) 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]、シーエムシー出版、pp.43-64 (2006).

●この研究成果は独立行政法人 科学技術振興機構（以下「JST」という）と産総研の共同研究【戦略的創造研究推進事業（CREST）プロジェクト、平成12～17年度】およびJSTの委託研究【戦略的創造研究推進事業発展研究（SORST）プロジェクト、平成17～19年度】により得られたものである。

●プレス発表 2006年7月20日：「白い有機ナノチューブの大量合成に成功」

● 問い合わせ先

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 高軸比ナノ構造組織化チーム

主任研究員 浅川 真澄

E-mail: masumi-asakawa@aist.go.jp

〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1 中央第5