

ナノ・バイオ融合研究 ～バイオ素材によるボトムアップ型ナノ配列制御～

田中秀吉

近年のナノテクノロジーとバイオテクノロジーの技術的進展によって、これらが取り扱う研究対象が「ナノ分子構造体」という近いスケールに入ってきたことにより、ナノテクノロジーの技術コンセプトのひとつであるボトムアッププロセスにバイオ系物質を活用しようという動きが出てきた。これらは、分子素材による高機能の創出に繋がる技術として発展が期待される。本稿では、バイオ素材を使ったボトムアップ型ナノ配列制御の基盤となる DNA タイリング技術の研究開発について紹介する。

1 はじめに

ナノテクノロジーとは物質をナノメートルの精度で加工することによってその特性を極限的に制御、活用する技術全般を指す。これらは、既存のデバイス性能や情報処理に関わる技術を飛躍的に高性能化するものとして、各方面で積極的に研究が進められている。小型化という観点からは、ナノテクノロジーという言葉が使われる以前からデバイス上の素子をより小さく作りこんで集積度を上げることで、より高性能かつ低消費電力なデバイスを実現しようという取組みが継続されてきた。これらの取組みは一般に大きな素材を小さく加工していく方法ということでトップダウン方式と呼ばれる技術コンセプトであり、素子の小型化による省電力化と高密度化という従来からの流れに沿ったものであった^[1]。

NICT では物質を構成する原子や分子を積み上げていくことによって目的とする物質や構造を作り上げようとするボトムアップ方式と呼ばれる技術コンセプトを実現するための研究を進めている。この方式は文字通り、物質の高次構造をその最小構成要素である原子から作り上げることによって将来の ICT デバイスへ向けた究極的な素子機能を発現させようというものであり、ナノテクノロジーが目指すゴールイメージのひとつである^[2]。

物質やデバイス構造を原子一個一個から任意に作り上げていこうとするボトムアップ的アプローチは、物質の最小構成単位である原子の結合や配置を直接制御するという点で画期的であるが、現実の物質はきわめて膨大な数の原子から構成されておりこれらを1つ1つ並べ替えて目的とする構造体を作り上げるには途方もない手間と時間がかかる^[3]。この問題に対して、

NICT ではナノスケールサイズの有機分子構造体がある自己組織化現象に注目し研究に取り組んできた^[4]。自己組織化によるボトムアップ的構造作製では、まず、目的とする構造や特性を数ナノメートルスケールの分子構造にブレークダウンして設計し有機化学的に合成する。これを基本ユニットと捉えて基板や電極上に散布し、分子ユニット間の相互作用に基づいて隣接ユニットを結合させる。この方式によれば、ちょうどレゴブロックを組み立てていくような感覚で原子・分子スケールの高次な構造を比較的容易に作成することができる。現在の有機化学の技術水準によれば、かなりのレベルにて分子ユニットの内部構造や原子配列を自由に設定し合成することができるので、この分子ユニットが組み合わせられて形成される高次構造は原子配列から設計し積み上げて作りあげたものと本質的に等価である。また、分子ユニット間の相互作用は基本的には分子ユニットの形状や局所的な分極、化学的親和性などによって決まるので、分子ユニットを設計する際にこれらの性質についてもあらかじめ「プログラム」として入れこんでおくことで、原子・分子スケールの構造をより大きなスケールの高次構造へと発展させることができる^[4]。この技術スキームによれば、単一分子スケールのトランジスタやメモリ、センサなどの部品要素をあらかじめ化学合成し、これらを自己組織化によってつなぎ合わせることで、緻密なデバイス構造をフォトリソグラフィックなプロセスを使うことなく効率的に作成することも原理的には可能である。ただし、この手法においては、個々の分子ユニットにプログラムされた構造形成因子の自己組織化プロセスにおける発現様式に関する知見が重要であるが、そのメカニズムについては未解明な部分も多く、実際にどのような構造が作られるのか、その特性はどのようなもの

なのか、実際に基板や電極上に配置して、目的とする機能や構造が実現されているのかを確認し、分子の自己組織化における規則や物理的特性を把握し制御するノウハウや知識を蓄積することが重要である。

2 バイオ素材による大規模ナノ構造の作製技術

有機素材からなるデバイス構造作製において、部材を構成する分子ユニットの配列をナノスケールにて精密に制御することは、その有機素材が持つ性能を最大限に発揮させる際に重要な要件である。例えば、有機分子において光・電子機能をつかさどる π 共役電子系の特性はその骨格となる分子構造やそれらが集まって作られる高次構造に大きく依存することが知られている。これらをいかにして高精度にて緻密に制御できるかが有機デバイス高性能化の鍵となる。すなわち、機能単位である分子ユニットのミクロスコピックな配列、間隔、配向などを制御することによって部材そのもののマクロスコピックな機能を高める技術を確認することが重要である。しかしながら、有機デバイス部材の典型的な大きさは数ミクロン程度以上であるのに対し、それらを構成する有機分子ユニットの大きさは高々数ナノメートルである。すなわち、分子ユニットの配列制御においてはナノメートルスケールの空間精度とミクロンスケールの部材規模を両立する必要がある。この目的のために DNA などの生体高分子の自己組織化によって形成される構造を分子配列制御のテンプレートとして利用しようという試みがある^[5]。DNA はデオキシリボースとリン酸、塩基から構成される核酸であり、生物の遺伝情報を構造的に保持する生体ポリマーである (図 1)。これらはアデニン (A)、グアニ

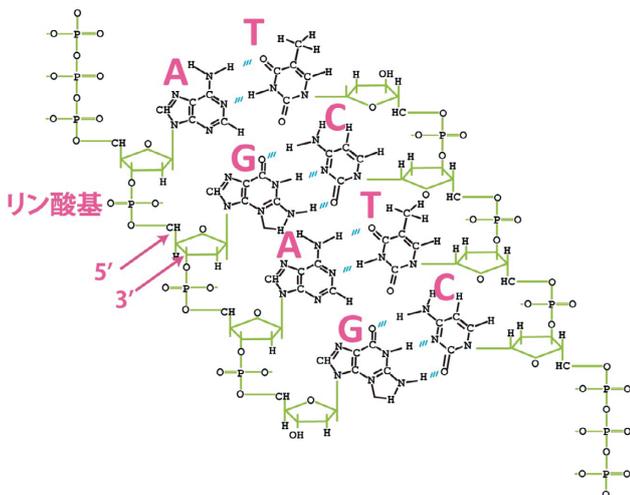


図 1 デオキシリボ核酸 (deoxyribonucleic acid ; DNA) の化学構造模式図。図中の A, T, G, C はそれぞれリン酸基骨格上のアデニン、グアニン、シトシン、チミンに対応する。

ン (G)、シトシン (C)、チミン (T) という 4 種の塩基をもつヌクレオチドの組み合わせによって構成され、それぞれの分子的な形状と局所分極の整合性により、A-T、G-C といった特定の組み合わせに基づく相補的な結合を形成する (図 2)。このメカニズムにより結果として DNA は分子レベルの構造精度を厳密に保ちながら数百ミクロンにも及ぶ安定した 2 重らせん構造を作り上げる。テンプレートの形成原理としてこのからくりを利用する。

3 DNA タイリングによる大規模ナノ構造の作製

まず、人工的に合成した百塩基程度の DNA 一本鎖を何種類か組み合わせ、相補性に基づく自己組織化機能をプログラムすることによってこれらを 10 ~ 20 ナノメートル程度の大きさの平面パッチ (DNA タイル) 形状に織り込む。この際、パッチの末端には図 3 (a) に示すように他のタイルの特定部分と相補的に結合するように配列制御 (プログラム) した DNA 一本鎖を粘着末端としてそれぞれ取り付けておく。このようなタイルをあらかじめ大量に合成しておいて溶液中で適切

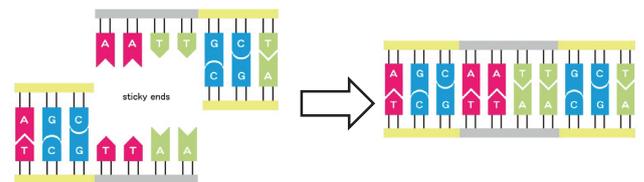


図 2 DNA の相補性に基づく選択的結合形成の概念図

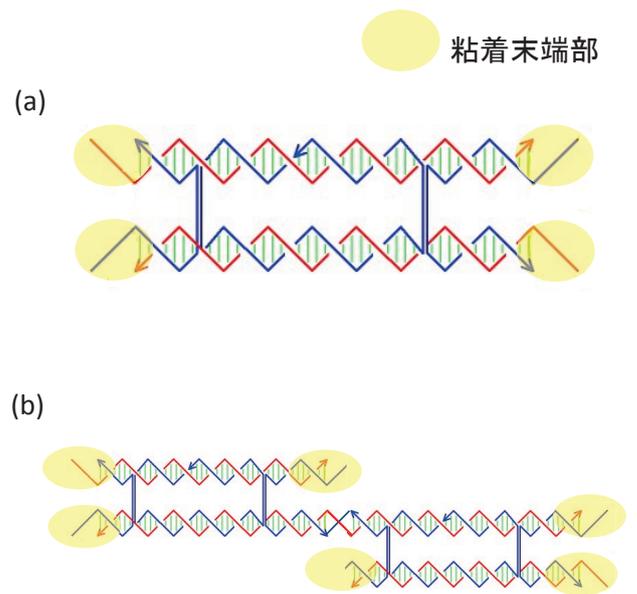


図 3 DNA の相補的結合性を利用した DNA タイルの構造概念図
(a)5本の単鎖 DNA からなる DXAB タイル
(b)DXAB タイルの粘着末端が隣接タイルと選択的に結合する様子

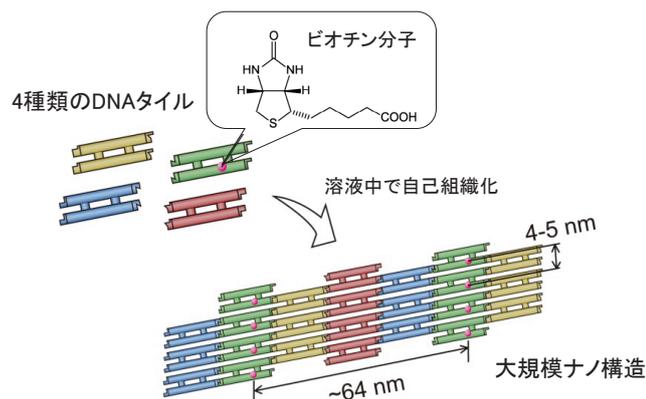


図4 4種類のDNAタイルからより大きな構造体（大規模ナノ構造体）がボトムアップ的に形成される様子

に熱処理すると各タイルの末端に取り付けたDNA一本鎖は結合相手となるべき一本鎖とのみ相補的に結合（アニール）し、結果として2つのDNAタイルが連結した構造となる（図3(b)）。さらに同様の相補結合の形成を連鎖的に繰り返させることによって徐々にDNAタイルが規則的に連結し、最終的には数ミクロンにも及ぶ大規模ナノ構造が分子スケールの空間精度が維持されたまま出来上がる。これら一連のプロセスは一般にDNAタイリングと呼ばれる^[5]。

この大規模ナノ構造の基本単位であるDNAタイルを構成するDNA鎖の配列は人工的に設計、合成されたものであり、各タイルの特定個所に分子配列の目印や特定のDNA配列や分子、構造に対してのみ選択的に結合するマーカーを事前に導入することも可能である。例として、DNAタイルの特定部位にビオチン分子を結合マーカーとして導入した事例を示す。この場合、大規模構造を形成する4種類のタイルのうちの1種類について、タイル構造の中央部にビオチン分子を配置しておく。それぞれのタイルは図4中に示すような配列をボトムアップ的に形成するように粘着末端のDNA配列が設定されている。これらをバッファ溶液中にて適切に温度管理することで大規模ナノ構造へと自己組織的に発展させる。

4 DNA大規模ナノ構造の評価

図5、6にバッファ溶液中にてマイカ基板上に配置したDNAタイルによる大規模ナノ構造のAFMイメージを示す。図5(a)に示すように、1辺2ミクロン程度の比較的広い領域をスキャンすると表面は平坦であり、一見すると何も構造がないように見えるが、観察面の一部を拡大すると基板表面にはDNAタイルが一面隙間なく敷き詰められていることがわかる（図5(b)）。さらに詳細に観察していくとその表面には図中に白い

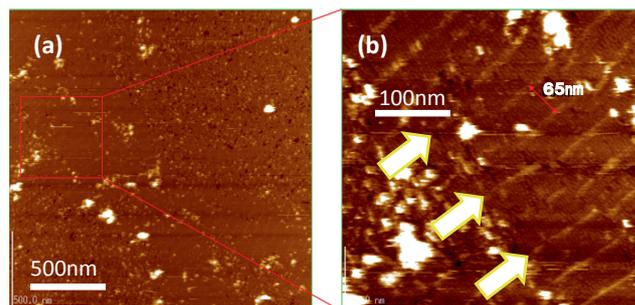


図5 DNAタイリングにより形成された大規模ナノ構造の液中AFM像 (a)1辺2マイクロメートル (b)1辺0.5マイクロメートル

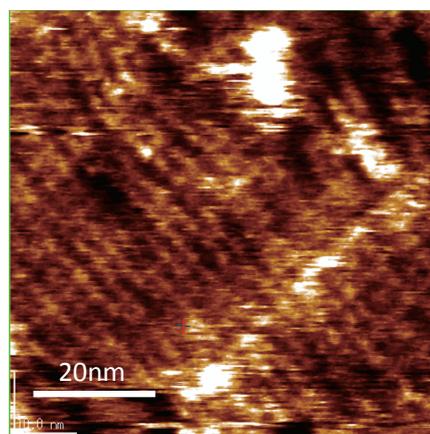


図6 図5に示したDNA大規模ナノ構造の高分解能AFM像。図4に示した設計通りのDNAタイルが整然と並んでいることがわかる。

矢印で示したように、およそ65ナノメートルの間隔で縞模様が出てきていることがわかる。その構造についてさらに詳細に観察すると、この白い部分はこの大規模構造を構成する4種類のDNAタイルのうちのひとつにマーカーとして導入したビオチン分子であり、ほぼ設計通りの構造が形成されていることがわかる（図6）。ビオチンはストレプトアビジンと特異的に結合する性質があるので、規則配列させたい構造体にカウンターマーカーとなるストレプトアビジン分子をあらかじめ取り付けておき、溶液中でこのDNAタイル群の上に分散させておけば、分子同士の自己組織化能によってDNAタイル上に有機部材を構成する各分子ユニットを分子スケールの空間精度で整然と配列させることができる。このような配列制御技術は、バクテリオロドプシンのようなバイオ系タンパク質によるデバイスの構造作製にも応用できる。さらにマーカーの組み合わせの種類を増やすことによって、より複雑な構造を作製することも可能であり、実際にこのような手法によって半導体デバイスの集積度を向上させようとする試みもある^[6]。

5 むすび

ナノテクノロジーとバイオテクノロジー、少し前まではこれらの言葉は別々の場面で使われることが多かった。典型的なイメージとしては、どちらかと言えば「バイオ」は生物という存在を分析してよりよく知る技術、「ナノ」は小さなものに対する構造制御性を高めて、より精密なものを作る技術に位置づけられるが、近年、双方が取り扱う対象が「ナノ分子構造体」というかなり近いスケールに入ってきたことにより、バイオで得た知識をナノの技術で「制御可能な形で再構築する」という発想が現実味を帯びてきた。本稿で紹介したDNAタイリングは、この発想を実現化するための重要な基盤技術である。

生命活動を支える様々なバイオ素材やシステムはシンプルな機能を巧みに組み合わせることでパワフルではないが、必要となる機能と効率を高いレベルで両立しており、時には既存の技術では太刀打ちできないパフォーマンスを発揮する。しかし、その巧みさはまだ必ずしもすべてが解明されているわけではなく、謙虚に学ぶべきところが多数あると考える。バイオの巧みなからくりを究明し、そのからくりを利用可能な形でナノによって再構築し活用する技術を確立し、未来型ICT社会実現に向けての技術基盤のひとつとして提示していきたいと考える。

【参考文献】

- 1 G. E. Moore, "Cramming more components onto integrated circuits," Electronics Magazine Vol. 38, pp. 82-85, 1965.
- 2 J.K. Gimzewski, "Nanoelectronics," McGraw-Hill Yearbook of Science and Technology 2000 (McGraw-Hill, New York), pp. 274-278, 1999.
- 3 Y. Sugimoto, P. Pou, O. Custance, P. Jelinek, M. Abe, R. Perez, and S. Morita, "Complex Patterning by Vertical Interchange Atom Manipulation Using Atomic Force Microscopy," Science Vol. 322, pp. 413-417, 2008.
- 4 T. Yokoyama, S. Yokoyama, T. Kamikado, Y. Okuno, and S. Mashiko, "Selective assembly on a surface of supramolecular aggregates with controlled size and shape," Nature Vol. 413, 2000, pp. 619-621., M. Wild, S. Berner, H. Suzuki, L. Ramoino, A. Baratoff, and T.A. Jung, "Molecular assembly and self-assembly - Molecular nanoscience for future technologies," MOLECULAR ELECTRONICS III 1006, pp. 291-305, 2003., S. Tanaka, H. Suzuki, M. Inada, T. Kamikado, and S. Mashiko, "Frequency-modulated non-contact atomic force microscopy study of heat-treated oxide surface with organic molecules," Jpn. J. Appl. Phys. PART 1 45, pp. 2045-2048, 2006., H. Suzuki, H. Yoshida, H. Sakaue, T. Takahagi, S. Tanaka, T. Kamikado, and A. Otomo, "Flipping Behavior of a Porphyrin Derivative Molecule on a Au(111) Reconstructed Surface," J. Phys. Chem. C 115, pp. 12414-12418, 2011.
- 5 H. Yan, S. H. Park, G. Finkelstein, J. H. Reif, and T. H. LaBean, "DNA-Templated Self-Assembly of Protein Arrays and Highly Conductive Nanowires," Science, Vol. 301, pp. 1882-1884, 2003., H. T. Maune, S. Han, R. D. Barish, M. Bockrath, W. A. Goddard, P. W. K. Rothmund, and E. Winfree, "Self-assembly of carbon nanotubes into two-dimensional geometries using DNA origami templates," Nature

Nanotechnology Vol. 5, pp. 61-66, 2009.

- 6 R. J. Kershner, L. D. Bozano, C. M. Micheel, A. M. Hung, A. R. Fornof, J. N. Cha, C. T. Rettner, M. Bersani, J. Frommer, P. W. K. Rothmund, and G. M. Wallraff, "Placement and orientation of individual DNA shapes on lithographically patterned surfaces," Nature Nanotechnology Vol. 4, pp. 557-561, 2009.



田中秀吉 (たなか しゅういち)

未来 ICT 研究所ナノ ICT 研究室研究マネージャー／テラヘルツ研究センターテラヘルツ連携研究室主任研究員兼務
博士 (理学)

ナノ固体物性、走査プローブ顕微鏡および分光測定、物性物理学、ナノスケール構造科学