

称号及び氏名 博士（工学） 田村 守

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 31 日

論文名 「Theory of Dynamics Control of Functional Nano/Micro Structures by External Field in Nonequilibrium System

(非平衡系における機能性ナノ・マイクロ構造の外場による動態制御の理論)」

論文審査委員 主査 石原 一

副査 平井 義彦

副査 秋田 成司

副査 飯田 琢也

論文要旨

非平衡系としての生体系の多様な機能は、外部刺激や揺らぎの下で多段の自己組織化プロセスに基づく階層的な進化過程を経て生成された構成材料の、ナノ・マイクロ構造の動的過程や空間配置と関連する。歴史を紐解くと、機能性材料の作製を目的として、自発的な物質間相互作用や熱揺らぎの下で生じる自己組織化のような、ボトムアップ的手法に基づく研究が数多く試みられてきた。さらには、誘電泳動(dielectrophoresis: DEP)やレーザーマニピュレーション技術(laser manipulation technique: LMT)など、外場としての電磁場を用いた非破壊・非接触な微小物質の動力学・配列制御手法も確立されてきた。特に最近では、光誘起力(light-induced force: LIF)を用いたLMTにより、金属や半導体、有機物質から成るナノ粒子の動力学制御が可能である。この例と同様に、DEPによって細胞や細菌などの微小物質の動力学制御が可能であり、電極上への集積などを通じて生体試料の解析に利用できる。このような外場の下での微小物体の運動を理論的に考察するためには、物体中に誘起される分極を適切に評価する必要があるが、その誘起分極自体が作り出す応答電場も誘起分極の発生に寄与するため自己無撞着にこれらの物理量を評価する必要がある。しかしながら、揺らぎが存在する非平衡条件下において、自己無撞着な外場誘起の相互作用による集積過程で発現するナノ・マイクロ構造の機能のデザインまで含めて、動的過程や安定状態を系統的に探索する理論的研究はこれまでほとんど無かった。最近では、熱揺らぎの下において、LIFによるナノ粒子の空間的配置の制御を通じ、ナノ粒子の光機能を変調できることを示す原理が、時間領域でのシミュレーション法、すなわち”光誘起力ナ

ノ動力学法(light-induced force nano dynamics method: LNDM)”を用いて、理論的に提案された。

一方で、環境揺らぎの下で外場印加により得られる、様々なサイズ・形状の微小物質の準安定・安定な状態と、その機能を理解するために、エネルギー領域におけるシミュレーション手法が必要不可欠だが、それは重要課題として残されていた。それゆえにこの博士論文では、高周波（レーザー光）もしくは低周波（交流電場）の外場の適用下において、エネルギー的な準安定・安定状態にあるナノ・マイクロ構造の配列を探索するための、前述の時間領域でのLNDMと相補的かつ生体マイクロ構造も含む多様な適用範囲を有するシミュレーション手法を開発した。本博士論文では、この手法を用いて下記の様々な問題に関し、理論的な探索を行ってきた。

本博士論文は全6章から構成されており、以下に各章の概要を述べる。

第1章では、外場の下で構築される微小物体の構造に関連して、自己組織化現象を紹介し、また実際に外場を用いた非破壊・非接触な操作手法として、誘電泳動と光ピンセットに関して解説した。また本博士論文全体を通じた研究の意義と概要を記した。

第2章では、本博士論文の全体を通じて用いる理論として、照射光の電場表式や電極間に生じる不均一な電場の計算方法、微小物体の物性などを解説し、またLMTとDEPで生じる電気的な力の系統的な解析と、各表式の対応関係を解明した。更に外場の下で微小物体の安定・準安定状態をエネルギー領域で探索するための手法として構築した“Self-consistent External-field-induced force Metropolis Method (SEMM)”の詳細を解説した。

第3章では、熱揺らぎを利用したナノ粒子の光選別に関する理論提案をLNDMを用いて行った。特に光定在波の時空間構造を変調することで、熱揺らぎの下で直径数十nmの金属ナノ粒子を数nmオーダーの精度でサイズ選別できる可能性を理論的に示した。更に確率共鳴に基づく、ナノ粒子の双方向的な輸送現象を利用した高精度選別の可能性も明らかにした。

第4章では、強度と偏光をデザインされた光場による、特定形状の金属ナノ粒子の選択的集積と、集積構造の光機能の制御に関する理論解析を、時間領域でのLNDMとエネルギー領域でのSEMMの計算結果の対応を確認した上で行った。一つ目の成果として、軸対称な偏光分布とドーナツ状の強度分布を有するレーザー光によるLIFを利用して、様々な形状の銀ナノ粒子を含む分散溶液から、特定の形状の銀ナノ粒子のみを光の下で選択的に基板へと集積できることを示した実験結果を理論解析し、光集積された構造が照射光の強度分布や偏光などの特性と相関する空間配置と光応答を示すことを明らかにした。さらに、二つ目の成果として、光の進行方向に電場ベクトルを有するレーザー光によるLIFにより浮遊状態のままトラップされた球状銀ナノ粒子光機能制御の原理解明と応用可能性の理論的探索を行った。また特に銀ナノ粒子と分子の混合系における光学応答も調べた。光集積された銀ナノ粒子内のプラズモンのダークモード由来の分極反転モードを直線偏光のプロブ光で直接励起できることを示し、粒子間に浮遊する分子の光学的禁制モードを励起できる可能性も明らかにした。

第5章では、生体構造間の選択的結合で重要な役割を果たす分子認識機構を備えた物体の、外場の下での運動・配置制御に関する理論研究を行った。一つ目の項目として、DNA修飾金属ナノ粒子を用いたDNAハイブリダイゼーションの光加速の理論解析を行った。プローブDNAを修飾した金ナノ粒子を用いて、そのプローブDNAに相補的なDNAの有無を、DNAハイブリダイゼーションを介した金ナノ粒子の集合現象に伴う溶液の色の変化により検出するセンシング手法が提案されている。更に、この金ナノ粒子の集合現象をレーザー照射下で加速できることが我々のグループにより実験的に示された。本項目では、DNAの分子認識機能と、プローブDNAを備えた金ナノ粒子をモデル化し、DNAを介した金ナノ粒子の集合現象の光加速における光誘起力の寄与を、SEMMに基づく理論計算で解明した。また、ターゲットDNAとプローブDNAの相補性に依存して形成した集合体の光学スペクトルが変化することを示した。この成果はDNAを介したナノ粒子集合体の光学応答制御の可能性を示唆すると同時に、集合化を通じた新しいタイプの遺伝子検出法に関する知見を与えるものである。さらに、二つ目の成果として、細胞鋳型膜(cellular imprinted film: CIF)とDEPを用いた、分子認識による細胞の選択的な捕捉と配列制御の原理開拓を行った。検出対象の細胞の表面構造を転写したCIFを用いることで、DEPの下で検出対象の細胞のみを特異的に認識・捕捉できることが実験的に確認されている。本項目では未解明の課題であるCIFが細胞を特異認識するプロセスの解明に物理的な視点から挑戦し、分子認識機能を備えた球体として細胞をモデル化し細胞間相互作用を考慮した場合の考察や、

表面化学構造の差異によるCIFへの選択的捕捉の機構に関する重要な知見を得た。得られた成果は非従来のな癌細胞検出法の開発に役立つものと期待される。

上述のように、外場と揺らぎの下でのエネルギー的に安定な状態を評価するための自己無撞着な理論手法、すなわちSEMMを独自に開発し、この手法に基づいて、ナノ・マイクロ構造の配列を制御し、その特性を変調できる可能性を理論的に解明した。更には、光の下での非生体のナノ粒子だけでなく、誘電泳動力の下での生体細胞のダイナミクスもが我々が構築した手法で系統的に評価できる可能性を示した。以前に我々のグループで構築した時間領域におけるLNDMは逐次的に動的過程を評価する手法であったが、この博士論文で構築したSEMMはエネルギー領域における準安定・安定状態近傍での確率的な振る舞いを探索するものであり、分子認識のような特殊な機能もエネルギー領域で評価すれば、計算対象として容易に取り込むことができる。そのため、計算リソースを有効利用して多自由度の計算が可能であり、大規模な系を対象とする課題である外場の下での生体物質-非生体物質混合系の配列・機能の制御原理構築におけるブレークスルーを与える。LNDMやSEMMを相補的に活用することで、ナノフォトニクス、分析化学、分子細胞生物学などの多くの分野にまたがる外場による動的過程や空間配置の制御のための条件が探索可能となる。特に、非生体・生体が同時に存在するような系、例えば生体分子を修飾された金ナノ粒子の細胞への導入や、プローブとして誘電体を繋がれた生体物質なども対象として取り扱えるようになり、*in vitro*および*in vivo*の生体機能制御、細胞機能制御にも繋がると期待される。更には分析化学の重要なツールであるマイクロ流路中における狭小空間での流れの下における微小物体のLMTやDEPによる運動制御の解析にも我々の手法を適用できる可能性がある。

これらの多岐に渡る応用例が示すように、この博士論文で得られた結果と議論は、外場により誘起される様々な非平衡現象の下での生物・非生物のナノ・マイクロ構造の混合系・結合系での自己無撞着な運動と特性制御の指導原理創出に繋がり、次世代のバイオ・ナノサイエンスの重要な基礎をなすと確信している。ここで得られた知見に基づいて実験検証も含めた発展研究が継続的に行われれば、医療や食の安全、環境保全など21世紀のグローバルな重要課題の解決に幅広く貢献できると期待される。

審査結果の要旨

本論文は、生体・非生体のナノ・マイクロ物質の、光や低周波電場などの外場の下での動力学制御の原理について理論的に議論している。特に、振動電場の下で物質が受ける力の一般的表式とメトロポリス法を用いて、外場の下で微小物体の安定・準安定状態をエネルギー領域で探索する手法“Self-consistent External-field-induced force Metropolis Method (SEMM)”を構築し、この手法を用いて以下の成果を得ている。

- 1) SEMM との比較のため、光照射下のナノ粒子の時間発展を探索する計算手法を用いて、光定在波と熱揺らぎの下での金ナノ粒子の輸送現象の理論解析を行った。特にサイズ選別への応用として、常温水中で直径数十 nm のナノ粒子を数 nm の精度で選別でき、また相反する方向にナノ粒子を輸送しサイズ選別できる可能性を示した。
- 2) 軸対称な偏光分布や強度分布のレーザー光による光誘起力により、形状の揃った銀ナノ粒子が照射光の特性に依存して選択的に集積されることを示した。また、得られた集積構造が、照射光の特性を反映した光応答を示すことを明らかにした。
- 3) 光の進行方向に電場ベクトルを持つ特異なビームを用いて球状銀ナノ粒子を高密度集積した場合に、粒子中の分極が反転したモードをプローブ光で励起することにより、ナノギャップ中で位相が反転するモードが励起され、その近傍に存在する分子の光学的禁制モードを励起できる可能性を示した。
- 4) DNA を表面修飾した金ナノ粒子によるターゲット DNA の特異検出の光加速の原理に関し、光誘起力による集合現象の理論解析を行った。粒子表面の DNA と相補的なターゲット DNA 分散時に、マクロな集合体を形成して光照射下で安定にトラップされる可能性を示した。
- 5) 細胞表面の化学的構造を転写したポリマー鋳型膜の特異認識現象をモデル化して理論解析を行った。特に、鋳型膜の作成に用いた細胞が特異的に認識される可能性を理論的に示し、また細胞サイズや表面構造にバラ付きがある場合でも特異認識が生じる可能性を示した。

以上の成果は、従来は非生体構造を対象としていた外場の下での微小物体の非破壊・非接触操作の理論解析のための指導原理を、生体構造までに拡張した先駆的なものであり、ナノフォトニクスや分析化学、分子細胞生物学など多くの学術領域に重要な知見を与えると同時に、ナノテク産業、医療、食品検査など幅広く社会に貢献し得るものと期待される。また、申請者が自立して研究活動を行うのに必要な能力と学識を有することを証したものである。