

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-513162
(P2005-513162A)

(43) 公表日 平成17年5月12日(2005.5.12)

(51) Int.Cl.⁷

C07K 14/435
A61K 47/42
A61K 47/48
C07K 14/46
C12N 15/09

F 1

C07K 14/435 Z N A
A61K 47/42
A61K 47/48
C07K 14/46
C12N 15/00

テーマコード(参考)

4 B 0 2 4
4 C 0 7 6
4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁)

(21) 出願番号 特願2003-556772 (P2003-556772)
(86) (22) 出願日 平成14年10月2日 (2002.10.2)
(85) 翻訳文提出日 平成16年5月28日 (2004.5.28)
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/031375
(87) 國際公開番号 WO2003/056297
(87) 國際公開日 平成15年7月10日 (2003.7.10)
(31) 優先権主張番号 60/326,743
(32) 優先日 平成13年10月2日 (2001.10.2)
(33) 優先権主張國 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/385,809
(32) 優先日 平成14年6月4日 (2002.6.4)
(33) 優先権主張國 米国(US)

(71) 出願人 503387477
ト拉斯ティーズ オブ タフツ カレッジ
TRUSTEES OF TUFTS COLLEGE
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州
2111 ボストン ハリソン アベニュー
— 136
136 Harrison Avenue
, Boston, MA 02111
(US)
(74) 代理人 100127878
弁理士 遠藤 淳二
(74) 代理人 100095577
弁理士 小西 富雅

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】自己集合性ポリマ及びそれから作製される材料

(57) 【要約】

本発明は、可溶化プロック及び折り畳みプロックを含有するミニプロック・ポリマを特徴とし、溶液中の前記ミニプロック・ポリマは自己合成して長距離規則性を有する材料を形成することができる。さらに、剛性の、良好に合成された材料と、これらの材料を用いる方法も開示されている。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

自己合成性ブロック及び可溶化ブロックを含むミニブロック・ポリマであって、前記ミニブロック・ポリマが、約1,000乃至約300,000の分子量を有し、そして溶液中で自己合成して長距離規則性を有する三次元材料を形成することができ、また前記ミニブロック・ポリマが少なくとも20%のグリシン含有量を有する、ミニブロック・ポリマ。

【請求項 2】

前記自己合成性ブロックが前記ミニブロック・ポリマにヘリックスを形成させる、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3】

前記ミニブロック・ポリマが、2つの可溶化ブロックを末端ブロックとして、及び前記自己合成性ブロックをコア・ブロックとして含む、請求項2に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 4】

前記自己合成性ブロックが、該ブロックの配列の3番目の位置毎にグリシンを含有する、請求項2に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 5】

前記ミニブロック・ポリマがポリペプチドである、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 6】

前記ミニブロック・ポリマが、少なくとも2つの可溶化ブロック及び1つの自己合成性ブロックを含む、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 7】

前記自己合成性ブロックが30-80%のグリシン含有量を有する、請求項6に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 8】

外部又は環境条件により自己合成を惹起するための1つ以上のブロックをさらに含む、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 9】

前記外部又は環境条件が、温度、光、レドックス化学、酵素反応、及びpHから成る群より選択される、請求項8に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 10】

前記自己合成性ブロックが前記ミニブロック・ポリマにヘリックスを形成させる、請求項8に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 11】

前記ミニブロック・ポリマが、2つの可溶化ブロックを末端ブロックとして含み、前記自己合成性ブロックが前記コア・ブロック内にある、請求項9に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 12】

前記自己合成性ブロックが、該ブロックの配列の3番目の位置毎にグリシンを含有する、請求項9に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 13】

前記ミニブロック・ポリマがポリペプチドである、請求項8に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 14】

前記ミニブロック・ポリマが、少なくとも2つの可溶化ブロック及び1つの自己合成性ブロックを含む、請求項8に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 15】

前記自己合成性ブロックが30-80%のグリシン含有量を有する、請求項13に記載のミニブロック・ポリマ。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

前記ポリマにターンを導入するため、又は、化学修飾のための部位を提供するためのプロックをさらに含む、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 17】

前記自己合成性プロックが前記ミニプロック・ポリマにヘリックスを形成させる、請求項16に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 18】

前記ミニプロック・ポリマが、2つの可溶化プロックを末端プロックとして含み、前記自己合成性プロックが前記コア・プロック内にある、請求項17に記載のミニプロック・ポリマ。

10

【請求項 19】

前記自己合成性プロックが、該プロックの配列の3番目の位置毎にグリシンを含有する、請求項17に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 20】

前記ミニプロック・ポリマがポリペプチドである、請求項16に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 21】

前記ミニプロック・ポリマが、少なくとも2つの可溶化プロック及び1つの自己合成性プロックを含む、請求項16に記載のミニプロック・ポリマ。

20

【請求項 22】

前記自己合成性プロックが30-80%のグリシン含有量を有する、請求項21に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 23】

前記自己合成性プロックが3単量体毎にグリシンを含有し、25%を越えるアミノ酸を含有し、6単量体を越える総プロック長を有する、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 24】

前記自己合成性プロックがランダムコイル-ヘリックス遷移を起こす、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 25】

前記自己合成性プロックが、前記ミニプロック・ポリマ全体に対して疎水性又は親水性のいずれかをもたらすと共に、二回転ヘリックス及び3回転ヘリックスの中間の二次構造を安定させるコンホメーション選択的プロックである、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

30

【請求項 26】

前記自己合成性プロックがクモの糸、プリオン、又はアミロイドに見られる天然配列を含有する、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 27】

前記グリシンが、 $(GX)_n$ 、 $(GGX)_n$ 、 $(XG)_n$ 、 $(XGG)_n$ 、 $(GXX)_n$ 、 $(XXG)_n$ 、 $(GGXGXX)_n$ 、 $(GXGXGXX)_n$ 及びこれらの組合せから成る群より選択されるグリシン・プロックに存在し、但し式中、Xは非グリシンアミノ酸であり、nは1以上5以下の整数である、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

40

【請求項 28】

前記グリシンが、GAGAGS、GAGAGY、及び $(G[AVLI]G[AVLI])_n G[YST])$ から成る群より選択されるグリシン・プロック内に存在し、但し式中、nは1以上5以下の整数である、請求項1に記載のミニプロック・ポリマ。

【請求項 29】

前記自己合成性プロックが：

GGAGGGGTGGLGSGGAGAGGLGGGGAG；

GDVGGAGATGGS；

GNVGGAGASGGS；

50

GAIGGVGATGGS ;
 SGAGVGRGDGSGVGLGSGNG ;
 GPGGTGPGQQGPGGTW ;
 GPGNNNGPGGYGPGNNNGPSGPGSA ;
 DPGVYGPSGNAPGVYGPSGQGAGAGS ;
 GVGVGS ;
 GIGIGS ;
 GVGGGY ;
 GAGAGY ;
 GAGAGD ;

10

SGRGGLGGQGAGGGAGQGGYGGLGSQG ;
 MKHMAGAAGAVVGGLGGYMLGSAM ; 及び

GAGAGTから成る群より選択されるペプチド配列を有する、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項30】

(E)₅G (C)₂(GAPGPP)₅(C)₂G(E)₅ ;
 (E)₅ GCCE (GAPGPP)₂ GAPGPR-GDPGPP-GAPGPP(C)₂ G (E)₅ ;
 (E)₂ CERGDE (GAPGPP)₅ ERGDEC (E)₂ ;
 (E)₅ (GAPGPP)₂ GCPGPP (GAPGPP)₂ (E)₅ ;
 (E)₂G (C)₄(GAPGPP)₅(C)₄G (E)₂ ;
 (E)₂G (C)₄(GVPGPP)₅(C)₄G (E)₂ ;
 (E)₃(GCPGPC)₆(E)₃ ;
 (E)₃(GPAGPP)₄(E)₃ ;
 (E)₃(GAOGPO)₄(E)₃ ;
 (E)₃(GVOGPO)₄(E)₃ ;
 (E)₅(GPPGVP-GPPGPS-GPPGVP-GSPGPP-GPVGPS-GPP)(E)₅ ;
 (E)₅(GAPGPO)₆(E)₅ ;
 (E)₅(GVOGPO)₆(E)₅ ;
 (K)₅(GAPGPPGDP)₄(K)₅ ;

20

N₅ (GPAGPP)₆ N₅ ;
 N₅ (GAPGPP)₆ N₅ ;
 N₅ (GPVGPP)₆ N₅ ;
 N₅ (GVPGPP)₆ N₅ ;
 NGSNN(GAPGPP)₆ NGSNN ;
 N₅(GPAGPP)₃GPRGDP(GAPGPP)₃N₅ ;
 (E)₅(GVPGPV)₆(E)₅ ;
 (E)₅(GVPGPA)₆(E)₅ ;
 (GAPGPP)_n ;

30

(E)₅(GVPGPP)₆(E)₅ ;
 (E)₅(GLPGPP)₆(E)₅ ;
 (E)₅(GIPGPP)₆(E)₅ ; 及び

40

(K)₅(GPPGPPGDP)₄(K)₅から成る群より選択されるペプチド配列を有する、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項31】

SAASAASAASAASAASAA ;
 SALSVASIASALSVASIA ;
 YALSVATIAYALSVATIA ;
 AAAAYAAAAYAAAAYAAAAY ;
 AAAAYAAYAAYAAYAAY ;
 AAASSIIIAAASIIIAAASS ;

50

(E)₃(A)₁₅(E)₃ ;
 (E)₃(A)₂₀(E)₃ ;
 (E)₃(A)₂₂(E)₃ ;
 (EAAAK)₄ 及び
 (EAAAK)₅

から成る群より選択されるペプチド配列を有する、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項32】

GIGIGS ;

(E)₅(GAGAGD)₄(E)₅ ;

(E)₅(GVGVDG)₄(E)₅ ;

(E)₅(GLGLGD)₄(E)₅ ;

(E)₅(GIGIGD)₄(E)₅ ;

(E)₅(GVGVGY)₄(E)₅ ;

(E)₅(GKGAGD)₄(E)₅ ;

(E)₅(GAGAGT)₄(E)₅ ;

(E)₅(GGAGGA)₄(E)₅ ;

(E)₅(GGAGGT)₄(E)₅ ;

(E)₅(GGAGGD)₄(E)₅ ;

SGAGVGRGDGSGVGLGSGNG ;

GDVGGAGATGGS ;

GNVGGAGASGGS ;

GGAGGGGTGGLGSGGAGAGGLGGGGAG ;

GPGGTGPGQQGPGGTW ;

GPGNNNGPGGYGPGNNNGPSGPGSA ;

DPGVYGPMSGNAPGVYGPMSGQGAGAGS ;

(E)₅(GAGAGS)₄(E)₅ ;

(E)₅(GVGVGS)₄(E)₅ ;

(E)₅(GIGIGS)₄(E)₅ ;

(E)₅(GVGVGY)₄(E)₅ ;

(E)₅(GAGAGY)₄(E)₅ ;

(E)₅(GAGAGD)₄(E)₅ ;

(E)₄(GAGAGS)₂(E)₄(GAGAGS)(E)₄ ;

(E)₄(GAGAGS)(E)₄(GAGAGS)(E)₄ ;

(E)₆(GAGAGD)₃(E)₆ ;

(E)₆(GVGVGS)₃(E)₆ ;

(E)₆(GIGIGS)₃(E)₆ ;

(E)₆(GVGVGY)₃(E)₆ ;

(E)₆(GAGAGS)₃(E)₆ ;

(E)₅(GPGGYGPGQQGPGGY)(E)₅ ;

(E)₅(GPGQQGPGGYGPGQQGPGSA)(E)₅ ;

(E)₅(DPGVY-GPSGQ-DPGVY-GPSGQ)(E)₅ ;

GAIGGVGATGGS ;

(R)₃(GGAGQGGYGGLGSQGAGRGGLGGQGAG)(R)₃ ;

GVGVGS ;

(E)₅(SGAGVG-RGDGSGV-GLGSGNG)₂(E)₅ ;

(E)₅(GDIGGV-GATGGS)₂(E)₅ ;

(E)₅(GNVGGAGASGGS)₂(E)₅ ;

(E)₅(GVDGGA-GATGGS)₂(E)₅ ;

10

20

30

40

50

GVGGGY ;
 GAGAGY ;
 GAGAGD ;
 SGRGGLGGQGAGGGAGQGGYGGLGSQG ;
 GAGAGT ;
 (SGAGVGRGDGSGVGLGSGNG) ;
 (R)₃ (GGAGQGGYGGLGSQGAGRGGLGGQGAG) (R)₃ ;
 (E)₅ (GDVGGAGATGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (GDVGGAGASGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (GDIGGVGATGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (GPGGYGPGQQGPGGY) (E)₅ ;
 (E)₅ (GPGQQ-GPGGY-GPGQQ-GPSGPG-SA) (E)₅ ; 及び
 (E)₅ (DPGVY-GPSGQ-DPGVY-GPSGQ) (E)₅

10

から成る群より選択されるペプチド配列を有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3 3】

SGRGGLGGQGAGMAAAAMGGAGQGGYGGLGSQG ;
 MKHMAGAAGAVVGLGGYMLGSAM ;
 MDAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIIGLMVGGVVIATVIVITLVM ; 及び
 (E)₄ (VSSTGSTSNTSSSKSAGSRTSGGTSTYGYSSSHRGGS) (E)₄

20

から成る群より選択されるペプチド配列を有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3 4】

前記ミニブロック・ポリマが：

DEDED ;
 GAGAGSGAGAGSGAGAGS ;
 GAPGPP ;
 GPAGPP ;
 GPAGPP ;

GAPGPP ; 及びこれらの組合せ、

30

から成る群より選択されるペプチド配列を含有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3 5】

ペプチド配列：

(EDE)₅ (GAGAGS)₄ RGDS(GAGAGS)₄ PGP(GAGAGY)₂ PGP(GAGAGS)₂ (EDE)₄
 を有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

40

【請求項 3 6】

ペプチド配列：

NYNS (GCCCG)₃ NSYS (GPGGTGPGQQGPGBTW)₂ GPG (GVGVGSGAGAGD)₃
 を有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3 7】

ペプチド配列：

GEGP MKHMA EPGP (GAGAGYGAGY) GPG GESYRGDGSG
 を有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3 8】

ペプチド配列：

GPG (GVPGVAGGP)₃ SYSSNR
 を有する、請求項 1 に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項 3 9】

(E)₅ (GVPGPV)₆ (E)₅ ;

50

(E)₅(GVPGPA)₆(E)₅;
 (E)₅(GLPGPP)₆(E)₅;
 (E)₅(GIPGPP)₆(E)₅;
 (K)₅(GPPGPPGDP)₄(K)₅;
 (K)₅(GAPGPPGDP)₄(K)₅;
 (GSPGPP)_n; 及び
 (GAGAGS)_n; (但し式中、nは1以上5以下の整数である)

から成る群より選択されるペプチド配列を有する、請求項1に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項40】

自己合成性ブロック、可溶化ブロック、外部又は環境条件により自己合成を惹起するブロック、及び、ポリマ中にターンを導入するため、又は、化学修飾のための部位を提供するためのブロック、を含むミニブロック・ポリマであって、但し前記ミニブロック・ポリマが約1,000乃至約300,000の分子量を有し、そして溶液中で自己合成して長距離規則性を有する三次元材料を形成することができ、また前記ミニブロック・ポリマが少なくとも20%のグリシン含有量を有する、ミニブロック・ポリマ。

【請求項41】

前記自己合成性ブロックが前記ミニブロック・ポリマにヘリックスを形成させる、請求項40に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項42】

前記ミニブロック・ポリマが2つの可溶化ブロックを末端ブロックとして含み、前記自己合成性ブロックが前記コア・ブロック内にある、請求項41に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項43】

前記自己合成性ブロックが該ブロックの配列の3番目の位置毎にグリシンを含有する、請求項41に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項44】

前記ミニブロック・ポリマがポリペプチドである、請求項40に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項45】

前記ミニブロック・ポリマが少なくとも2つの可溶化ブロック及び1つの自己合成性ブロックを含む、請求項40に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項46】

前記自己合成性ブロックが30-80%のグリシン含有量を有する、請求項45に記載のミニブロック・ポリマ。

【請求項47】

請求項1、8、16、又は40に記載のミニブロック・ポリマを複数含む、三次元構造を有する自己合成材料。

【請求項48】

前記自己合成材料がその表面上に、無機、有機金属、又は光学活性材料のパターン状膜を有する、請求項47に記載の自己合成材料。

【請求項49】

請求項1、8、16、又は40に記載の自己合成材料内に薬物を導入するステップと、前記薬物を導入した前記自己合成材料を必要とする対象にそれを投与するステップと、を含む、薬物を制御送達する方法。

【請求項50】

前記薬物が、前記自己合成性材料の層内に導入される、請求項49に記載の方法。

【請求項51】

請求項47に記載の自己合成材料を、デバイスの表面に施すステップを含む、デバイスの近乃至中赤外波長域での光学的応答を変更する方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 2】

多量体に会合したヘリックス部分及び非ヘリックス部分を含むミニブロック・ポリマであって、溶液中の前記ポリマは自己集合して長距離規則性を有する材料を形成でき、また、前記ヘリックス部分のうちの少なくとも1つが、グリシン(G)残基を3番目の位置毎に有するペプチド配列を含む、ミニブロック・ポリマ。

【請求項 5 3】

前記非ヘリックス部分が疎水性である、請求項5 2に記載のポリマ。

【請求項 5 4】

前記非ヘリックス部分がグルタミン酸を含む、請求項5 2に記載のポリマ。

【請求項 5 5】

固体のガラス状状態の長距離規則性を有する自己合成材料であって、前記材料が、ヘリックス部分及び非ヘリックス部分を含むミニブロック・ポリマから調製される、自己合成材料。

【発明の詳細な説明】**【発明の開示】****【0 0 0 1】**

政府による支援

本発明は、NASAによる助成金NAG8-1699、及び国家科学基金による助成金DMR-0090384及びBES-9727401による政府支援を受けてなされた。従って、政府は本発明において特定の権利を有するものである。

【0 0 0 2】

発明の背景

生物学の多くが高分子の特殊な性質に基づく。生物高分子の自己集合は自然界でごく普通に起きる。例えばリン脂質などの界面活性分子が自己集合すると、生物の機能にとって重要な二層式膜、単層式ベシクル、多層式ベシクル、細管、及びミセルを形成する。例えばJ. Schnur, *Science*, 1993, 262, 1670; 及びS.A. Safran, *Statistical Thermodynamic of Surfaces, Interfaces, and Membranes*, Addison-Wesley, New York, 1994を参照されたい。

【0 0 0 3】

液晶分子は、高分子であり、また自己集合できるという点で、天然で発生する生物高分子と同様である。液晶は、性質の異方性を特徴とする熱力学的に安定な相であり、三次元結晶格子が存在せず、一般には固相及び等方性の液相の間の温度範囲にある。液晶分子は自己集合して、結晶よりも規則性の低い、しかし通常の液体よりは規則性のあるドメインとなることができる。液晶は液体であるため、それらの分子を簡単に方位付けすることができる。

【0 0 0 4】

この三次元材料は、その超分子的規則性のために、それらが作られる元となったポリマに比較して高い赤外(IR)吸収率を有する。上に解説した自己集合材料をデバイスの表面に施すと、そのIR吸収率が高まる。当該デバイスはIRセンサでも、又はIRフィルタでもよい。現在の赤外吸収率向上法は、通常では注意深い操作を要するコーティング及び遮蔽材に限られてきた。このようなコーティングの例には、アルマイト、金属酸化物(例えばZrO₂、Na₂O、及びFe₃O₄)、有機-無機の錯体(例えばジチオ-ニッケル錯体)、又は熱反応性のポリマ(例えばアクリレート・コポリマ)から作製されたものがある。例えば米国特許第4,111,762号、第4,525,462号、第6,217,796号、第6,177,182号及び第6,124,425号を参照されたい。

【0 0 0 5】

発明の概要

いくつかの実施態様では、本発明は、1つ以上の自己合成性ブロック及び1つ以上の可溶化ブロックを含むミニブロック・ポリマに関し、本ミニブロック・ポリマは、約1,000乃至約300,000の分子量を有し、そして溶液中で自己合成して長距離規則性を有する三次

10

20

30

40

50

元材料を形成することができ、また本ミニブロック・ポリマは少なくとも20%のグリシン含有量を有する。

【0006】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは、本ミニブロック・ポリマにヘリックスを形成させる。

【0007】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、2つの可溶化ブロックを末端ブロックとして、そして前記自己合成性ブロックをコア・ブロックとして含む。

【0008】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックはグリシンを当該ブロックの配列のうちの3番目の位置毎に含有する。 10

【0009】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマはポリペプチドである。

【0010】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、少なくとも2つの可溶化ブロック及び1つの自己合成性ブロックを含む。

【0011】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは30乃至80%のグリシン含有量を有する。

【0012】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックはグリシンを3番目の単量体毎に含有し、25%を越えるアミノ酸を含有し、そして6単量体を越える総ブロック長を有する。 20

【0013】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックはランダムコイル-ヘリックス遷移を起こす。

【0014】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは、本ミニブロック・ポリマ全体に疎水性又は親水性のいずれかを付与すると共に、二回転伸長ヘリックス及び三回転伸長ヘリックスの中間の二次構造を安定化させるコンホメーション選択的ブロックである。 20

【0015】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは、クモの糸、プリオン、又はアミロイドに見られる天然配列を含有する。 30

【0016】

更なる実施態様では、前記グリシンは、 $(GX)_n$ 、 $(GGX)_n$ 、 $(XG)_n$ 、 $(XGG)_n$ 、 $(GXX)_n$ 、 $(XXG)_n$ 、 $(GGXGXX)_n$ 、 $(GXGXGGXGXX)_n$ 、及びこれらの組合せ、から成る群より選択されるグリシンブロック中に存在し、但し式中、Xは非グリシンアミノ酸であり、そしてnは1以上5以下の整数である。

【0017】

更なる実施態様では、前記グリシンは、GAGAGS、GAGAGY、及び $(G[AVLI]G[AVLI])_n G[YST])$ から成る群より選択されるグリシン・ブロック中に存在し、但し式中、nは1以上5以下の整数である。 40

【0018】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは、

GGAGGGGTGGLGSGGAGAGGLGGGGAG;
GDVGGAGATGGS;
GNVGGAGASGGS;
GAIGGVGATGGS;
SGAGVGRGDGSVGVLGSGNG;
GPGGTGPGQQGPGGTW;
GPGNNNGPGGYGPGNNNGPGSGPSA;
DPGVYGPSGNAPGVYGPSGQGAGAGS;

GVGVGS;
 GIGIGS;
 GVGGGY;
 GAGAGY;
 GAGAGD;
 SGRGGLGGQGAGGGAGQGGYGGLGSQG;
 MKHMAGAAGAVVGLGGYMLGSAM; 及び
 GAGAGT,
 から成る群より選択されるペプチド配列を有する。

【 0 0 1 9 】

10

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、

(E)₅ G (C)₂ (GAPGPP)₅ (C)₂ G (E)₅;
 (E)₅ GCCE (GAPGPP)₂ GAPGPR-GDPGPP-GAPGPP (C)₂ G (E)₅;
 (E)₂ CERGDE (GAPGPP)₅ ERGDEC (E)₂;
 (E)₅ (GAPGPP)₂ GCPGPP (GAPGPP)₂ (E)₅;
 (E)₂ G (C)₄ (GAPGPP)₅ (C)₄ G (E)₂;
 (E)₂ G (C)₄ (GVPGPP)₅ (C)₄ G (E)₂;
 (E)₃ (GCPGPC)₆ (E)₃;

(E)₃ (GPAGPP)₄ (E)₃;

20

(E)₃ (GAOGPO)₄ (E)₃;

(E)₃ (GVOGPO)₄ (E)₃;
 (E)₅ (GPPGVP-GPPGPS-GPPGVP-GSPGPP-GPGVPS-GPP) (E)₅;
 (E)₅ (GAPGPO)₆ (E)₅;
 (E)₅ (GVOGPO)₆ (E)₅;
 (K)₅ (GAPGPPGDP)₄ (K)₅;

N₅ (GPAGPP)₆ N₅;

30

N₅ (GAPGPP)₆ N₅;
 N₅ (GPVGPP)₆ N₅;
 N₅ (GVPGPP)₆ N₅;
 NGSNN (GAPGPP)₆ NGSNN;
 N₅ (GPAGPP)₃ GPRGDP (GAPGPP)₃ N₅;
 (E)₅ (GVPGPV)₆ (E)₅;
 (E)₅ (GVPGPA)₆ (E)₅;
 (GAPGPP)_n;

(E)₅ (GVPGPP)₆ (E)₅;

40

(E)₅ (GLPGPP)₆ (E)₅;(E)₅ (GIPGPP)₆ (E)₅; 及び(K)₅ (GPPGPPGDP)₄ (K)₅

から成る群より選択されるペプチド配列を有する。

【 0 0 2 0 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、

SAASAASAASAASAASAA;
 SALSVASIASALSVASIA;
 YALSVATIAYALSVATIA;
 AAAAYAAAAYAAAAYAAAAY;

50

AAAAYAAYAAYAAYAAY;
AAASSIIIAASIIIAASS;
(E)₃(A)₁₅(E)₃;
(E)₃(A)₂₀(E)₃;
(E)₃(A)₂₂(E)₃;
(EAAAK)₄； 及び
(EAAAK)₅

から成る群より選択されるペプチド配列を有する。

(0 0 2 1)

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、

10

GIGIGS;

(E)₅(GAGAGD)₄(E)₅;
 (E)₅(GAGAGT)₄(E)₅;
 (E)₅(GGAGGA)₄(E)₅;
 (E)₅(GGAGGT)₄(E)₅;
 (E)₅(GAGGVD)₄(E)₅;

(L)₅(GGAGGD)₄(L)₅,

GGAGVGRGDDGGV
CDVCCACATCCC -

CDVGGGAGGCGG;
GNVGGAGAGAGGCGG;

GGAGGGGTGGI GSGG :

GGAGGGGTGGI GSGGAGAGGI GGGGAG :

GP GGTGPGOOGP GGTW ·

GPGNNNGPGGYGPGNNNGPSGPGSA:

DPGVYGPSGNAPGVYGPSGQGAGAGS:

(E)₅ (GAGAGS)₄ (E)₅ ;
 (E)₅ (GIVGVGS)₄ (E)₅ ;
 (E)₅ (GIGIGS)₄ (E)₅ ;
 (E)₅ (GIVGVGY)₄ (E)₅ ;
 (E)₅ (GAGAGY)₄ (E)₅ ;
 (E)₅ (GAGAGD)₄ (E)₅ ;

(E)₄(GAGAGS)₂(E)₄(GAGAGS)(E)₄ ;
(F)₄(GAGAGS)(F)₄(GAGAGS)(F)₄ ;

(E)₆ (GAGAGD)₃ (E)₆ :

(E)₆ (GVGVGs)₃ (E)₆ ;

(E)₆ (GIGIGS)₃ (E)₆ ;

(E)₆ (G V G V G Y)₃ (E)₆ ;

$$(E)_6 (GAGAGS)_3 (E)_6 ;$$

$$(E)_5 (GPGGYGPGQQGPGGY) (E)_5 ;$$

(E)₅(GPGQQGPGGYGPGQQGPGSA)(E)

(E)₅ (DPGVY-GP)

GAIGGVGATGGS;

(R)₃ (GG)

GVGVGS;

(E)₅ (SGAGVG-RGDGSGV-GLGSG

20

30

40

50

(E)₅ (GNVGGA GASGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (GVDGGA-GATGGS)₂ (E)₅ ;
 GVGGGY ;
 GAGAGY ;
 GAGAGD ;
 SGRGGLGGQGAGGGAGQGGYGGLGSQG ;
 GAGAGT ;
 (SGAGVGRGDGSGVGLGSNG) ;

(R)₃ (GGAGQGGYGGLGSQGAGRGGLGGQGAG) (R)₃ ;
 (E)₅ (GDVGGAGATGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (GDVGGAGASGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (DIGGVGATGGS)₂ (E)₅ ;
 (E)₅ (GPGGYGPGQQGPGGY) (E)₅ ;

(E)₅ (GPGQQ-GPGGY-GPGQQ-GPSGPG-SA) (E)₅ ; 及び
 (E)₅ (DPGVY-GPSGQ-DPGVY-GPSGQ) (E)₅

から成る群より選択されるペプチド配列を有する。

【 0 0 2 2 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、
 SGRGGLGGQGAGMAAAAMGGAGQGGYGGLGSQG ;

MKHMAGAAGAVVGGLGGYMLGSAM ;
 MDAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGVVIATVIVITLVM ; 及び
 (E)₄ (VSSTGSTSNTDSSSKSAGSRTSGGTSTYGYSSSHRGGS) (E)₄

から成る群より選択されるペプチド配列を有する。

【 0 0 2 3 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、
 DEDEDED ;

GAGAGSGAGAGSGAGAGS ;
 GAPGPP ;
 GPAGPP ;
 GPAGPP ;

GAPGPP ; 及びこれらの組合せ、
 から成る群より選択されるペプチド配列を含有する。

【 0 0 2 4 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、ペプチド配列：
 (EDE)₅ (GAGAGS)₄ RGDS (GAGAGS)₄ PGP (GAGAGY)₂ PGP (GAGAGS)₂ (EDE)₄
 を有する。

【 0 0 2 5 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、ペプチド配列：
 NYNS (GCCCG)₃ NSYS (GPGGTGPGQQGPGGTW)₂ GPG (GVGVGSGAGAGD)₃
 を有する。

【 0 0 2 6 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、ペプチド配列：
 GEGP MKHMA EPGP (GAGAGYGAGY) GPG GESYRGDGSG
 を有する。

【 0 0 2 7 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、ペプチド配列：
 GPG (GVPGVAGGP)₃ SYSSNR
 を有する。

【 0 0 2 8 】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、

10

20

30

40

50

(E)₅(GVPGPV)₆(E)₅;

(E)₅(GVPGPA)₆(E)₅;

(E)₅(GLPGPP)₆(E)₅;

(E)₅(GIPGPP)₆(E)₅;

(K)₅(GPPGPPGDP)₄(K)₅;

(K)₅(GAPGPPGDP)₄(K)₅;

(GSPGPP)_n; 及び

(GAGAGS)_n; から成る群より選択され、但し式中、nが1以上5以下の整数である、ペプチド配列を有する。

【0029】

別の実施態様では、本発明は、1つ以上の自己合成性プロック及び一つ以上の可溶化プロックを含むミニプロック・ポリマに関し、但し本ミニプロック・ポリマは、約1,000乃至約300,000の分子量を有し、溶液中で自己合成して長距離規則性を有する三次元材料を形成することができ、また本ミニプロック・ポリマは少なくとも20%のグリシン含有量を有し、そして本ミニプロック・ポリマはさらに、外部又は環境条件により自己合成を惹起するための一つ以上のプロックを含む。

【0030】

更なる実施態様では、前記外部又は環境条件は、温度、光、レドックス化学、酵素反応及びpHから成る群より選択される。

【0031】

更なる実施態様では、本自己合成性プロックは、本ミニプロック・ポリマにヘリックスを形成させるものである。

【0032】

更なる実施態様では、本ミニプロック・ポリマは、2つの可溶化プロックを末端プロックとして含み、そして本自己合成性プロックはコア・プロック内にある。

【0033】

更なる実施態様では、本自己合成性プロックは本プロックの配列のうちで3番目の位置毎にグリシンを含有する。

【0034】

更なる実施態様では、本ミニプロック・ポリマはポリペプチドである。

【0035】

更なる実施態様では、本ミニプロック・ポリマは少なくとも2つの可溶化プロック及び1つの自己合成性プロックを含む。

【0036】

更なる実施態様では、本自己合成性プロックは30-80%のグリシン含有量を有する。

【0037】

別の実施態様では、本発明は、1つ以上の自己合成性プロック及び1つ以上の可溶化プロックを含むミニプロック・ポリマに関し、但し本ミニプロック・ポリマは、約1,000乃至約300,000の分子量を有し、そして溶液中で自己合成して、長距離規則性を有する三次元材料を形成することができ、また本ミニプロック・ポリマは少なくとも20%のグリシン含有量を有し、また本ミニプロック・ポリマは、さらに、本ポリマにターンを導入するため、又は、化学修飾のための部位を提供するためのプロックを含む。

【0038】

更なる実施態様では、本自己合成性プロックは、本ミニプロック・ポリマにヘリックスを形成させるものである。

【0039】

更なる実施態様では、本ミニプロック・ポリマは、2つの可溶化プロックを末端プロックとして含み、そして本自己合成性プロックはコア・プロック内にある。

【0040】

更なる実施態様では、本自己合成性プロックは本プロックの配列のうちで3番目の位置

10

20

30

40

50

毎にグリシンを含有する。

【0041】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマはポリペプチドである。

【0042】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは少なくとも2つの可溶化ブロック及び1つの自己合成性ブロックを含む。

【0043】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは30-80%のグリシン含有量を有する。

【0044】

別の実施態様では、本発明は、1つ以上の自己合成性ブロック、1つ以上の可溶化ブロック、外部又は環境条件により自己合成を惹起する1つ以上のブロック、及び、本ポリマにターンを導入するため、又は、化学修飾のための部位を提供するための1つ以上のブロック、を含むミニブロック・ポリマに關し、但し本ミニブロック・ポリマは約1,000乃至約300,000の分子量を有し、そして溶液中で自己合成して、長距離規則性を有する三次元材料を形成することができ、また本ミニブロック・ポリマは少なくとも20%のグリシン含有量を有するものである。

【0045】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは、本ミニブロック・ポリマにヘリックスを形成させるものである。

【0046】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは、2つの可溶化ブロックを末端ブロックとして含み、そして本自己合成性ブロックはコア・ブロック内にある。

【0047】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは本ブロックの配列のうちで3番目の位置毎にグリシンを含有する。

【0048】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマはポリペプチドである。

【0049】

更なる実施態様では、本ミニブロック・ポリマは少なくとも2つの可溶化ブロック及び1つの自己合成性ブロックを含む。

【0050】

更なる実施態様では、本自己合成性ブロックは30-80%のグリシン含有量を有する。

【0051】

別の実施態様では、本発明は、複数のミニブロック・ポリマを含む、三次元構造を有する自己合成材料に關する。

【0052】

更なる実施態様では、本発明は、複数のミニブロック・ポリマを含む、三次元構造を有する自己合成材料に關し、但し本自己合成材料はその表面上に無機、有機金属又は光学活性材料のパターン状膜を有する。

【0053】

別の実施態様では、本発明は、薬物を制御送達する方法に關し、本方法は、複数のミニブロック・ポリマを含む三次元構造を有する自己合成材料内に薬物を導入するステップと、前記薬物を導入した本自己合成性材料を必要とする対象にそれを投与するステップと、を含む。

【0054】

更なる実施態様では、前記薬物が、本自己合成性材料の層内に導入される。

【0055】

別の実施態様では、本発明は、デバイスの近乃至中赤外波長域の光学的応答を変更する方法に關し、本方法は、三次元構造を有すると共に複数のミニブロック・ポリマを含む自己合成材料をデバイスの表面に施すステップを含む。

10

20

30

40

50

【0056】

別の実施態様では、本発明は、多量体に会合したヘリックス部分及び非ヘリックス部分を含むミニブロック・ポリマに関し、但し本ポリマは、溶液中において自己集合して長距離規則性を有する材料を形成することができ、また前記ヘリックス部分の少なくとも1つは、グリシン(G)残基を3番目の位置毎に有するペプチド配列を含む。

【0057】

更なる実施態様では、前記非ヘリックス部分は疎水性である。

【0058】

更なる実施態様では、前記非ヘリックス部分はグルタミン酸を含む。

【0059】

別の実施態様では、本発明は、固体のガラス状状態において長距離規則性を有する自己合成材料に関し、但し本材料は、ヘリックス部分及び非ヘリックス部分を含むミニブロック・ポリマから調製されるものである。

【0060】

詳細な説明

概観

本発明の局面の1つはミニブロック・ポリマに関し、より具体的には、液晶挙動を通じて自己集合して三次元材料になることのできるミニブロック・ポリマに関する。

【0061】

部分的には、本発明は、特定のキラリティを有する特定の単量体を選択し、これら単量体を特定の配列に配置し、そして特定の分子量を得るのに充分な単量体を組み合わせることにより、特定の全体構造及び組成を有するいわゆる「ミニブロック」ポリマを作製することができるという、発見に基づくものである。これらのミニブロック・ポリマを用いることで、長距離規則性のある流体(即ち液晶)を多種の相又は形で調製することができ、この流体は、その後、剛性の材料を形成するために大変特異的な構造遷移を起こすことができる。このような構造遷移は、折り畳み、コンホメーション、凝集、又は超二次構造での遷移であってもよい。加えて、前記液晶はその液晶規則性を失わせることなく容易に固化させることができる。規則性流体に長距離規則性を持たせると、例えば赤外(IR)吸収などの特性が増す。さらに本ポリマには、自己集合を選択的に惹起するために用いることのできるミニブロックを含めることもできる。

【0062】

本新規なポリマは、各々、「ブロック・アーキテクチャ」又は「ブロック・パターン」と呼ばれる長距離パターンに配置された複数のミニブロックから成る。精確な分子間相互作用(例えば化学結合、イオン性架橋、及び水素結合など)を形成するミニブロックと、電荷のある又は(極性溶媒などで)求引性のあるミニブロックとを持つブロック・アーキテクチャを創り出すことで、折り畳み可能な、又は何らかの他の遷移の可能な新規なポリマが得られる。同様に、詳細な個々のブロックの化学的性質は異なるが全体的には同一のブロック・アーキテクチャを用いると、凝集したり、コイル-ヘリックス・コンホメーション遷移を起こすようなポリマや、又は、異なる自己合成性ブロック及び遷移種を組み合わせたポリマを得ることができる。荷電したミニブロックを含有するポリマの場合、その溶液のpH及び極性は、イオン化の程度、ひいては、両端が求引性(非イオン化)であるか、又は反発性(イオン化及び荷電性)であるか、を決定する。

【0063】

新規なミニブロック・ポリマが折り畳まれていない場合、それらは柔軟性があり、界面活性剤様の挙動や、規則性流体形成を示す。従ってそれらはミセル、マイクロ乳液、及び界面活性剤相を形成することができる。対照的に、折り畳まれたミニブロック・ポリマは剛性であり、新たな性質(例えば新しいジオメトリ、拡散上の挙動、外部からアクセス可能な化学的性質、生物活性、及び新たな光学的及び電子的性質)及び多種の可能な液晶パッキング及び相挙動を示す。

【0064】

10

20

30

40

50

新規なミニブロック・ポリマのいくつかは、少なくとも2つの化学的に異なるミニブロックをパターン状に配置した形で有する。これら2つの種類のミニブロックは、異なる機能をこの新規なミニブロック・ポリマに付与する。2つのミニブロックのうちの少なくとも一方はヘテロブロックであり、そしてこれらミニブロックのうちの、ヘテロブロックであっても、そうでなくともよい少なくとも一方は、折り畳み遷移後に剛性キラル構造で存在する。これらミニブロックのうちの1つは可溶化ブロックでもよく、その他方はコンフォメーション形成性又は合成性ミニブロックであってもよい。

【0065】

合成性ヘテロミニブロックが存在するためには、これらの新たなミニブロック・ポリマは自己合成して、パターン状の長距離規則性を有する三次元材料になることができる。本ミニブロック・ポリマにより形成される長距離規則性のある構造は、結晶のように並進的に周期的であってもよい。加えて、長距離規則性のある構造は、当該材料全体にわたって繰り返される、微小スケールもしくはナノスケールの大きさの簡単な幾何学的パターン又は要素から成っていてもよい。精確なパターンという意味では、分子サブドメインの精確な一（及びしばしば方位）は特徴的である。他の実施態様では、回転及び並進又はより複雑な記述により、パターン中で隣り合った「セル」同士の間の関係を明示する。換言すれば、本ミニブロックにより形成される長距離規則性のある材料は、このナノスケール又はマイクロスケールのパターンが数多くの繰り返し回数にわたって持続する結果長距離規則性が生じるような予測可能なパターンを、ナノスケールからマイクロスケールで、有する。

【0066】

新規なミニブロック・ポリマの例には、修飾された生体ポリマ、例えば修飾された天然タンパク質もしくは多糖、あるいは合成ポリマ、例えば組換えタンパク質（例えば絹様又はケラチン様タンパク質）、ポリペプチド、ポリエステル、ポリアミド（例えばナイロン）、ポリイミド、ポリイミン、又はこれらのコポリマ、がある。

【0067】

「ミニブロック・ポリペプチド」は、当該アミノ酸配列内の異なるドメイン（ブロック）に反復的及び偽反復的モチーフを配置してデザインされたアミノ酸配列を有していてもよい。これらのポリペプチドは、しばしば、グリシン含有量の高い（例えば20%、25%、30%、40%又はそれ以上）自己合成性ミニブロックと、典型的にはこの自己合成性ブロックとは化学的に異なる反復的な可溶化ブロックとを含有する。各ドメインを構築するのに様々なパターンの単量体を単純な反復モチーフで用いると、ヘリックスのコンホメーションの多様性にとって有利であろう。これらのミニブロック・ポリペプチドにおいては、配列によっては、グリシン及び/又はプロリンのパターンが特に重要である。グリシンのパターン及びイミノ酸含有量（プロリン及びヒドロキシプロリン）は疎水性-親水性のパターンにとって重要である。これらのポリペプチドにはさらに、特定の位置にターン、架橋、及びリガンド結合配列を導入するようにデザインされた短い機能モチーフを含めることができる。自己合成性ブロック及び2つの可溶化ブロックを含有するミニブロック・ポリペプチドは、特にヘテロオリゴマーの自己合成性ブロックが40%を越えるグリシンを含有し、かつプロリン及びヒドロキシプロリンなどのイミノ酸を10%未満含有する場合に、ヘアピン・コンホメーションを形成することができる。他の変形例では、異なる組成及びパターンのアミノ酸を用いて、-ヘリックスなどの鎖内水素結合構造にコイル-コイル凝集体又はコンホメーション遷移を誘導することができる。また本ミニブロック・ポリペプチドに、少なくとも2つの自己合成性ブロック及び少なくとも2つの可溶化ブロックを含めることができ、但しこの場合、当該自己合成性ブロックは、互いに化学的に同じでも、又は異なっていてもよく、そして当該可溶化ブロックは、互いに化学的に同じでも、又は異なっていてもよい。他の実施態様では、新たな本ミニブロック・ポリマに、ナイロン及びそれらのコポリマなど、アミド結合を含めることができる。従って、本発明は、上述の遷移を起こすことができるように精確にデザインされた新規なミニブロック・ポリマに関するものである。

【0068】

10

20

30

40

50

別の局面では、本発明は、自己合成を通じて本新規なミニブロック・ポリマから調製される、長距離規則性を有する、三次元パターンを持つ自己合成材料に関する。これらの自己合成材料は、通常、高度に規則性のある液晶相又は液晶様相であり、また膜、繊維、及びテープの形状とすることができます。本材料は典型的には、ミニブロック・ポリマから成る個別のナノスケールの層から構成され、この場合当該層は、しばしば、材料表面の平面に対して並行であるが、層が捻れてもいるために、層方位の異なる周期的ドメインを形成している。本新規な材料を包含するミニブロック・ポリマは、例えばトリブロック・ポリマなどから形成される、水素結合で安定した -ヘアピン中の三重ヘリックス及び -ストランドなどの剛性コンホメーションで見られる（例えば図1を参照されたい）。

【0069】

10

本ミニブロック・ポリペプチドにおいて、当該自己合成性ブロックのコンホメーションの大半は、骨格の捻れ角度「ファイ及びプサイ」（例えば図2を参照されたい）（但しファイは-20乃至-160度の範囲であり、プサイは90乃至180度の範囲である）の範囲により定義することができる。

【0070】

20

本自己合成材料は層状に配置されていなくともよい。規則性の少ない液晶相（例えばコレステリック、図3を参照されたい）においては、液晶は、局部的な「典型的」方位を有し、この典型的方位は材料全体にわたって正弦波的なばらつきを見せるであろう。例えばコレステリック相など、規則性の少ない液晶相から作製された材料では、どの自由表面及び破面の化学的性質にも正弦波的ばらつきがあり、このばらつきは様々なブロックの位置及び表面有効性で規定されるであろう（図4を参照されたい）。加えて、層の方位の突然の変化である（液晶のねじれ-結晶粒-粒界（TGB）相から生じる）周期的な「欠陥」によりしばしば破壊される局所的な短い層構造を持つように、分子を配置させることができる。

【0071】

さらに本発明の範囲には、本自己合成材料のうちの一つの中に1種以上の薬物を導入し、この薬物含有材料を、それを必要とする対象に有効量投与することにより、薬物を制御送達する方法も含まれる。

【0072】

30

さらに本発明は、本自己合成材料のうちの1つをデバイスの表面に施すことにより、デバイスの近・中赤外波長域（例えば1-20ミクロン波長）の光学的応答を変更する方法も包含する。このように本発明は、上に解説した自己集合材料をデバイスの表面に施すことにより、デバイスのIR吸収を高める方法にも関する。当該デバイスはIRセンサでも、又はIRフィルタでもよい。

【0073】

本ポリマの例には、例えば(G-V-P-G-P-P)_nなど、3番目の位置毎にグリシン(G)残基を有するペプチド配列を含むヘリックス部分の少なくとも1つを有するもの；及び、当該ポリマ鎖のうちで非ヘリックス部分が疎水性であるもの、がある。非ヘリックス部分がグルタミン酸を含有していてもよい。

【0074】

40

本発明の別の局面は、溶液中での自己集合を通じてポリマから作製された材料に関する。「自己集合する」又は「自己集合」とは、当該ポリマ内の「情報」（例えばヘリックス部分及びアミノ酸配列）が、一単位としての材料を形成する上での複数のポリマの化合を制御することを意味する。ポリマのこのような化合は自発的に起きたり、又は例えば環境因子（例えば温度又は溶媒の極性）などの惹起する事象によって起きる。

【0075】

50

本ミニブロック・ポリマの長所には、選択されるミニブロックの化学的組成を変更することで、これらのミニブロック・ポリマの性質（例えば生物活性又は機械的特性）を調整すると、それらの構造、配列（又は構成ブロック）、組成、立体化学、方位、間隔及び大きさを、分子レベル及び分子レベル以下のレベルで、容易かつ精確に制御できる点、が含

まれる。本ミニブロック・ポリマは、構造組織インプラントとして、液晶表示において、そして高性能複合材料を製造するために、用いることができる。本ミニブロック・ポリマを自己合成させて三次元の自己合成材料にさせることのできるプロセスは、選択に応じて特定の条件で惹起することができ、例えばチップ、パターン状表面を製造したり、膜、纖維、吸収剤、反応材料、触媒、又は触媒の担体として使用できるナノ・スケール材料を製造したり、そして他の反応物を結合させて規則的にアレイする基となるテンプレートを製造するなどの用途において、ディップ・ペン・ナリソグラフィなどの、高価で、誤差があれがちで時間のかかるナリソグラフィ・ステップの代わりに用いることができる。

【0076】

本発明のいくつかの実施態様の詳細を以下の解説に記載する。本発明の他の特徴、目的及び利点は、解説、図面及び添付の請求の範囲から明かとなるであろう。

【0077】

定義

便宜上、本明細書、実施例及び付属の請求の範囲で用いられるいくつかの用語をここに集める。

【0078】

冠詞「1つ（原語：a）」及び「1つ（原語：an）」は、当該冠詞の文法上の目的語の1つ又は2つ以上（即ち少なくとも1つ）を言うためにここで用いられている。一例として、「1つの要素」とは、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

【0079】

「ブロック」は主に(i)単一の単量体の種類、(ii)境界の顕著な反復モチーフ、又は(iii)数モチーフが交互に並ぶ、境界の顕著な配列（この場合短い方のモチーフがまとめて連結されてより長い反復モチーフになっている場合もある）から成るポリマの一領域である。「ミニブロック」は、完全に延ばしたときに約230オングストロームを越えないブロック（例えば40-200、50-150、又は75-125オングストローム）、又は、約80個を越えない単量体（例えば3個、5個、10個、20個、30個、50個、又は75個の単量体）から成るブロック、である。用語「ブロック」及び「ミニブロック」は本出願において交換可能である。各ミニブロックは、単一種の単量体から成る（従ってここでは「ホモブロック」とも呼ばれる）か、又は2つ以上（例えば3、4、5、又はそれ以上）の化学的に異なる種類の単量体がパターン状に配置されて、当該ミニブロック全体で繰り返される下位構造（ここでは「モチーフ」とも呼ばれる）を形成しているもの（従ってここでは「ヘテロブロック」とも呼ばれる）から成る。新規なミニブロック・ポリマの分子量は通常、約1,000乃至約300,000の範囲内である。新規なミニブロック・ポリマは、多種のパターンに配置された多種の種類のミニブロックを1つ以上含んでいてよい。

【0080】

用語「モチーフ」又は「パターン状のモチーフ」とは、当該ポリマ又はオリゴマの配列の一領域全体にわたって、置換の少ない（20%未満）インタクトなパターンとして反復されると共に、境界の顕著な規則的な構造を探る、短い単量体（例えば3-15単量体）の配列を言う。モチーフは概して、特異的な、特徴が顕著な結合機能、折り畳み機能、又は、同様の長さの他の単量体パターンには共通でない他の機能を果たす。その結果、他にはない好適な二次構造、可溶化機能、特異的結合機能又は他の特徴を有することとなる。

【0081】

「可溶化ブロック」とは、水性の緩衝液又は有機溶媒などの媒質中でポリマを溶解させたり、又はミセルを形成させることのできるブロックである。原則的には、可溶化ブロックは、新規なミニブロック・ポリマを溶解させる先の溶媒の性質に応じて、イオン性、無電荷、親水性、又は疎水性の単量体を含有するものである。このような単量体の例にはスチレン、ビニル、ピロリジノン、アミノ酸、アクリレート、アクリル酸、エステル、酸化アルキレン、アルキレン-イミン、及びナフチレン、がある。

【0082】

「コンホメーション形成性ブロック」（「構造的」、「機能的」又は「自己合成性」ブロ

10

20

30

40

50

ックとも呼ばれる)は、あるポリマーの超二次構造及び二次構造の変化を促し、かつ制御することで、そのポリマーが、例えば折り畳み、ヘリックス形成などのコンホーメーション上の変化を起こして柔軟性のある両親媒性材料から、剛性の非対称の分子に変化したり、又は、ヘアピンなどの形状に変化できるようにするロックである。自己合成性ロックは、アミノ酸、ピリジン、フタルアミド及びアミドなどの単量体を含有していてもよく、一般的にはヘテロロックである。

【0083】

用語「モチーフ・テンプレート」又は「モチーフ・パターン」とは、特定のモチーフのファミリーを記述すると共にモチーフをデザイン及び構築するために用いられる単量体の「天然カード」を含有する短い配列を言う。一例は絹に似たオリゴペプチド構造ロックを作製するために用いられるグリシン残基並びに疎水性及び親水性の「天然カード」を含有するパターンである(例えばXが疎水性の天然カードであり、そしてZが親水性の天然カードであるGXZGGZなど)。別の例は、"XZ"位置中の50%を越えるイミノ酸が、汎化されたコラーゲン様モチーフ又はモチーフ・テンプレートとして明示されるGXZGXZパターンである。文献中の大変具体的な生物学的例では、これらのテンプレートが、「コンセンサス配列」と呼ばれる。

【0084】

用語「コンホーメーション」又は「二次構造」とは、あるロック中の単量体が同一のねじれ角度か、又は、顕著かつ反復的なねじれ角度パターンを探るときに形成される三次元幾何学構造又はパターンを言う。構造ロックの二次構造の一例が、ねじに似た幾何学構造であるヘリックスである。ヘリックス中の各単量体は、回転が並進方向を定義する軸と同じ軸周りに起きるような回転及び並進を通じて、隣に共有結合した単量体に関連づけることができる。ヘリックスはしばしばねじ構造の対称性(齊性)の観点で表され、このとき360度のターンを完成するのに必要な回転及び並進の回数がこのねじを定義する。例えば₃₁ヘリックスは、並進及び120度の回転で分離される3つの単位を有する。別の公知の表記法は、整数回のターンを完成するのに必要な共有結合した化学的単位(単量体)の数を単純に明示するものである。例えば5/2ヘリックスは、2つのターンを完成するのに5つの単量体を必要とする(2.5個の単量体で1つのターンが完成する)。「デザインされたヘリックス」とは、ロックになるように配置された、境界の顕著な1つ又は複数のモチーフに基づいて完全に特定されたアミノ酸配列であり、このとき特定のコンホーメーションを優先的に採り、そして他のヘリックスに対して特定の、特徴が顕著な相互作用を持つようなポリマーを作るために、所定のモチーフ・テンプレートが用いられている。

【0085】

用語「超二次構造」とは、少数の二次構造を、よく定義された方法で組み合わせたときに、ある1つのポリマーの全部又は一部により形成される三次元幾何学構造を言う。例えば「グリーク・キー」モチーフは、ターンにより分離された少数のストランド(らせん状二次構造)から成る超二次構造である。

【0086】

「コイル・コイル」は、らせん状のコンホーメーションのいくつかのロックを相互に巻き付くように変形させたものから形成された多ストランドの繩に似ている。コイルは凝集した構造であり、個別のコンホーメーションを表す。

【0087】

「スーパーコイル」は、凝集コンホーメーションを生ずるのに必要な、前記ロープの個々のストランドのコンホーメーションの変形を記述するものである。これはまた、通常は個々のストランドの凝集前のコンホーメーションを基準とした凝集コンホーメーションの記述でもある。例えばコラーゲン三重ヘリックスは3つのストランドを含有するが、この3つのストランドは、典型的には、ポリプロリンIIと呼ばれる、密接に関係する非凝集らせん構造を形成する。この三重ヘリックスの形成には、各ストランドのコンホーメーションに僅かな変形が必要であり、即ちこれらは、相互に巻き付くときに、より短い、より密ならせん構造を探るのである。三重ヘリックスが短くなる分の量が「スーパーコイル」である。

10

20

30

40

50

【0088】

用語「フォールディング」とは、ポリマ分子全体の二次構造が、関係のない（又は関係の弱い）ヘリックス配列から、ヘリックス中の単量体同士が、空間的には近接しているが、一次配列では必ずしも近くにない、特徴の顕著な「隣人」を有するような構造に転化する構造上の遷移を言う。

【0089】

「柔軟性のある両親媒性物質」とは、疎水性ブロック及び親水性ブロックの両方を有する分子である。これらブロックは、それら自体同士で折り伏したり、変形してミセルになつたり、そして統計学的に定義はされているが、非部位特異的な相互作用及び三次元構造を探るように、充分に柔軟性である。より一般的には、柔軟性のある両親媒性物質とは、化学的に別個のブロックを持つ分子であって、その三次元構造が、いずれのブロックの構造上の剛性により付与されたものでなく、当該単量体の位置を決定する力に、化学的な相容性の残った分子である。

【0090】

「リオトロピック液晶」とは、別々のブロックに豊富にある、超分子的な特徴の顕著な幾何学的形態領域を持つ柔軟性ある両親媒性物質（最も一般的な定義）により形成される相である。この超分子的な幾何学的形態により、液体（又は固体）材料中の結晶粒を定義する反復パターンが形成される。分子上の方位は、異なる単量体化学的性質に富む領域同士間の界面又は境界に局在する。

【0091】

用語「長距離規則性のある界面活性剤相」とは、メンブレン又は二重層の持続的な（並進方向で周期的な）幾何学的形態が確定されている、界面活性剤により形成されるリオトロピック液晶の相を言う。

【0092】

「サーモトロピック液晶」とは、異方性及び剛性が、全ての方向で統計上均一でない分子のパッキングを決定するような、異方性及び剛性分子又は特徴の顕著な超分子単位の液体、即ち、異方性の剛性構成成分の異方性液体、である。サーモトロピック液晶は、典型的に、メンブレン又は二重層の界面になく、しかし、当該分子の剛性のために超分子スケールで存続するような、局部的な分子上の方位を持つものであり、方位の規則性又は種類は温度により決定されるものである。

【0093】

「リオトロピック・ロッド様液晶」又は「溶媒介在液晶」とは、溶媒が液体状態で存在する 液晶溶液である、剛性の異方性分子（又は、例えばウィルスもしくはキチン結晶などの他の特徴の顕著な単位）の異方性液体である。

【0094】

「一次元液晶」とは、液体状態の局部的規則性が、固有の軸に沿った異方性分子の平均的方位であるような異方性液体を言う。

【0095】

「ネマチック液晶」とは、異方性単位同士の間の局部的な整列及び相互作用が单一軸方向であり、ねじれを起こす傾向が内在しない一次元液晶を言う。

【0096】

「コレステリック液晶」とは、局部的な整列の境界が顕著ではあるが、その唯一の整列軸が、材料を通って移動するときに予測可能な態様でねじれを起こす傾向があるような「一次元」液晶を言う。従ってこのような材料は僅かに二軸方向である。

【0097】

「スメクチック液晶」とは、異方性の分子が方位し、層状に配列しているような液晶を言う。その層構造の境界は顕著であり、層平面に対して高度に周期的垂直である。この層内の分子のパッキングは液体に似ている。

【0098】

「強誘電性の液晶」とは、分子の「上」及び「下」方向が同等になつてないため、正

10

20

30

40

50

味の双極子モーメント及び圧電性などの効果が生じているようなスマートチック液晶（層状に並んだ分子）を言う。

【0099】

「六重液晶」とは、層内のパッキング規則性が限られたスマートチック液晶を言う。

【0100】

「スマートチック構造」とは、スマートチック液晶を表す層及び方位を持つが、必ずしも液体状態でないような構造を言い、例えば介在性のスマートチック液晶から乾燥させた材料の構造などである。

【0101】

「スマートチック層」とは、スマートチック構造内で整列した分子のナノ視的層である。

10

【0102】

「ナノパターン状材料」とは、統計学的ではなく予測可能な（並進方向で周期的な）様で並んだナノスケールの特徴を持つ材料を言う。

【0103】

用語「長距離規則性」とは、大きな長さスケールにわたる小さな材料領域の、並進方向の周期性を持つ構造及び性質の持続を言う。パターンは、タイルではなく密に詰め込まれた同一の「セル」により形成される。

【0104】

用語「材料パターン波長」又は「材料周期性」とは、同じ局部的方位を持つ区域に戻るまでに材料内を横断する距離を言う。材料内の波長（又は周期性）の定義は、方位を定義するのに用いられた構造の長さスケールに依存する場合がある。例えばスマートチック材料では、層が捻れていたり、層内の分子も捻れるか、又は傾いている場合がある。このように、最初の層方位を取り戻すための横方向の距離は、分子上の方位を取り戻すのに必要な距離と同じでないかも知れない。これらの距離が互いの整数倍でない場合、3番目の「波長」又は周期性が、最初の層及び分子上の方位を取り戻すために必要な距離と定義される。

20

【0105】

用語「キラリティ」とは、ある材料内の分子及び超分子構造が二軸方向に整列し、パッキング相互作用（優先的に起きる傾き及び捻れ方向）を起こす傾向を生むような利き手を言う。それには、化学的キラリティが含まれ、この化学的キラリティは、光学活性キラル中心（ピコスケール上で特定の原子位置で定義される）の存在である。しかしながら、より局在性の小さいキラル相互作用及び効果も同様に含まれる。ポリマの場合、キラリティとは、ヘリックスなどのコンホーメーションの利き手や、材料中のねじれ層など、より高レベル（大きな）の規則性を持つ超構造の利き手も言う場合がある（また言うことがしばしばある）。

30

【0106】

用語「相遷移」とは、材料の1つの配置から別の配置へと移る過程を言う。これは、例えば折り畳み、凝集、又はコンホーメーション変化などの分子上のレベルであったり、あるいは、液晶状態の変化又は結晶化などの材料レベルであってもよい。

40

【0107】

用語「捻れ-結晶粒-界（TGB）相」とは、コレステリック相とスマートチック相との中間であると共に、層が隣り合う層に対して捻れるか、又は傾斜している箇所である規則的な境界パターンで分離された大変短い層状ドメイン層を含む軟質硬質又は液体規則性の1種を言う。傾斜した又は捻れた境界で分離された層状構造の短いドメインである異なるスマートチック相同士の中間の相。

【0108】

用語「減衰相」又は「減衰形態」とは、化学的な複雑さのために、ある分子又は材料の特定の部分の熱力学的状況が相対的に良好（即ち自由エネルギーが低い）となり、その不可避な結果（運動学的ではなく）として、その分子又は材料の他の部分の熱力学的状態が悪い（即ち自由エネルギーが高い）状態を言う。

50

【0109】

用語「ナノ材料」とは、ナノメートルスケール、典型的には1千乃至数千ナノメートル上で識別可能な特徴を有する材料を言う。

【0110】

用語「方位したナノ材料」とは、ナノスケールで識別可能な特徴が、互いに巨視的（可視光）長さスケールで予測可能な様態で方位している材料を言う。

【0111】

用語「化学的パターニング」とは、ある表面上の化学的実体もしくは化学基、又は三次元材料、の幾何学的パターンの作製を言う。

【0112】

「薄膜」とは、数ミクロン乃至1ミリメートルの典型的厚さを有する膜を言い、他方「超薄膜」とは、1ミクロン未満の厚さを有する膜を言う。「厚膜」とは、塊状固体と基本的に同じ性質を有するのに充分な厚さであるが、一枚のシートの巨視的形状を有するような膜を言う。

【0113】

「塊状材料」とは三次元材料又は液体であり、薄膜、界面、又はコーティングではない。

【0114】

用語「熱安定性」とは、材料の、熱に応答した性質変化に対する抵抗能を言う。固体状態では、それは、特徴的なX線散乱特性が消失するか、又はシフトする（X線による熱安定性）温度、光学特性又は光学透明度が失われる（光学的測定を通じた熱安定性）温度、又は、溶融熱が起きる（示差的走査熱量による熱安定性）温度、に反映させることができる。液体状態の場合、熱安定性は、特徴的なコンホメーション・シグナルがそれ以上スペクトロメータ（CD、FTIR）で検出できなくなる温度を指標とすることができる。例えばスペクトル上の特徴の消失又は変化はタンパク質変性のシグナルとなる。

【0115】

用語「ゲル様」とは、重力に対して固体形を保持するが、ゆっくりとした変形がもたらされる粘性の高い液体状態を言う。膨張したときの「ゲル様」材料内では局部的な流れ及び再配置が観察されるが、その全体的形状は数日間乃至数週間の時間枠にわたって保持される。化学的架橋、物理的ゲル化、又はネットワーク構造を暗に意味するものではない。

【0116】

オルト、メタ及びパラという用語はそれぞれ1,2-、1,3-、及び1,4-二置換ベンゼンに用いられている。例えば1,2-ジメチルベンゼン及びオルト-ジメチルベンゼンという名称は同義である。さらに、略語Me、Et、Ph、Tf、Nf、Ts、Msはそれぞれメチル、エチル、フェニル、トリフルオロメタンスルホニル、ノナフルオロブタンスルホニル、p-トルエンスルホニル及びメタンスルホニルを表す。当業の有機化学者が用いる略語のより包括的なリストは、そのリストが典型的にはStandard List of Abbreviationsという標題の表で提供されるJournal of Organic Chemistryの各巻の初版で見られる。前記リストに含まれた略語、及び当業の有機化学者が用いるすべての略語を、引用をもってここに援用することとする。

【0117】

「置換」又は「で置換された」には、このような置換が、置換された原子及び置換基にとって可能な原子価に従ったものであり、その置換の結果、例えば、転位、環化、除去等の不要な変換を自発的には行わない化合物など、安定した化合物ができるという、暗黙の前提が含まれるものと理解されよう。さらに、ここで用いられる「置換された」という用語は、有機化合物のあらゆる許容できる置換基を含むものとして考察されている。広い意味では、この許容可能な置換基には、有機化合物の非環式及び環式、枝分かれ式及び非枝分かれ式、炭素環式及びヘテロ環式、芳香族及び非芳香族の基が含まれる。置換基の例には、例えば、上に説明したものがある。許容可能な置換基は、適した有機化合物にとっては、一つ又はそれ以上であってもよく、同じ又は異なるものであってもよい。本発明の目

的のためには、窒素などのヘテロ原子は水素置換基、及び／又は、そのヘテロ原子の原子価を満たす、ここに説明した有機化合物のいずれの許容可能な置換基を有していてもよい。本発明は、いかなる態様でも、有機化合物の許容可能な置換基によって限定されるとは意図していない。

【0118】

ここで用いられる「保護基」という文言は、望ましくない化学的変換から、一個の潜在的反応性官能基を保護するような一時的な置換基を意味する。このような保護基の例には、カルボン酸のエステル、アルコールのシリルエーテル、及び、それアルデヒド及びケトンのアセタル及びケタルがある。この保護基化学の分野はレビューがなされている (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991)。

【0119】

本発明のいくつかの化合物は特定の幾何学的又は立体異性型で存在するであろう。本発明は、*cis*-及び*trans*-異性体、R-及びS-エナンチオマ、ジアステレオマ、(D)-異性体、(L)-異性体、これらのラセミ混合物、及び他のこれらの混合物を含め、あらゆるこのような化合物が、本発明の範囲の範疇であると考察する。このような異性体及びそれらの混合物はすべて、本発明に包含されるものと、意図されている。

【0120】

本発明の目的のために、化学元素を、*Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics*, 67th Ed., 1986-87の表紙見開きに従って同定する。

【0121】

他に明示しない限り、ここで用いるすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。ここで解説するものと同様又は均等な方法及び材料を、本発明の実施又は検査で利用できるが、適した方法及び材料が以下に解説されている。ここで言及するあらゆる公開文献、特許出願、特許、及び他の参考文献の全文を、引用をもつてここに援用する。矛盾が生ずる場合には、定義の項も含む本明細書が優先するであろう。加えて、本材料、方法及び実施例は単に例示的なものであり、限定的なものと意図されてはいない。

【0122】

ミニブロック・ポリマ

本発明は、ブロック・アーキテクチャ・テンプレートに基づいたブロック構造を持つミニブロック・ポリマや、既存のポリマ・アーキテクチャに対してデザインされた変更を持つミニブロック・ポリマを提供するものである。具体的には、これらのミニブロック・ポリマには、それ自体がコポリマ（例えば交互のコポリマ及びターポリマ）である科学的に別個のヘテロ・ミニブロックが含まれる。本ミニブロックのうちのいくつかは大変短く（例えば3個の単量体から成るなど）、ポリマに特定の化学的、生物学的、及び物理学的機能性、例えば細胞表面相互作用部位、架橋部位、光学活性部位、及び金属結合部位など、を付与することができる。各ブロック内の性質が不均一であることで、単量体の配列やポリマの機能を多様にしたり、コア内又は末端ブロック内にリガンド結合エピトープなどの有用な部分を導入する機会を得ることができる。加えて、総分子量及びブロック・サイズが低から中程度であるために、高分子量の合成ブロック・コポリマで生じる、ミクロ相で分離した（方位のない）ナノドメインではなく、スマートチック様及び液晶に向かう構築が優先的に起きる。さらに、折り畳み後のコンホメーション中の剛性単位の大きさが中間であるために、妥当なタイムスケールで、誤差及び方位の不整合やドメインの壁及び境界がポリマー型液晶に比較して相対的に少ない発生率で、自己集合が起きるのに有利である。ブロック内に導入される化学的性質が不均一であり、その結果、所定の領域の可溶性が高くなっているために、濃縮溶液の状態での輸送に便利であり、この濃縮溶液の状態では、分子は優先的に線形に拡散するだろうと予測され、また可溶性の領域はレプテーション（原語：reptation）などの拡散形態を「リード」でき、塊からの協働的な吸収に役立つで

10

20

30

40

50

あろう。

【0123】

本ミニブロック・ポリマは、精確な分子量、ミニブロックの大きさ及び化学構造制御を有するため、ユーザは、本ミニブロック・ポリマから自己合成される長距離規則性材料の物理的及び化学的プロセスを、2nmの精度まで精確に操作及び位置決めすることができる。

【0124】

さらに本発明は、操作性の高いデザインされたミニブロック・ポリマに加え、これらのミニブロック・ポリマから形成される、ナノ構造の自己合成材料も提供するものである。本ポリマのデザインは、例えばナノパターン状長距離規則性のある固体などの自己合成材料の特徴を決定する。これらの特徴には、極度に安定なナノ構造を生むための長距離規則性相の熱力学的発生を利用するプロセスが含まれる。

【0125】

例えば両親媒性ミニブロック・ポリマを用いて、リオトロピック液晶規則性を前駆相として作製することができる。高度に方位した液晶構造（又は、溶媒によるサーモトロピック液晶、即ちリオトロピック・ロッド、あるいは「溶媒が介在する液晶」）のドメインを大きく形成させるには、規則性のある柔軟性の両親媒性前駆相から、剛性両親媒性構造を形成するような折り畳みを起こさせると可能である。制御された折り畳み遷移を用いて、溶媒が介在する液晶相が形成されるときにどのように拡散及び流動性／固体性が生ずるかを制御し、ひいては結晶粒の大きさ、構造、及びパターンを制御することができる。より剛性の（運動が遅い）構造へ、制御しながら遷移させると、液晶特徴を固体状態で「凍り付かせる」ことができる。さらに、複数の潜在的遷移又はナノ化学的及びナノ物理的「事象」を分子中にデザインして、これらの個々の「事象」の多くが、異なる物理的及び化学的「トリガー」又は刺激に最も強力に応答するようにすることができ、こうしてある程度別々の方法で操作できるようになることができる。

【0126】

本ミニブロック・ポリマから得られる自己合成材料は、本ミニブロックの複雑な分子デザインを用いて、化学的（例えば酸又は金属結合部位）、物理的（例えば光学活性部位）、又は生物学的に活性な基（例えば細胞認識ドメイン又は分子・分子間相互作用部位）を、既知の距離分、離し、そして自己合成性の付着させたブロックで方位させて、しかし高度に規則性のある層状構造ではなく材料全体にわたって統計学的な配置に、導入することができる。これらの材料は、例えば図4に示すように、材料の自由表面及び破面毎に正弦波的なばらつきのある化学的性質（有効性及び表面「露出」あるいは物理的、化学的及び生物学的活性基）を有するであろう。

【0127】

また多層状の平らなナノ層構造を有する本自己合成材料は、物理的、化学的、及び生物学的に活性な基が図7に示すように「下層」領域に配置され、方位付けされたミニブロック・ポリマから成っていてもよい。換言すれば、本自己合成材料は、例えば捻れた、境界が顕著な層の凝集体から成る階層などの複雑な構造を有することができ、また化学的活性基の露出した高い表面積を持つ平行線の領域の集まりを示すこともできる。

【0128】

さらに、本自己合成性材料を、自己合成マイクロスケール（例えば1-乃至10ミクロン、三重ヘリックス自己合成性ブロック）又はナノスケール（例えば300ナノメートル、一ヘアピン自己合成性ブロック）の格子又はメッシュ状パターンを、それらの露出表面上に有するミニブロック・ポリマから構成することもでき、この場合の前記メッシュは、特徴の顕著な単一の対称性（例えば四角形、正方形、又は六辺形など）と、バックグラウンド材料とは化学的に異なる区域を有する。さらにこのようなミニブロック・ポリマを穏和な化学条件下で自己合成させると、無規則性の分子溶液及び固体のガラスに対し、非可逆的即ち安定な違いを、可溶性、構造及び性質の上で示す材料を作製することができる。

【0129】

10

20

30

40

50

本自己合成材料は従来の材料に比べて顕著な利点を有する。第一に、これらではディップ・ペン・ナリソグラフィなど、高価で誤差の生じやすい、そして時間のかかるナリソグラフィ・ステップが無い。第二に、表面パターンの化学的性質は、本ミニブロック・ポリマに別のステップで共有結合させた基又はブロックにより決定される。交互になつた化学的パターンの種類は、吸着を通して利用できるカップリング化学の拘束を受けない。第三に、パターンの大きさは分子構造レベルで決定され、半固体状態に自己集合させられる。線を創り出す際の拡散移動、湿潤のましさ等は問題とならず、大変小さな縞（用いる分子の一部分であるサイズスケール）及びパターンを創り出すことができる。交互の縞の複雑なパターンを大きさ及び間隔を制御しながら創り出すことができる。第四に、分子の方位も制御される結果、化学的性質が分子スケール及び分子下スケールまで判明している化学的パターンを生むことができる。第五に、パターン形成された本塊状材料は三次元である。

10

【0130】

本ミニブロック・ポリマから得られる自己合成材料の鍵となる特徴には、方位のあるサーモトロピック液晶と同様の液晶規則性、大きなドメイン・サイズ、及び、固体状態でこれらの特徴を保持する能力、がある。化学的複雑さを本ミニブロック内にデザインすることで、減衰構造を操作することができる。高度な物理的、化学的、及び生物学的機能性が本ミニブロックの単量体配列に「ビルトイン」されているため、相互作用部位が精確に位置決めされ、また形状変化を指定することができる。このことは、本自己合成材料をナノ層構造を形成するように誘導する場合に特に真実である。例えば、「B」ブロック - 「A」ブロック - 「B」ブロック構造を持つミニブロック・オリゴマは、図1に示すように「トリブロック」構造を有すると呼ばれる。この種類のミニブロック・オリゴマが高度に方位された、それぞれ一分子分の厚さの層を形成する場合、オリゴマ中の化学的性質（ミニブロックのパターン）がこの材料におけるパターン状の性質を定義することとなる。トリブロック構造及び層状の配置が合わさると、可溶化ブロックの下層ができる。このミニブロック構造の可溶化ブロックはポリマの両端（自己合成性ブロックの両端）にある。従って、本可溶化ブロックの下層は数多くのぶら下がったポリマ鎖端部を含有し、他の分子（例えば金属、触媒活性のある分子、磁気イオン及び小ナノクラスタ、光学活性分子）で容易に膨張させることができる。（灰色の）自己合成性ブロックの長さは、可溶化ブロック領域同士の間の距離、従って高度に機能化可能な領域のパターンになった「線同士」又は「平面同士」の間の距離を規定する。この距離は、特定のコンホメーションについて反復モチーフを選択し、それを特定の回数反復して自己合成性ブロックを形成することにより、配列デザインレベルで定義することができる。各コンホメーション（それが、単量体の配列に関するねじれ角度値の反復パターンから成り、ヘリックスを規定することを条件に）は、ある単量体に関する特定の（ヘリックスの長軸方向での）垂直距離を有する。換言すれば、ある規定されたらせん状コンホメーション中のある1つの単量体からその隣の単量体まで行くには、判明しているある一定の距離を「昇る」のである。従って、ある自己合成性ブロックを作る際に既知のコンホメーションと、含める単量体の数とを選択すれば（例えばモチーフ又はパターン状のモチーフ・テンプレートを選択するなどにより）、大変正確な長さ及び層厚さの制御が可能となる。

20

30

40

【0131】

本ミニブロック・ポリマの分子量は通常、約1,000乃至約300,000の範囲である。この分子量が増すと、新規なミニブロック・ポリマの自己合成が起きる温度範囲が増す。分子量の増加により、ポリマも次第に化学的に複雑になることができ、高分子量ポリマは、より複雑な、材料の方位及び化学的性質パターンの形成及び安定化において有用である。高分子量の絡み合いなどの特徴により、低分子量のポリマであればより局部的なドメイン構造がより軟性となつたであろう箇所で、弾性及び構造安定性が材料にもたらされる。高分子量ポリマの様々な部分同士の間の相互作用が引き起こす局部的な応力は、（より長い）鎖に沿って、より長い距離にわたって伝播させることができ、付着させたブロックにコンホメーション変化を起こす上で有用である。このように、高分子量ミニブロック・ポリマは

50

、近傍にはないが、相互作用及び反応して当該ポリマ中の他所で変化を起こすような自己集合性「A」ブロックと、合成性ブロックとを有することができる。

【0132】

生体ポリマベースの材料、又は、バイオインスパイアド（原語：bioinspired）もしくはバイオミメティック合成ポリマ材料における完全な構造制御は、サブドメイン又は「ミニブロック」から成るパターン状のミニブロック・ポリマをデザインすることで、達成される。これら異なるブロックは、ブロックを形成するように反復された一種類の単量体から成る、ホモ・オリゴマであってもよい。しかしながら、これら異なるブロックは、より典型的には、ブロックを形成するために単純な単量体パターンが反復したものから成るヘテロ・オリゴマである。ブロックの機能を失うことなく、厳密な反復からの何らかの逸脱を調整する（典型的にはパターン反復のバリエーションは10%未満）。様々な種類のブロックを、それらの機能や、典型的な単量体パターン、反復回数、及び、ブロックの組成を記述する化学的性質という点で、定義することができる。加えて、何らかの大変短い機能的パターンは、たとえそれらの反復がめったになくとも、「ブロック」として包含され、また記述される。これらのパターン（本書類を通じて「C」及び「D」ブロックと記述される）は、デザインされるポリマ及びオリゴマに、制御された顕著な機能性を付与するものであり、全体的なポリマ及びオリゴマのデザインの記述を簡単にするために、「ブロック」の記述に包含される。

【0133】

これらのミニブロック・ポリマのデザインを合成ブロック・コポリマから際立たせる鍵となる特徴は、多単量体パターン状モチーフを用いることで、特異的かつ複雑な機能を多種のブロック中にデザインできることである。合成ブロック・コポリマは、長距離規則性のあるパターンを達成するために簡単な化学的偏析を利用する。ここで解説するオリゴマ及びポリマは、（タンパク質が折り畳まれる様と同様に）それらの構造並びに付随する化学的及び物理的性質を変化させるという、付加的な能力を持つ。タンパク質をデザインする既存のアプローチからこれらのポリマを際立たせる鍵となる特徴は、その「機能」が長距離規則性のある予測可能な構造を形成することであるブロックの導入である。これらの構造ブロックのデザイン及び導入は、本発明の主要な局面を構成するものである。

【0134】

前記構造ブロックはまた「自己合成性ブロック」とも呼ばれる。それはこれらが、コンホーメーション変化を起こすと共に、自己合成して三次元材料になるための特徴的な幾何学的分子構造を形成するブロックだからである。ポリペプチドにおいては、前記合成性ブロックはグリシンに富んでいてもよく、またポリマ内で折り畳みを起こすか、又はヘリックスの形成を起こすことができる。合成性ブロックが折り畳みブロックである場合、その直線状のポリペプチド鎖構造は2つの機能を果たす。第一に、これらは折り畳みを起こし、密に折り畳まれた分子コンホーメーション又は偽三次構造を形成することができ、このようなコンホーメーション又は偽三次構造は、それぞれ化学的に異種のドメインを含むポリマ・ブロック内の水素結合により安定化し、またこれらは顕著な剛性形状を成すこととなる。第二に、この折り畳まれたポリペプチド分子は、充分な高濃度（例えば飽和）及び低温（例えば0又は1）の溶液中で、方位性の又は規則性態様の凝集を通じて、ミセル又はベシクル又はパックを非対称に形成することができる。折り畳み遷移の存在は、ポリペプチド分子の輸送に役立ち、またそれらの大型の、規則性半固体材料への自己合成を容易にする。本材料は、機械的に安定なキラルの長距離規則性のあるポリマ構造を（材料レベルで、又は、ナノメータ乃至ミリメータの長さスケールで）有する。

【0135】

ミニブロック・ポリマのデザイン

ミニブロック・ポリマは、ポリペプチドを形成するためのアミノ酸、ポリアミドを形成するための二酸及びジアミン、及びポリ（アミド・コ・エステル）を形成するための二酸及びジオール及びジアミンを含め、多種の単量体から作製することができる。本ミニブロック・ポリペプチドには、ペプチジル・ブロックでも、又は非ペプチジル・ブロックでも

10

20

30

40

50

よく、以下に詳述する「A」、「B」、「C」、及び「D」ブロックを含めることができる。

【0136】

ポリペプチドの形のミニブロック・ポリマは、それらが主に（例えば>80%）二種類の異なるブロック、即ち可溶化ブロック及び自己合成性ブロックが、大変短い（例えば可溶化ブロックの場合には3乃至12個のアミノ酸、そして自己合成性ブロックの場合には12乃至60個のアミノ酸）が直線状ドメインに並んだものから成るように、デザインすることができる。自己合成性ブロックのための使用可能なサイズの範囲は12乃至36単量体であり、可溶化ブロックのための使用可能なサイズは3乃至8単量体である。しかしながら、例えばターン及び結合部位など、いくつかの自己合成性ブロックは典型的には大変短く、例えば3乃至10単量体である。典型的には、本自己合成性（例えば「折り畳み」又は「会合性」又は「規則性」）ブロックは70%を越える直線状構造を含むであろう。自己合成性ブロックの大部分は、当該ミニブロック・ポリペプチドの熱力学的挙動を、自己合成性ブロックに支配及び駆動させるものである。その結果、本自己合成及び可溶化ブロックは「一緒に載せられ」、また安定にパターンにし、通常ではこれらが採らないような幾何学パターンに配置することができる。ヘテロオリゴマのモチーフを本自己合成性ブロックに導入した状態で持つ複雑なマルチブロック・ポリマを設計することにより、熱力学的な減衰を利用して、長距離規則性のあるテキスチャーとして続くナノスケールのパターンを創り出すことができる。熱力学的な減衰のデザインされた使用は、ミニブロック・オリゴマ及びポリマからの材料合成の主要な特徴である。

10

【0137】

ここで解説するポリペプチド配列においては、以下のフォーマット及び規則を適用する。[M, N, P]など、コンマで分け、四隅括弧でくくった一連のアミノ酸においては、これらアミノ酸「M」、「N」又は「P」は、当該配列中のその位置を交換可能に占めることができると理解されている。 $(X_1 X_2 X_3 X_4 X_5)_n$ など、後ろに下付文字の数字が続く括弧内の配列は、より大きなブロック内で「n」回反復される反復モチーフ又はサブモチーフ（あるブロックのうちで境界のはっきりした成分）である。ここで「X」はいずれかのアミノ酸を表す。文字「X」及び「Z」は本書類全体を通じて「天然カード」として用いられている。「X」のみが明示されている場合は「X」はいずれのアミノ酸でもよい。「X」及び特定のアミノ酸を用いている場合、「X」は、明示したもの以外のいずれかのアミノ酸を表すものと理解される。「X」及び「Z」の両方を用いている場合、一方が疎水性の天然カード（X）であり、他方が親水性の天然カード（Z）である。「X」が、あるブロックの記述や、又は、 $(GXGXX)_n$ などの反復配列内で繰り返されている場合、「X」残基は必ずしも括弧内のブロック中で同一でなくともよく、「X」残基の種類は、その残基の「n」回の反復全体にわたって必ずしも保存されないと理解される。さらに、記載された一般的なブロック全体が端から端まで繰り返されて、ブロック内の所望の分子量を達成したり、又は、端と端とが結合されるか、又は、介在アミノ酸と結合されて、付属のブロックのグリシン・パターンに「相殺」が生じていてもよいと理解される。

20

【0138】

「A」ブロック

所謂「A」ブロックは本ミニブロック・ポリマ中の自己合成性ブロックである。ポリペプチドにおいては、「A」ブロックは、以下の表に示す異なる四種類のうちのいずれでもよい：

30

【0139】

40

【表1】

自己合成性ブロック又は「A」ブロック				
構造遷移種	1. 凝集及びコンホーメーション遷移	2. 二次構造の遷移	3. 折り畳み又は超二次構造の遷移	4. 準結晶への準結晶
生物学的例	コラーゲン、ケラチン、コイルコイル	α -ヘリックスたんぱく、エラスチン	クモの糸、カイコの糸	アミロイド、クロス- β -シートの糸
遷移を説明し、指定するために用いるプロセス・パラメータ	湿度一強 溶解発生一中 湿度一弱	溶解発生一強 温度一中 湿度一弱	湿度一強 溶解一中 湿度一弱	濃度一強 抗相關溶解一強 温度一中
バイオミメティック例の鍵となる組成上の特徴	イミノ鍵（プロリン及びヒドロキシプロリン）の高含有度 > 25%；厳密に交互に3番目の位置毎にグリシン	1番目及び5番目（4量体では4番目） 単量体間に接一樣または酸一塩基鎖類を導入した5量体 又は4量体モチーフ	交互モチーフGGX 又はGXを持つ高グリシン含有度；しばしば疎水性の核苷酸列（4つ以上のグループにA、V、L、I、Q）	強度に不均一な立体構造及び化学的パターンを持つモチーフの結果、ターンが規則的。しばしば40%を超えるグリシン又は大変疎水性
バイオミメティック例の細部的な化学的特徴	配列に周期的に導入される立体障害 例：異なるポリマ 骨格部位を架橋する環	α -ヘリックスに「結合」した側鎖、1番目と最後が親水性で、他の単量体が疎水性の4量体または5量体パターン	グリシンの高含有度、非グリシン成分での小さな変化が、「ブロック」の親水性の高低を規定する	親水性の、グリシン及び大型の単量体から成るターンを周りに持つ疎水性の核苷酸モチーフ
サイズ、化学的性質、及び組成上の制約	短い配列ほど低温で凝集する。グリシン直後の親水性は安定性を低下させ、グリシン直前では安定性を高める	構造を安定させるには5量体モチーフが少なくとも完全に1回、4量体で2回の完全な反復が必要	少なくとも12単量体長の反復順序があると、一定の通過の化学的組成を許容する	40%を超える疎水性単量体
構造遷移種	凝集及びコンホーメーション遷移	二次構造遷移	折り畳み又は超二次構造遷移	準結晶へのコンホーメーション及び折り畳み
生物学的例	コラーゲン、ケラチン、コイルコイル	α -ヘリックスたんぱく、エラスチン	クモの糸、カイコの糸	アミロイド、クロス- β -シートの糸
遷移を特徴付ける主要な技術	FTIR-アミドA X線回折 限外透心分離 クロマトグラフィ 光散乱	CD 分光分析 FTIR 電気的性質の測定	可溶性 FTIR 電子顕微鏡法 X線回折	可溶性 FTIR 電子顕微鏡法 X線回折
主な長距離規則性のある材料の形	滑らかなキラル多層、層位別の小さなバリエーション	キライティが低く、交叉の上下の方位を持つ多層	テキスチャーハーのある薄膜及び自己集合「テープ」	微小纖維及び複合纖維

10

20

30

40

【0140】

1型「A」ブロックはコラーゲン三重ヘリックス構造と同様であり、コンホーメーション及び会合又は凝集遷移を起こして剛構造を形成する。2型「A」ブロックは、ケラチン並びに他の α -ヘリックスたんぱく及びポリペプチドと同様である。これらのブロックは、ランダム・コイルから、境界のはっきりした水素結合した安定化ヘリックスへとコンホーメーション遷移を起こすことで、剛性の境界のはっきりした構造を形成する。3型「A」ブロックは昆虫の糸と同様であり、単純な折り畳み遷移を起こさせて、剛性の、水素結合した「ヘアピン」構造を形成するように操作されてきた。4型「A」ブロックはプリオン、アミロイド、及び特定の甲虫の糸と同様であり、折り畳み及び準結晶遷移を起こして剛性

50

の「自己結晶化」構造を形成する。異なる配列パターンが、「A」ブロックの1型乃至4型を規定する異なる種類の遷移を可能にするのに必要である。多くのパターンを、特定のアミノ酸及び「天然カード」のパターンを含有する単純な「配列テンプレート」を用いて記述できるように、これらの配列パターンを一般化することができる。次に、各型毎のテンプレートを、これらを作製するのに用いた基準の点でさらに一般化することができる。これらの基準を満たす特定の配列は天然で発生するか、又は、天然発生型のタンパク質又はタンパク質フラグメントのバリエント又は誘導体である。

【0141】

以下の項では、様々な種類の「A」ブロックを、ポリペプチドについて、それらの最も一般的な設計基準の観点から詳述し、その後一組の典型的な例又は配列テンプレートの観点から詳述し、その後、一組の完全に明示された「A」ブロック配列例の観点から詳述する。同様な「概略から具体例」というアプローチを用いてB、C、及びDブロックを解説するが、これらの文字のブロック型で反復モチーフがないことは、いくつかの場合で無関係なテンプレート配列モチーフを定義するものである。

【0142】

1型「A」ブロック（コンホメーション遷移に従って凝集する構造ブロック）は、グリシンを3番目の単量体毎に含有し、25%を越えるアミノ酸を含有し、そして6単量体を越える総ブロック長を有していなければならない。2型「A」ブロックは、ランダムコイル-ヘリックス遷移を起こす構造ブロックである。3型又は4型「A」ブロックは2つの基準を有する：

【0143】

基準1 - これらはグリシンを含有していなければならない

グリシン・ブロックの例には、 $(GX)_n$ 、 $(GGX)_n$ 、 $(XG)_n$ 、 $(XGG)_n$ 、 $(GXX)_n$ 、 $(XXG)_n$ 、 $(GXGXX)_n$ （配列番号 N0:2）、 $(GXGXGGXGX)_n$ （配列番号 N0:3）、及びこれらの組合せ、がある。ここで「x」は非グリシン天然カードである。組み合わされたブロックは、例えば $(GX)_n(GGX)_n$ （配列番号 N0:4）のように直接接続されても、あるいは $(GXX)_nA(XXG)_n$ （配列番号 N0:5）又は $(GGX)_nG(GGXXGX)_n$ （配列番号 N0:6）などのように介在するアミノ酸により分離されていてもよい。

【0144】

基準2 - これらはコンホメーション選択的ブロックであるか、又は、天然配列から得られねばならない

コンホメーション選択的ブロックは、「化学的ブロック」とも呼ばれ、全体的なミニブロック・ポリマ鎖に、二回（2/1）転伸長ヘリックス（又は-ストランド、あるいは 2_1 ねじ軸を持つヘリックス）と三回転（3/1）伸長ヘリックス（又は 3_1 ねじ軸を持つポリグリシンII構造）の中間の二次構造に有利であり、かつ安定させる傾向のある疎水性又は親水性を付与する。例は12/5、5/2、8/3、及び11/6ヘリックスである。この名称では、分子は、分母に示した数の完全な環を作るアミノ酸数を明示している。このように、12/5ヘリックスでは、12個のアミノ酸が、ヘリックスの5回の完全な環又はターンを作るために必要であり、即ち1回のターンに2..4個のアミノ酸が必要になる。タンパク質に用いるヘリックスの名称では、1回のターン当たり同じ数の残基を持ち、ねじれ角度は異なるような異なるコンホメーション同士を区別しない。

【0145】

1及び2の基準に、正確に又はおおよそで合致する天然配列から得られたブロックを、ここに解説した2つの基準に従って合成される配列の代わりに用いることもできる。数多くのこのような配列パターンが、昆虫の糸、柔毛膜、アミロイド形成性、及び他の関連するタンパク質にある。これらのブロックの例には、例えばGAGAGS（配列番号 N0:7）及びGAGAGY（配列番号 N0:8）など、天然型B.モリ（B. mori）シルク・フィブロインで見られる配列の近似から得られるが、この天然型配列と同一ではないもの；カイコの絹からの天然型誘導体であり、型 $(G[A,V,L,I]G[A,V,L,I])_nG[Y,S,T])$ （配列番号 N0:9）を持つコア・ブロック（但し式中、当該コア・ブロックが12乃至60個のアミノ酸であるようにn

10

20

30

40

50

は1乃至5の範囲である)を持つもの、がある。代替的には、天然タンパク質配列(例えばクモの糸、プリオン、又はアミロイドに見られるものなど)を、基準1で上述したグリシン・ブロックのうちの1つの「X」アミノ酸を、該配列中の均等な位置で天然型配列アミノ酸と置換することにより、模倣又は近似させることができる。

【0146】

非天然ヘリックス・コンホメーションを持つ「A」ブロックをデザインする

コンホメーション選択的ブロック・デザインの一例を図6に示す。図6のもののような概略図を用いて、コンホメーション選択的ブロックをどのように設計するかを図解することができる。

【0147】

ステップ1: ヘリックスの2回完全ターン中の5個のアミノ酸を簡単に配置及び視覚化できるように、ヘリックスのらせん全体に5分の1ずつのスパーク・パターンを描くことができる。このスパークの数は「5/2」ヘリックスの分子である。二回の完全ターンが完成されるため、丸をヘリックスのらせんに沿って配置すると、それらはスパーク毎ではなく、1つおきのスパークに来る。8/3ヘリックスの場合、8本のスパークを書き3本目のスパーク毎にヘリックスの螺旋にそって丸(アミノ酸を表す)を描くことができる。

【0148】

ステップ2: グリシンと、それより大きなアミノ酸とのパターンから成るテンプレート・モチーフを重ねる。これらのテンプレートは典型的には天然タンパク質モチーフから得られる。グリシンを特定し、グリシンの位置は、このパターンを得るために用いた天然配列と同様(>80%)であるが、それはなぜならグリシンが大変小さく、非アキラルであり、デザインされたヘリックスの構成中でスペーサとして使用できるからである。従って、グリシンを表す丸は、グリシンのパターンを追跡できるように、小さく描かれている。

【0149】

ステップ3: 次に我々は、疎水性及び親水性のアミノ酸を、残った大きな未特定の丸に指定する。デザインされる大半のヘリックスの場合、一方に疎水性のアミノ酸を指定し、他方に親水性のアミノ酸を指定する方法を用いて、空気-水界面、沈殿物の外側表面、及び他の非対称な環境におけるヘリックス-ヘリックス相互作用で所望のコンホメーションを安定させる(疎水性及び親水性のヘリックス側面を整合させる)。しばしば、親水性及び疎水性の相互作用を鈍らせる。換言すれば、より強力な疎水性及び親水性のアミノ酸を、疎水性-親水性の境界から遠く離れた位置に選択し、疎水性及び親水性の低い酸を境界近傍に持ってくる。複雑な配列の場合、大きな丸の明暗を段階的に塗り潰す方法を用いて、化学的性質のばらつきを表す。

【0150】

ステップ4: アミノ酸配列デザインのためのパターン状配列モチーフ・テンプレートは、ヘリックスのらせんの経路を辿ることでこの図から読み取られる。簡単な配列の場合、結果は、グリシン、親水性及び疎水性位置を表す文字のパターンである(上述の通り)。化学的性質が段階的になった、より複雑な配列の場合、グリシンの配列及び色を符号とする丸が出来上がる。

【0151】

ステップ5: 適したアミノ酸を非グリシン位置で明示して、ブロックを形成するため反復できる配列モチーフを得る(上述の通り)。親水性条件及び疎水性条件が満たされることを条件に、特定の相互作用又はパターンのためにアミノ酸を選択することができ、また、細胞特異的、無機特異的、及び他の種類の相互作用を起こさせるために、ヘリックス内の短い配列を選択することができる。大半のモチーフはパターンの何らかのバリエーションに耐えるため、例えばインテグリン結合Arg-Gly-Asp (RGD) 配列、システィンの架橋パターン、又は多アミノ酸リシン酸化部位を書き込むことなどにより、それらを配列レベルで機能化することができる。さらに、基本的なパターン状モチーフ・テンプレートを用いて、異なるアミノ酸をはっきりと明示したり、あるいは、適当な位置で疎水性及び親水性アミノ酸を無作為に選択するシャッフル実験を行うことで、同様なヘリックスのファミ

リーを作製することができる。

【0152】

一般的には、規則的に反復される単量体パターンがヘリックス内にできるであろう。これら単量体が（芳香族の環を含有する単量体と同様に）ねじれの制約を受けていたり、あるいは、これらが（-ヘリックス内の塩架橋の連なりや水素結合と同様に）他の単量体と予測可能な態様で相互作用する場合、形成されるヘリックスは剛性かつ安定となるであろう。これらの一般的な条件はタンパク質及びオリゴペプチドに限られない。原則的にはあらゆるキラル単量体又はキラル単量体の反復パターンを、ヘリックス形成配列を作製するために用いることができる。数多くの合成ポリマ及び非タンパク質性生体ポリマ（例えばデキストラン）について関連するヘリックスが公知であり、このようなポリマのキラルオリゴマ型を用いて「A」プロックを形成することができる。

10

【0153】

グリシン・プロックをコンホメーション選択的プロックに、これら2つのプロックを重層して組み合わせると、「A」プロック配列ができるであろう。図2は、親水性グリシン・パターン(G-Z)及び疎水性グリシン・パターン(G-X)の両方を含有する「A」プロックを示す。このようなプロックはヘリックス・コンホメーションを形成することができる。前記基準を満たす天然型配列のバリエーションを用いることもできる。下に、使用可能な「A」プロックの例を示す：

20

【0154】

GGAGGGGTGGLGSGGAGAGGLGGGAG (配列番号 N0:10)
 GDVGGAGATGGS (配列番号 N0:11)
 GNVGGAGASGGS (配列番号 N0:12)
 GAIGGVGATGGS (配列番号 N0:13)
 SGAGVGRGDGSGVGLGSGNG (配列番号 N0:14)
 GPGGTGPGQQGPGGTW (配列番号 N0:15)
 GPGNNNGPGGYGPGNNNGPSGPGSA (配列番号 N0:16)
 DPGVYGPMSGNAPGVYGPMSGQGAGAGS (配列番号 N0:17)
 GVGVGS (配列番号 N0:18)
 GIGIGS (配列番号 N0:19)
 GVGGGY (配列番号 N0:20)
 GAGAGY (配列番号 N0:21)
 GAGAGD (配列番号 N0:22)
 SGRGGLGGQGAGGGAGQGGYGGLGSQG (配列番号 N0:23)
 MKHMAGAAGAVVGLGGYMLGSAM (配列番号 N0:24)
 GAGAGT (配列番号 N0:25)

30

【0155】

さらに「A」プロックは3番目の位置毎にグリシンを含有するようなポリペプチド配列であってもよい。このような配列の例は、GVPGPV (配列番号 N0:26)、GVPGPA (配列番号 N0:27)、GLOGPP (配列番号 N0:28)、GIPGPP (配列番号 N0:29)、GPPGPPGAP (配列番号 N0:30)、GAPGPPGAP (配列番号 N0:31)、及びこれらの組合せ、である。このような「A」プロックは、ポリペプチド・ドメイン中のヘリックス形成を起こさせる。

40

【0156】

「B」プロック

「B」プロックは「可溶化プロック」であり、ミニプロック・ポリマの溶解及びこれらミニプロック・ポリマのミセル形成を助け、従って、当該ミニプロック・ポリマの分子量が増すときの自己合成プロセスを促すために、用いられる。「B」プロックは、溶媒に応じて主に親水性でも、又は疎水性のいずれであってもよい。ポリペプチドにおいては、「B」プロックは一般にグリシンに富まない。親水性プロックの例には、ポリ-もしくはオリゴ-Asp、Lys、Asn、Ser、Tyr、Thr、Arg、及びこれらアミノ酸の組合せ、がある。親水性「B」プロックは全極性、全塩基性、全酸性、塩基性及び極性、又は酸性及び極性でもよ

50

いが、同じブロック内の酸及び塩基の組合せは含まない。疎水性「B」ブロックの例には、ポリ-もしくはオリゴ-Ala、Val、Leu、Ile、Phe、及びこれらアミノ酸の組合せ、がある。非ペプチドポリマ・ブロックの場合、親水性「B」ブロックの例には、ポリ乳酸、およびポリビニルアルコールがあり；疎水性「B」ブロックの例にはナイロン66、ポリピロール、及びポリオキシメチレン、がある。

【0157】

「C」ブロック

「C」ブロックは、本ミニブロック・ポリマや、これらのミニブロック・ポリマから合成された材料に特殊な性質又は機能性を付与する短い配列である。「C」ブロックの例には、RGD、Met トリガ、(SP)_n 柔軟性ブロック、リン酸化部位、及びリガンド結合エピトープ、がある。酸化-還元などのトリガ、又はリン酸化-脱リン酸化のトリガも、本ミニブロック・ポリマに導入することができる。このようなトリガにより、例えば温度、光、レドックス化学、酵素反応、及びpHなどの外部又は環境条件による自己合成の開始を制御することができる。これらトリガの例には、温度制御のためのアクリロイル-L-ブロリンメチルエステル及びN-イソプロピルアクリルアミド、光活性化のためのテレフタル酸エチレン、レドックス化学活性化のためのメチオニン及びセリン、及び、pH制御のためのN-イソプロピルアクリルアミド-コ-アクリル酸及びアクリルアミド-コ-マレイン酸、がある。

【0158】

「D」ブロック

「D」ブロックは、2乃至5個のアミノ酸又は単量体から成る短い配列であってよい。「D」ブロックの例には、「ターン」として働き、全体的に長い配列で異なる方向を指すヘリックス部分を連結するGPG、及び、やはりターン配列であるGEG、がある。「D」ブロックの（「C」ブロックとは異なる）一般的な機能は、当該自己合成性「A」ブロックが採るヘリックスのジオメトリ及び折り畳み構造を微調整し、変更することである。例えば、疎水性の絹由来「A」ブロック及び酸性の可溶化「B」末端ブロックを持つミニトリブロック・オリゴマにおいては、ヘアピン構造が高(>50mg/mL)濃度又は低pH(<3)のときに採られる。ヘアピン構造が形成され、安定になる条件は、「A」ブロック配列の中間にGPG「D」ブロック・ターンを入れることで延長できる（このオリゴマ・ブロック構造はBABからBADABに変化する）。Dブロックが「A」ブロック配列の途中に非対称に来ると、換言すれば、その結果できる2つの新しい「A」ブロックが同じ長さでない場合、非対称のヘアピンを強いることができる。非対称のヘアピン構造が結晶化するのは、対称の構造に比べて遙かに難しいであろうと予測できる。従って、これは、（液晶の長距離規則性の代わりに）過剰な結晶化が観察されたが望ましくない場合、導入するのに有用な修飾であろう。

【0159】

ミニブロック・ポリマの合成

本ミニブロック・ポリマは当業で公知の方法により調製できる。例えばデザインされた配列を持つミニブロック・ポリペプチドは、固相合成（例えばMerrifield, Pure Appl. Chem., 1978, 50:643; Merrifield, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1985, 24:799; and Kent, Ann. Rev. Biochem., 1988, 57:957を参照されたい）又は人工遺伝子を用いた組換え合成（例えばKrejchi et al., Science, 1994, 265:1427; and Evans et al., Science, 1996, 273:933を参照されたい）により調製でき、他方、コレステロール反復単位などを含有するポリエステルは、適した条件下でのコレステロールと酸との間の縮合反応により調製することができる。本ポリマの構造、配列、大きさ、組成、及び立体化学は、これらの方針で精確に制御することができる。これらのパラメータの制御により、新規なミニブロック・ポリマが提供される。

【0160】

より具体的には、ミニブロック・ポリペプチドを合成するために、遺伝子を混合した後、特定のパターン又は機能について選抜することで、遺伝子シャッフリング又は同様な戦

10

20

30

40

50

略を開発できる。このアプローチにより、データ群や、特定の機能的結果を達成するため当該ポリペプチドに導入できるロック・デザインが拡大される。この方法は、選択的ロックをコードするが、特定の配列に無作為性を持つようなオリゴヌクレオチドを合成した後、Cho et al. (Appl. Envir. Microbiol., 2002, 68 (4): 2026-2030)が解説した通りのプライマのないPCR法を用いて所望の配列を作製する方法を含む。上にリストした基準に基づくデザインされた配列は、合成ポリペプチドとしての利用に加え) 遺伝子シャッフリングの開始点を成すであろう。デザインされたパターンを用いて、遺伝子シャッフリング実験を「シード」すると、探索する配列数が抑えられ、有用な性質を狙う助けとなるであろう。

【0161】

10

本ポリマの「A」、「B」、「C」、及び「D」ロックの側鎖は、本ポリマの化学修飾の機会を提供し、この機会により、本ミニロック・ポリマの液晶挙動を制御し、ひいては自己合成のプロセスを制御することができる。この側鎖を化学修飾すると、当該ミニロック・ポリマの親水性又は疎水性を変化させることもできる。従って、当該ミニロック・ポリマの幾何学形状を調節し、さらに自己合成機序を微調整することができる。可溶化ロックと合成性ロックとの間の化学的不均衡(例えば疎水性及び溶媒との相性/可溶性パラメータ)の違いを利用して、自己合成経路を調整することができる。

【0162】

20

本ミニロック・ポリペプチド・ポリマは、上述の「A」、「B」、「C」、及び「D」ロックを、例えばアミノ酸単量体(例えばリジン、グルタミン酸、及びシステイン)を(例えは共有結合により)結合させるなどにより、組み合わせることで調製することができる。例えばMcCarthy et al., J. Bio. Mat. Res., 2001, 54, 139-148を参照されたい。これらの新規なミニロック・ポリマの例には:

ABA	BAB	AB	BA	CBA	CAB	ABC
CB	BCA	BAC	ABD	DBA	ADB	BAD
DAB	BDA	BCBA	ACB	ADA	ABDB	BDBA
ABDBA	ABDB	BDBA	BADAB	BADA	BCBDA	
ADBCB	BDB	BDAB	BDACB	CBABC	BCBDADBCB	
ABCBA	BCAC	CABAC	ACBCA	BACAB	CABDB	
BCADB	CBADB	BADB	BDBAC	BDBACABDB		

30

及び上記のいずれかの組合せ及び反復、がある。「A」ロックのない分子は、(典型的な界面活性剤に比較するとオリゴマのモル質量が相対的に大きいために)キラル剛液晶を通じては自己合成はしないだろうが、例えばリオトロピック界面活性剤相など、やはり同様に固化できる他の規則性構造を形成することができる。

【0163】

40

例えばABAなど、あるロック種が一個のパターン状の組合せ中で2回以上ある場合、これはこのAロックのすべてが同じであることを意味することは意図していない。このABAの例では、2つの「A」ロックは、異なるアミノ酸組成を有していてもよく、さらに異なるグリシンパターンさえ有していてもよい。本ミニロック・ポリマのより具体的な例を以下に示す:

B A C A D A D A B
(EDE)₅(GAGAGS)₄RGDS(GAGAGS)₄PGP(GAGAGY)₂PGP(GAGAGS)₂(EDE)₄
(配列番号 NO:32)。

【0164】

50

この例では、オリゴマの両側に酸性の可溶化「B」ロックがある。中間の部分「ACADA DA」はいくつかのターンを含み、これらのターンはこの分子に「シャクトリムシ」構造を探らせる。RGDS「C」ロックは細胞外マトリックスに見られる特異的インテグリン結合配列である。それは、2つの等しい大きさの「A」ロックの間に配置されているため、おそらく、この特定の結合配列が最も活性となる状況である露出したループ又はターンとして作用するであろう。

【0165】

もう一つの例が以下のアミノ酸配列：

「B」 「C」 「B」 「A」 「D」 「A」
 NYNS (GCCCG)3 NSYS (GPGGTGPGQQGPGGTW)2 GPG (GVGVGSGAGAGD)3
 「D」 「C」 「D」 「A」 「D」 「C」
 GEGP MKHMA EPGP (GAGAGYGAGY) GPG GESYRGDGSG
 「D」 「A」 「B」
 GPG (GVPGVAGGP)3 SYSSNR (配列番号 N0:33)

である。この配列は太字で示すようにブロック構造（又はブロック・アーキテクチャ）BC
 BADADCDADCDABを有する。このオリゴマ例の概略図を図10に示す。

10

【0166】

本ミニブロック・ポリマは、例えば改変された天然タンパク質又は多糖などの改変された生体ポリマであっても、又は、例えば組換えタンパク質、ポリペプチド、ポリエステル、ポリアミド、ポリイミド、ポリイミン、又はこれらのコポリマなどの合成ポリマであってもよい。本ポリマの例にはコラーゲン様タンパク質及びナイロンが含まれる。

【0167】

以下の配列が本ミニブロック・ポリマ（より具体的には、ポリペプチド）の例である：

【0168】

1型「A」ブロックに基づく - 凝集遷移

(E)5 G (C)2 (GAPGPP)5 (C)2 G (E)5 (配列番号 N0:34) 20
 (E)5 GCCE (GAPGPP)2 GAPGPR-GDPGPP-GAPGPP(C)2 G (E)5 (配列番号 N0:35)
 (E)2 CERGDE (GAPGPP)5 ERGDEC (E)2
 (配列番号 N0:36)
 (E)5 (GAPGPP)2 GCPGPP (GAPGPP)2 (E)5 (配列番号 N0:37)
 (E)2 G (C)4 (GAPGPP)5 (C)4 G (E)2 (配列番号 N0:38)
 (E)2 G (C)4 (GVPGPP)5 (C)4 G (E)2 (配列番号 N0:39)
 (E)3 (GCPGPC)6 (E)3 (配列番号 N0:40)
 (E)3 (GPAGPP)4 (E)3 (配列番号 N0:41) 30
 (E)3 (GAOGPO)4 (E)3 (配列番号 N0:42)
 (E)3 (GVOGPO)4 (E)3 (配列番号 N0:43)
 (E)5 (GPPGVP-GPPGPS-GPPGVP-GSPGPP-GPVGPS-GPP) (E)5 (配列番号 N0:44)
 (E)5 (GAPGPO)6 (E)5 (配列番号 N0:45)
 (E)5 (GVOGPO)6 (E)5 (配列番号 N0:46)
 (K)5 (GAPGPPGDP)4 (K)5 (配列番号 N0:47)
 N5 (GPAGPP)6 N5 (配列番号 N0:48) 40
 N5 (GAPGPP)6 N5 (配列番号 N0:49)
 N5 (GPVGPP)6 N5 (配列番号 N0:50)
 N5 (GVPGPP)6 N5 (配列番号 N0:51)
 NGSNN(GAPGPP)6 NGSNN (配列番号 N0:52)
 N5 (GPAGPP)3 GPRGDP(GAPGPP)3 N5 (配列番号 N0:53)
 (E)5 (GVPGPV)6 (E)5 (配列番号 N0:54)
 (E)5 (GVPGPA)6 (E)5 (配列番号 N0:55)
 (GAPGPP)n (配列番号 N0:56)
 (E)5 (GVPGPP)6 (E)5 (配列番号 N0:57) 50

(E)₅(GLPGPP)₆(E)₅ (配列番号 NO:58)

(E)₅(GIPGPP)₆(E)₅ (配列番号 NO:59)

(K)₅(GPPGPPGDP)₄(K)₅ (配列番号 NO:60)

2型A ブロックに基づく - コイル - ヘリックス遷移

SAASAASAASAASAASAA (配列番号 NO:61)

SALSVASIASALSVASIA (配列番号 NO:62)

YALSVATIAYALSVATIA (配列番号 NO:63)

AAAAYAAAAYAAAAYAAAAY (配列番号 NO:64)

AAAAYAAYAAYAAYAAY (配列番号 NO:65)

AAASSIIIAAASIIIAAASS (配列番号 NO:66)

10

(E)₃(A)₁₅(E)₃ (配列番号 NO:67)

(E)₃(A)₂₀(E)₃ (配列番号 NO:68)

(E)₃(A)₂₂(E)₃ (配列番号 NO:69)

(EAAAK)₄ (配列番号 NO:70)

(EAAAK)₅ (配列番号 NO:71)

3型「A」 ブロックに基づく - 折り畳まれた 構造への折り畳み

GIGIGS (配列番号 NO:72)

(E)₅(GAGAGD)₄(E)₅ (配列番号 NO:73)

(E)₅(GIVGVD)₄(E)₅ (配列番号 NO:74)

(E)₅(GLGLGD)₄(E)₅ (配列番号 NO:75)

20

(E)₅(GIGIGD)₄(E)₅ (配列番号 NO:76)

(E)₅(GIVGVGY)₄(E)₅ (配列番号 NO:77)

(E)₅(GKGAGD)₄(E)₅ (配列番号 NO:78)

(E)₅(GAGAGT)₄(E)₅ (配列番号 NO:79)

(E)₅(GGAGGA)₄(E)₅ (配列番号 NO:80)

(E)₅(GGAGGT)₄(E)₅ (配列番号 NO:81)

(E)₅(GGAGGD)₄(E)₅ (配列番号 NO:82)

SGAGVGRGDGSGVGLGSGNG (配列番号 NO:83)

GDVGGAGATGGS (配列番号 NO:84)

GNVGGAGASGGS (配列番号 NO:85)

30

GGAGGGGTGGLGSGG. (配列番号 NO:86)

GGAGGGGTGGLGSGGAGAGGLGGGGAG (配列番号 NO:87)

GPGGTGPGQQGPGGTW (配列番号 NO:88)

GPGNNGPGGYGPGNNGPSGPGSA (配列番号 NO:89)

DPGVYGPMSGNAPGVYGPMSGAGAGS (配列番号 NO:90)

(E)₅(GAGAGS)₄(E)₅ (配列番号 NO:91)

(E)₅(GIVGVGS)₄(E)₅ (配列番号 NO:92)

(E)₅(GIGIGS)₄(E)₅ (配列番号 NO:93)

(E)₅(GIVGVGY)₄(E)₅ (配列番号 NO:94)

(E)₅(GAGAGY)₄(E)₅ (配列番号 NO:95)

40

(E)₅(GAGAGD)₄(E)₅ (配列番号 NO:96)

(E)₄(GAGAGS)₂(E)₄(GAGAGS)(E)₄ (配列番号 NO:97)

(E)₄(GAGAGS)(E)₄(GAGAGS)(E)₄ (配列番号 NO:98)

(E)₆(GAGAGD)₃(E)₆ (配列番号 NO:99)

(E)₆(GIVGVGS)₃(E)₆ (配列番号 NO:100)

(E)₆(GIGIGS)₃(E)₆ (配列番号 NO:101)

(E)₆(GIVGVGY)₃(E)₆ (配列番号 NO:102)

(E)₆(GAGAGS)₃(E)₆ (配列番号 NO:103)

(E)₅(GPGGYGPGQQGPGGY)(E)₅ (配列番号 NO:104)

(E)₅(GPGQQGPGGYGPGQQGPGSA)(E)₅ (配列番号 NO:105)

50

(E)₅(DPGVY-GPSGQ-DPGVY-GPSGQ)(E)₅ (配列番号 NO:106)
 GAIGGVGATGGS (配列番号 NO:107)
 (R)₃(GGAGQGGYGGLGSQGAGRGGLGGQGAG) (R)₃ (配列番号 NO:108)
 GVGVGS (配列番号 NO:109)
 (E)₅(SGAGVG-RGDGSGV-GLGSGNG)₂(E)₅ (配列番号 NO:110)
 (E)₅(GDIGGV-GATGGS)₂(E)₅ (配列番号 NO:111)
 (E)₅(GNVGGAA GASGGS)₂(E)₅ (配列番号 NO:112)
 (E)₅(GVDGGA-GATGGS)₂(E)₅ (配列番号 NO:113)
 GVGGGY (配列番号 NO:114)
 GAGAGY (配列番号 NO:115)
 GAGAGD (配列番号 NO:116)
 SGRGGLGGQGAGGGAGQGGYGGLGSQG (配列番号 NO:117)
 GAGAGT (配列番号 NO:118)
 (SGAGVGRGDGSGVGLGSGNG) (配列番号 NO:119)
 (R)₃(GGAGQGGYGGLGSQGAGRGGLGGQGAG) (R)₃ (配列番号 NO:120)
 (E)₅(GDVGGAGATGGS)₂(E)₅ (配列番号 NO:121)
 (E)₅(GDVGGAGASGGS)₂(E)₅ (配列番号 NO:122)
 (E)₅(GDIGGVGATGGS)₂(E)₅ (配列番号 NO:123)
 (E)₅(GPGGYGPGQQGPGGY)(E)₅ (配列番号 NO:124)

(E)₅(GPGQQ-GPGGY-GPGQQ-GPSGPG-SA)(E)₅ (配列番号 NO:125) 20
 (E)₅(DPGVY-GPSGQ-DPGVY-GPSGQ)(E)₅ (配列番号 NO:126)

4型「A」ブロックに基づく - 準結晶の形成

SGRGGLGGQGAGMAAAAMGGAGQGGYGGLGSQG (配列番号 NO:127)

MKHMAGAAGAVVGLGGYMLGSAM (配列番号 NO:128)

M DAEFRHD SG YEHHQKL VFAEDVGSNK GAIIGLMVGGV VIATVIVITL VM
 (配列番号 NO:129)

(E)₄(VSSTGSTSNTDSSSKSAGSRTSGGTSTYGYSSSHRGGS)(E)₄ (配列番号 NO:130)

【0169】

ポリアミド、ポリ(エステル-コ-アミド)、ポリ(アルキレンオキシド-コ-アミド)などの非ペプチジル・ミニブロック・ポリマは、例えば制御された縮合重合開環重合法又はイオン重合法などの公知の重合法により、合成することができる。例えばOdian, Principles of Polymerization, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991; and Hatada et al. (ed.), Macromolecular Design of Polymeric Materials, Marcel Dekker, Inc., New York, 1997を参照されたい。さらに、非天然アミノ酸を必要に応じて本ミニブロックに導入することもできる。

【0170】

ミニブロック・ポリマの自己合成

本ミニブロック・ポリマは、多種の媒質に溶かした溶液を調製するために溶解させることができる。本ミニブロック・ポリマの可溶性は、当該ミニブロック・ポリマ及び溶媒の性質で大きく異なる。例えば無電荷のブロックを含有する疎水性ポリマは、一般的には、例えば純水、水溶液(例えばTris緩衝液)、並びに、水と、混和性の有機溶媒(例えばメタノール)の混合物などの水性溶媒や、メタノールもしくはエタノールなどの有機溶媒には、高濃度まで可溶性でない。荷電した可溶化ブロックを持つ親水性ポリマは極性溶媒により可溶性であり、非極性溶媒では可溶性は低くなるであろう。炭素原子を多数持つアルコール類(例えばプロパノール及びヘキサノール)への疎水性ポリマの可溶性は、そのアルコールの炭素原子数の増加とともに低下する。本ミニブロック・ポリマを溶解させると、それらを膨張させることができ、更なる官能化(例えば側鎖の化学修飾)及び加工(例えば膜錆込)に向けることができる。

【0171】

媒質に特定の条件下(例えば0、1、2、又は3で)溶解させると、「A」ブロック

10

20

30

40

50

クは、本ミニブロック・ポリマに、それらの分子上のコンホーメーションを、例えば良好な伸長からヘアピン及びヘリックスなどのコンパクトな構造へと、変化させる。その後、このポリマのコンパクトな特徴は、ポリマ鎖の整列及び凝集を促し、自己合成材料を形成するための当該ミニブロック・ポリマの自己合成を開始させる。この自己合成材料は長距離規則性を有し、時には溶液から沈殿したり、又は、（自己合成を誘導するのに強力な沈殿剤を用いるかどうかに応じて）ガラス状の単層ナノパターン状材料として得ることもできる。

【0172】

自己合成プロセスの鍵となる特徴は、同時に起きるように強制することのできる様々な種類の「変換」（例えば折り畳み及び凝集）の存在である。変換同士の間の競合及び相互作用の結果、自己合成材料に導入することのできる多種の選択可能なナノパターンができる。例えば、方位の乏しい液体から、高度に方位した分子層から成る液体への変換があると、この液体は、長距離規則性のある一種類から別の種類へと変化する。コンホーメーション及び凝集遷移により、当該ミニブロック・ポリマの形状と、当該ミニブロック・ポリマの側鎖とが変化して、ひいてはこのミニブロック・ポリマの可溶性が変化する。

【0173】

ミニブロック・ポリマの同時の変換は、例えばそれらの溶液を、その凝集体構造に方位及び層状構造が通常起きるような濃度に濃縮し、と同時にこの溶液を冷却して三重らせんの形成を誘導するなどにより、強制的に起こさせることができる。例えば、溶媒系が0%の水及び100%のアルコール乃至0%の水及び100%のアルコールの範囲の組成を有するようなエタノール（又はメタノールもしくはプロパノール）及び水の混合液中にポリペプチドなどのミニブロック・ポリマを配置することで、このミニブロック・ポリマの飽和もしくは超飽和溶液をまず調製することができる。代替的には、膨張後のポリペプチドが沈殿し、溶解したポリペプチドは溶媒中に同時に存在するように、pH値が7乃至8.5のアンモニア水溶液に、又は、酢酸／水もしくはギ酸／水溶液中に、当該ポリペプチドを配置することができる。この混合液をゆるやかに振とうし、密封したプラスチック製（疎水性）容器中で0乃至5日間、熟成させると、この間に固体が沈殿し、薄膜が空気-溶液界面に形成する。この薄膜を前記空気-溶媒界面から回収し、アルコール、グリコール、又はアセトンを用いて沈殿させた後、酸、その後有機金属化合物、で処理することができる。固体の沈殿物は濾過、ガラス面への析出、沈殿物の機械的取り出し、混合液を渦流するガラス製棒又はプレートに吸着させる、ことで回収することができる。固体沈殿物を吸着表面から遊離させるには有機溶媒を用いることができる。

【0174】

本自己合成プロセスは、膜、纖維、層厚材料、リボン、又は微視的コイルばねを形成するために、多種の溶媒で、多種の条件及び試料調製幾何学的条件で起こさせることができる。本自己合成材料は、1、2ナノメートルまで持続する下位テキスチャを含有する。下位テキスチャの例には、（より大きな構造に対して並行でも、又は様々な角度で傾斜していてもよい）より小さな帯から構成される規則的な縞又は帯があり、この場合の前記より小さな帯は、長さスケールが次第に小さくなる階層になった、さらにより小さな周期構造から成るため、規則性配列が分子レベル及び分子下レベルまで続く。この種類の階層的規則性は、キラル分子が規則性相の主要な成分を成すようなスマートチック、ヘキサチック、及び他の種類の液晶相（又は塑性結晶又は規則流体）で可能である。

【0175】

テキスチャのある薄膜の形成は、可溶化ブロック（即ち「B」ブロック）が、自己合成性ブロック（即ち「A」ブロック）又は、ブロックを形成する他の結晶可能もしくは剛構造と交互になった本ミニブロック・ポリマのブロック状構造によるものである。例えば、2つの親水性荷電可溶化末端ブロック（即ち「B」ブロック）及び疎水性自己合成性コア・ブロック（即ち「A」ブロック）を有するトリブロック・ポリマは、大半の条件下では可溶性及び斥力を留めるであろう。さらにこのようなデザインは、このトリブロック・ポリマの温度、濃度、又は化学的環境の変化を通じて末端ブロックでの荷電対荷電の反発が

10

20

30

40

50

充分に低下したときに、剛性の水素結合した「ヘアピン」に折り畳まれるであろう。ヘアピンへの折り畳みを通して剛構造を形成するポリマの場合、ある条件の組み合わせで反発性となることができ、また第二の条件の組合せのときに、倒れて（対イオンと再結合して）極性の誘引性構造を形成するような荷電した可溶化末端がある。この場合、ヘアピンへの折り畳みは、濃度、pH、及び溶媒極性で強く誘導されるであろう高分子電解質の折れ曲がりにより誘導される。各個々のポリマが可溶化末端基で倒れて、折り畳みを開始する点は、pKa（酸の例の場合）の計算及びpH滴定測定を通して予測することができる。温度及び「A」ブロック配列長もまた、折り畳み速度に影響を与え、ヘアピン形成が起きる濃度及びpHに小さな影響を有するであろう。例えばBブロックが(DEDED)（配列番号 N 0: 131）であり、そしてAブロックが(GAGAGS GAGAGS GAGAGS)（配列番号 N0:132）である場合、ほぼ100mg/mLの濃度及びほぼ3未満のpHのときにヘアピンが形成されるであろう。ヘアピン構造の剛性により、分子の方位あるパッキングと、液晶形成とにとって非対称な単位が提供される。このようなミニ・トリブロック・ポリマ中の様々なドメイン間での化学的不均衡は、他の構成の液晶種に比べてスマート構成を安定させる。なぜなら、その末端ブロックは、スマート構成中、化学的に不適合な中間ブロックとは異なる材料ドメインを占めるからである。この分子（優先的に起きる利き手を持つ、折り畳みの少ないヘリックス）のキラリティの結果、当該のスマート相がねじれを起こす傾向ができる、膜内に可視のテキスチャが生じる。

【0176】

本自己合成プロセスは温度依存性が強い。ポリマの合成温度、即ち、ポリマが自己合成する温度、は、ポリマの化学的組成及び配列（又は構成ブロック）で左右することができる。例えばグルタミン酸を末端ブロックに持つポリペプチドは、0乃至3の範囲で合成するであろう。異なる末端ブロックや、異なるコア・ヘリックス・ブロック（例えばプロリン対ヒドロキシプロリンなど）を持つポリマは、異なる温度で合成する。例えばアスパラギンを末端ブロックに持つポリペプチドは、グルタミン酸を末端ブロックに持つポリペプチドよりも、高い温度（「A」ブロック内の多ストランド・ロープに関係する）及び穏やかなpH又は低濃度（ヘアピン構造「A」ブロック）での合成域を有し；ヒドロキシプロリン含有コア合成ブロックを持つポリペプチドは、プロリン含有コア合成ブロックを持つポリペプチドよりも低い合成域を有する。多ストランドを伴うロープを形成する「A」ブロックを持つ自己合成性オリゴペプチドは、このコア合成（「A」）ブロックがヒドロキシプロリンを含有する場合の方が、それが非ヒドロキシル化イミノ酸（ラリン）を含有する場合よりも高い合成域を有する。特定のコンホーメーション（例えばヘリックス）の安定性（特に熱力学的安定性）は、集団エントロピー（例えば水及び溶質）の関数である。従って、会合を通して自己合成して多ストランド・ヘリックス・ロープになるポリマの場合、ヘリックスの安定性は、三重ヘリックス領域内の分子間相互作用に左右されるであろう。またこれには、水との相互作用や、溶媒エントロピーの変化による大きな寄与も含まれるであろう。溶媒エントロピーは、ポリマとの相互作用の幾何学的関係に強く依存すると予測できる。この幾何学的関係は、配列及び配列パターン及びヘリックス・コンホーメーション及び空間パターンのたたきこみである。このように、安定性と、有利な三重ヘリックス・コンホーメーションの範囲は、差が小さい配列同士でも全く異なるかも知れない。例えば、GAPGPP（配列番号 N0:133）の配列を含有するミニブロック・ポリマは、配列GPAGPP（配列番号 N0:134）を含有するミニブロック・ポリマよりも熱安定性が低いであろう。

【0177】

ミニブロック・ポリマ内の反復ブロックは、特定の幾何学的相互作用を非反復配列内に（例えば酸・塩基の架橋をヘアピン又は三重ヘリックス状態に）デザインしない限り、非反復性ポリマよりも高く、かつ幅広い合成温度範囲を有する可能性が高い。折り畳みブロックに加え、本ポリマには、さらに、ゲスト分子（例えば染料又は電磁的シグナチャ変更子）を、ポリマ鎖の末端又は中間のいずれかに局在させる非折り畳みブロックを含めることもできる。これらの非折り畳みブロックの性質（例えばそれらのサイズ、ヘリックス形成傾向、及び化学的性質）を利用して、ポリマの構造及び性質を調節できることは注

10

20

30

40

50

目に値する。より具体的には、非折り畳みブロック（例えばオリゴグルタミン、オリゴメチオン、Pro-Ala-Pro）をポリマ鎖の中央に導入すると、ロッド（中間生成単位）の実効長さ及び剛性が低下する。短い非折り畳みブロックの場合、この特徴の結果、剛性が失われるために、キラリティも低くなる。長い非折り畳みブロックの場合、スペーサで分離された2つのロッド部分が準独立的にふるまうと、より高いキラリティを得ることができる。本自己合成材料の方位及び化学的性質の周期性をナノスケールで、そしてより高い長さスケールで操作するためには、全体的なキラリティの変更を用いる。キラリティを低くすると、典型的には、材料の周期性が長くなるであろう。材料をキラル・スマート（ナノ層状）相から調製した場合、分子の化学的性質及び方位の周期性は、材料が赤外線に応答する様に影響を与える。ナノ層が捻れて規則的なパターンを形成しているような多くのナノ層状材料では、赤外線は、分光実験で観察されるように、光源から試料そして検出器へと直線的には進まない。この赤外線のうちで影響を受ける波長は、同様な総寸法及び組成を持つ非自己合成ポリマ材料による、通常の赤外線吸収で影響を受けるものとは異なる。代わりに、典型的には1乃至15ミクロンの領域である、赤外線スペクトルのうちで幅広い範囲が、強く減衰する。影響を受ける最も短い波長は、自己合成材料の周期性と相関し、材料の周期性が短いと、赤外線スペクトルがより短い波長へと変更される。材料の周期性と、影響を受ける最も短い波長は、コラーゲン様の三重ヘリックスに基づく材料についてはほぼ（全くではないが）同一であろう。例えば図9のヘアピン構造を基にしたテープなど、他の自己合成材料に関する赤外線応答と材料周期性との間の相関関係はより複雑である。これらの材料では、変更される波長範囲は、材料が最も小さい周期性を持つ場合が下限で、最も大きくかつ強い周期性を持つ場合が上限であると思われる。隣り合う層の末端基同士の間の顕著な幾何学的相互作用の結果、3次元上の分子方位が相関し、当該ポリマの自己合成に影響を与えると考えられる。

10

20

30

【0178】

自己合成が起きる温度を上げることのできる他の変更には：（1）より長い折り畳みブロックを導入して熱安定性を高める；（2）（例えばグルタルアルデヒド及びカルボジイミドを用いるなど、酵素法又は化学的架橋による）例えば金属架橋、ジスルフィド結合、又は共有結合などにより、ポリマを架橋する；及び（3）自己合成性ブロックの側鎖を化学修飾する。- 例えば、フッ素化、又は、（イミノ酸に富む三重ヘリックス形成性ブロックの場合には）ヒドロキシル化レベルを上げて、ポリマ中の特定の残基又は構成ブロック（例えばプロリン）の熱安定性を高める；方法がある。

30

【0179】

コンホーメーション及び配列に応じた、合成性ブロックのキラリティは、本自己合成材料のねじれを左右する。下層を機能化する何らかのゲスト分子も含め、本材料の層状構造、ねじれ、及び化学的性質は、本材料の物理化学的、機械的、熱的、及び光学的特性を決定する。本ポリマ配列のコンホーメーション（例えばヘリックス）及び両親媒性の程度は、本材料中に存在するナノスケール・パターン、本材料表面のナノスケール上の化学的性質、及び、規則性ある材料を形成する傾向を左右する。

40

【0180】

ポリマの配列又は構成ブロックも、当該ポリマの合成温度に影響を与える。例えば、配列GPAGPP（配列番号N0:135）を有するポリマは4.5で自己合成材料を形成するが、配列GAPGPP（配列番号N0:136）を有するポリマから合成される材料の有する最高自己合成温度は3である。それぞれ様々な種類の自己合成挙動を示す各ポリペプチドには数多くの温度範囲がある（例えばGAPGPP（配列番号N0:136）では、コレステリック材料は4.5であり、スマート材料は2乃至3である）。

50

【0181】

10 未満の温度では、ヘアピン形成は、大変短い「A」ブロックを持つミニブロック・ポリマでは阻害されるであろう。「A」ブロックの場合、低温結晶型は、伸長構造であり、伸長型の結晶化を、ヘアピン液晶形成と競合させることができる。極性の低い溶媒は、荷電した末端を完全にはイオン化しないため、より極性誘引性の高い挙動となる。極性の

低い特定の溶媒もまた、「A」ブロックのコンホメーションに影響を与えるであろう。このように、特定の構造を分子に強制し、これらの構造を用いてナノパターン状材料を作製するために調節できる、ある範囲の別個のパラメータがある。これらのパラメータ（例えば温度濃度及び溶媒極性）の多くが、ほとんど個別に変更できるため、ナノパターン状材料形成の複数の局面を一度で制御することができる。例えば、酸を末端に持つヘアピンの場合、高濃度の本ポリマを極性溶媒で用いると、柔軟な界面活性剤状態で層形成を確実に起こさせることができる。温度は、例えば分子をヘアピンに折り畳ませる場合に偏向したスメクチックナノ層状構造が優先的に生じるように、選択することができる。溶媒極性を低下させ、特定の温度及び濃度条件下でヘアピン形成を強制するために、アルコールを溶媒に加えることもできる。前記温度又は濃度範囲の様々な部分でヘアピン形成を誘導することにより、様々な結晶粒サイズ及び材料構造を調節することができる。化学的及び形態学的複雑性の余地がある調節可能な材料構造は、本発明のもう一つの鍵となる特徴である。

10

【0182】

本ポリマは荷電のない極性可溶化ブロックも、有することができる。化学的複雑性及び材料の複雑性は、これらの種類のポリマでは低いため、自己合成挙動が簡略化する。これらの分子の材料への自己合成も、やはり調節可能であるが、温度、濃度、溶媒極性、及びpHなどのパラメータは、自己合成の様々な段階では、それらの影響においてもはやあまり分離してはいない。このように、これらのポリマは、有する自己合成経路の調節可能性では劣るが、各パラメータについてより幅広い範囲でより強固に、（分子方位、層の間隔及び幾何学的形状、結晶粒サイズ及び材料のドメイン構造の点で顕著な）特定の特徴の顕著な材料構造を形成する。当該自己合成プロセスは、これらのポリマについては、その化学的複雑性が低いため、より迅速である。

20

【0183】

「A」ブロックが親水性又は荷電しており、「B」ブロックが疎水性であるように、自己合成性「A」ブロックと可溶化「B」ブロックの化学的性質を「逆転」させることも可能である。それでも尚、自己合成構造は極性及び非極性の溶媒中で形成するであろうが、小規模の材料パターニング及び材料の化学的耐性は、この化学的に「逆転」したポリマでは異なるであろう。例えば、僅かに親水性の「A」ブロックを2つの疎水性「B」ブロックと組み合わせて、極性溶媒に耐える材料を自己合成させ、そして疎水性の「ゲスト」分子をこのナノ層状構造に導入することができるかも知れない。極性溶媒中では安定なミセル及びベシクルが形成するが、他方、非極性溶媒中では、スメクチック相が予測される。

30

【0184】

新規なミニブロック・ポリマの分子量変化もまた、本ポリマの合成温度及び濃度に影響を与えることができる。分子量が増すと、会合して多ストランド・ロープを形成できるようなポリマの合成温度が上昇するであろう。ヘアピンを形成できるポリマの場合、ブロック長が増すと、自己合成を誘導するのに必要なミニブロック・ポリマの濃度が低下するであろう。この場合、分子量が増加すると、塊状の自己合成が鈍化するが、ポリマの界面に向かう吸着に基づくプロセスは加速するであろう。具体的には、可溶化ブロックのサイズ又は分子量が増加すると、溶液中のポリマ濃度が増すことにより、自己合成プロセスが促される。可溶化ブロックが荷電しておらず（従って反発性でなく）、代わりに極性かつ誘引性である場合、ブロックが長い方が、より互いに引き合って自己合成に有利となり、合成温度を上昇させるであろう。溶媒条件を用いて、直線状配列でよく分離したミニブロック・ポリマ分子の会合（又は凝集）を調節及び制御することもできる。例えば、荷電した末端ブロックを持つヘアピン形成性トリブロック・ポリペプチドを超飽和濃度でエタノール又はメタノールに溶解させた場合、このポリペプチドは荷電した末端の電荷を低下させるため、ヘアピン構造の形成に有利となる。しかしながら、エタノール及びメタノールは、荷電した「B」ブロックを末端ブロックとして、そしてグリシンに富む疎水性「A」ブロックを中心ブロックとして有するトリブロック・ポリペプチドにとっては一般に不良溶媒であろう。なぜならこれらのアルコールは、このコア・ミニブロックには不良溶媒であり

40

50

、酸性の末端ブロックにとっては良好な溶媒だからである。規則性のない沈殿物（即ち、精製され、凍結乾燥はされているが、それ以上加工されていないポリペプチド）においては、溶解に抵抗する疎水性領域のネットワークや、溶解する酸性領域のネットワークがあるため、材料が膨張して、各分子が、溶解に向けて協力的な再配置を起こす。ポリマ分子のこのような協力的な再配置の結果、厚く膨張した沈殿物内にスメクチック構成が形成されるが、このスメクチック構成では、溶液条件が同じままであれば、時間と共にスメクチックがそれ自身を徐々に再調節してより完全な構造となるであろう。テキスチャのある膜が最初に形成されてから、再配置がゆっくりとした時間尺度で起きることにより、得られる形態を制御するのに充分な時間がとれ、（図9のテキスチャのあるテープに示すように）捻れた境界のパターン及び長さスケールが層状ドメイン間で異なるようなナノ層状構造などが生じる。代替的には、球顆状の構造が、完全に均一な多層薄膜全体に規則的に並ぶのに有利なものもあるであろう。

10

【0185】

新規なミニブロック・ポリマを形成すると共に、化学的に異なるブロック又は配列により規定される領域とは化学的及び物理的（即ち地理的に）に異なるよう、小さいが有限のナノスケール寸法を持つ層間領域を規定するために、様々なブロックを選択することができる。このように、剛性の折り畳まれたミニブロック・分子構造の各スメクチック層も、様々なミニブロックから成る化学的に別個の下層を含有する。このスメクチック層の方位が材料の表面に対して変化するにつれ、この下層は交互にこの材料の中に埋め込まれ、表面では、化学的に別個の縞がナノスケールで交互になったパターンが露出する。その結果、このミニブロック中のブロック長により制御可能な、小さなナノスケールの（1乃至5nm）規則性及び間隔を有する、一組の化学的パターン状領域（縞内で）ができる。このミニブロックの相対的長さと、当該合成性ブロック（即ち「A」ブロック）の全長も、長さスケールの階層で大きい方のテキスチャの間隔や、テキスチャのスケールを大きくしてしまう、スメクチック層の周期的な方位誤差の程度を、左右する。溶媒又は緩衝液中でのスメクチック層の熟成や、温度及び濃度を用いても、本ミニブロック・ポリマのキラル・パラメータにより決定される「完全な」ジオメトリに近づくときの、大規模幾何学パターンの間隔を制御することができる。

20

【0186】

ミニブロック・ポリマにおいては、特定又はすべてのブロックの性質が不均一なために、このミニブロック・ポリマの配列及び機能のばらつきや、リガンド結合エピトープなどの有用な部分のこのミニブロック・ポリマへの導入が、斟酌される。加えて、本ミニブロック・ポリマの総分子量が低い乃至中間であること、そして大きさが小さいから中間であることは、高分子量の合成ブロック・コポリマで生じるミクロ相分離した（方位のない）ナノドメインではなく、（エントロピー低下及び凝集による制限が小さいことで）スメクチック様及び液晶の形成を誘導する種類の構築にとって有利である。折り畳まれたポリマ分子の剛性単位が小さい乃至中間の大きさであることは、妥当な時間でポリマが自己合成するのに有利であり、高分子液晶に比較して誤差、方位の不整合、及びドメイン壁及び境界の発生率も低い。本ミニブロックの化学的性質が不均一であること、そしてその結果、所定の部分の可溶性が高いことから、濃縮溶液での輸送が便利であり、このときポリマ分子は優先的に線形に拡散すると予測でき、その可溶性領域はレプテーション（原語：reptation）などの拡散形態を「リード」でき、塊からの協働的な脱離を支援する。

30

【0187】

本自己合成材料は、典型的には、三次元構造であり、頑強である。例えばスメクチック層状構造を有する反復的ペプチドの電界放出走査電子顕微鏡（FESEM）画像を示す図4 A 及び4 Bを参照されたい。これらの材料を含むミニブロック・ポリマは、多種のコンホメーションであってよい。例えば本ミニブロック・ポリマは剛性のロッドや、当該ポリマ分子が長距離規則で方位した両親媒性液晶相の状態でもよい。さらに本ミニブロック・ポリマ分子はヘアピン構造でもよく、凝集してミセル又はベシクルを形成することができる。

40

【0188】

50

本自己合成材料は、大きなドメイン・サイズ及び新規なドメイン・パターン並びにポリマから調製された方位あるテキスチャーを有する。これらは、柔軟な両親媒性拳動から剛性ロッド様液晶拳動に、折り畳まれたポリマから、関連する多量体ロッドなどの多種のコンホーメーションへの自己合成を通じて、容易に変化することができる。例えば、柔軟な折り畳みブロックは、会合して剛性の二重又は三重ヘリックスを形成することができる。自己合成材料を含むポリマのサイズが大きいために、当該液晶の機械的安定性が生じ、材料の合成及び加工において方位、形態、及び化学的方位が容易に保存される。

【0189】

本新規なポリマの自己合成プロセスは、一般的に自動的に開始させることができるが、それを、周囲条件（例えば溶媒極性、溶液のpH及びイオン強度、濃度、温度、及び誘電界及び磁界など）の変化で惹起することもできる。本ポリマの自己合成に影響を与える他の因子には、ポリマの配列、側鎖、末端及び内部ブロックの疎水性又は親水性、分子量、溶媒の性質、及びトリガの活性化、がある。更なる因子には、単量体又は単量体側鎖の体積の不均衡、単量体又は単量体側鎖の水中での化学的性質又は疎水性、例えば水素結合（特に溶媒との）又は酸-塩基相互作用、水素結合など、ヘリックスを安定させる単量体間の相互作用、酸-塩基もしくは荷電-荷電相互作用、及び荷電の反発、などの特定の相互作用を形成する上での単量体の能力、がある。いくつかの分子が参与して剛性のロッド又は多量体コイルを形成するようなコア・ヘリックス・ブロックを有することも有用である。

【0190】

本自己合成材料の層状構造及び光学的応答の変化を、合成後に外部から惹起してもよいことに留意されたい。惹起力の例には、温度、pH、及び電界、がある。

【0191】

溶液中の本自己合成材料は通常、液晶相で存在する。乾燥後、この材料は安定かつ頑強である。それらの特定のヘリックス構造のために、本ポリマや、それから作製された材料を、分子認識に用いることができる。例えば、本ポリマを、当該自己合成材料の固有の特徴として導入された医学的活性を持つ生体材料として用いることができる。

【0192】

本ポリマは容易に自己合成できるが、この自己合成後の材料は、温度などの周囲条件の変化に応答して容易に分解することができる。しかしながら、この分解プロセスは、本自己合成材料のコンホーメーションを安定（ひいては分解する傾向を低下）させるか、又は、固定（ひいては永久的に保存）することにより、制御することができる。

【0193】

本自己合成材料を安定させ、ひいてはそれらが分解する傾向を低下させるには、本自己合成材料中の荷電基同士の間で架橋を形成する、例えば硫黄又はジスルフィド化合物、又は Co^{2+} 又は Ni^{2+} などのキレート剤で本自己合成材料を架橋することにより、可能である。コラーゲン・ベースのポリマの場合、例えばプロリンをヒドロキシプロリンに置換するなど、ポリマのヒドロキシル化レベルを増すことでも、安定化させることができる。さらに、液体の長距離規則性を安定させて、固体材料を生成するには、ヘリックス部分を会合させて多量体ヘリックスにして剛性となるときに、ポリマ分子の緩和時間（遅い）よりも速く溶媒を乾燥させたり、ヘリックス部分を三重ヘリックスに自己合成させるか、又は、水素結合の準結晶性ネットワークを形成させるか、又は、柔軟性の両親媒性状態で柔軟な未会合の（非多量体）ヘリックス間で他の特異的相互作用を行わせるなどして、本材料内の構成を機械的に「凍り付かせる」ことでも、可能である。これらの安定化プロセスを、ポリマが自己合成する前に開始させれば、ポリマの合成温度が上昇するであろう。

【0194】

本自己合成材料を固定し、ひいてはそのポリマのコンホーメーションを永久に保存するには、例えば当該ポリマを共重合させる単量体、過酸化物、又は紫外線照射、イオン化照射、ガンマ線照射などの照射で本自己合成材料を架橋するなどにより、可能である。

【0195】

10

20

30

40

50

ミニブロック・ポリマ及びそれから合成される材料の特徴付け

本ミニブロック・ポリマ及びそれから合成される材料は、当業で公知の方法により特徴付けることができる。例えば、本ポリマを、核磁気共鳴 (NMR) 分光法又はX線光電子分光法 (XPS) を用いて分析して、それらのヘリックス構造及び化学的組成を決定することができる。さらに、本ポリマの化学的組成を、質量分析法 (MS) を選択的に液体クロマトグラフィ (LC) 又はガス・クロマトグラフィ (GC) と組み合わせて用いて、分析することができる。本ポリマの分子量は、ゲル透過クロマトグラフィ (GPC) で決定することができる。材料の、乾燥型での微小構造は、高解像度電界走査電子顕微鏡 (FESEM) で観察することができる。

【0196】

加えて、本ミニブロック・ポリマ配列のアレイは、準厚膜中の複屈折について検査することにより迅速にスクリーニングすることができる。厚さが制御された材料であれば、基準タンパク質に比較したときの、試料を通過するFTIR波長照射の総量を、目的の波長域で測定することができる。

【0197】

厚さが制御された材料であれば、基準材料に比較したときの、試料を通過するFTIR波長照射の総量を、目的の波長域で測定することができる。飽和溶液での大型粒子 (例えば膜、繊維、及びテープ) の形成は、光散乱を用いることにより、決定することができる。

【0198】

「時間のかかる」詳細なスクリーニング法には、溶液及び懸濁液 (ウェット及びドライ) の顕微鏡検査、層構造及び層及び分子の方位を確認するための材料のX線散乱 (SAXS、WAXS)、層構造及び方位を決定するためのTEM、表面パターン及び層構造を得るためのSEM、複屈折を判定するための偏光光学顕微鏡法、定量的光学複屈折を得るための偏光解析法、特異的IR応答を判定するための詳細なFTIR研究、がある。

【0199】

自己合成材料の応用

本自己合成材料は、それらの長距離規則性のために、規則性のないタンパク質、ペプチド及びポリアミドガラス (オリゴペプチド・ポリマの場合) に比較して高い光学特性を示しており、一般的には光学特性は、同様の組成を持つ非自己合成ポリマ材料に比較して向上している。このような性質には光学的偏光、光の指向性偏光及び透過、及び光の再指向、がある。これらの性質は、本自己合成ポリマ材料の多くが赤外線シグナチャの直線透過を遮断する中赤外領域 (2乃至10ミクロン) で特に顕著である。直線状に直接透過する赤外線シグナチャを材料が減衰させる機構で最も考え得るものは、優先的な材料方向に沿った光線の再指向を通じたもの、又は、赤外線シグナルの波長の変化を通じたもの、である。従ってこれらの材料を用いると、例えばIRセンサ、IRフィルタ、夜間望遠鏡、及び熱感受性検出器などのIR感受性装置の性能を変更及び向上させることができる。さらにこれらを、可視及び赤外領域での高い規則的非線形光学特性を持つ新規な光学材料として、分散性偏光素子として、そして光学的及び赤外波長域における減衰性回折格子としても、用いることができる。

【0200】

本ミニブロック・ポリマを用いて、無機、有機金属、又は光学活性材料のパターン状膜を作製するための化学的にパターン形成されたテンプレートを調製することができる。使用しようとする本ポリマを、第二成分と優先的に相互作用及び結合するブロックを選ぶ (こうしてこの第二成分に優先的に結合するパターンを形成する) ことで、目的に合わせることができる。ナノリソグラフィ的プロセスを用いることで、時間及びコストを大きく削減しながらも、さらに付加的な詳細を当該テンプレートに含めることができる。光学活性分子などの第二成分を膜の剛性方位部分に結合させると同時に方位付けることも可能であろう。さらに本ミニブロック・ポリマを用いて、パターン形成及び長さスケールが細胞に及ぼす影響を研究するために、全体的特徴 (疎水性 / 親水性) 又は特異的特徴 (RGDなどの細胞結合エピトープ) を持つ化学的にパターン形成されたテンプレートを調製すること

10

20

30

40

50

もできる。トポグラフィ及び化学的パターンを個別に制御することもできる。

【0201】

化学的にパターン形成されたテンプレートを、本ミニブロック・ポリマ及びこのポリマから合成された材料と組み合わせて用いて、例えば金属、ハロゲン化金属、有機金属化合物、薬物、光吸収分子、検出分子、特異的分析物に結合する分子、磁気性希土類イオン、有機、有機金属、無機塩類、又は組織成分などの第二成分に優先的に相互作用及び結合するプロックを選択することにより、無機、有機金属、又は光学活性材料のパターン状膜を作製することができる。さらに、本ミニブロック・ポリマが自己合成する前に、全体的特徴（疎水性又は親水性）又は特異的特徴（RGDなどの細胞結合エピトープ）を持つ化学的にパターン形成されたテンプレートを本ミニブロックに導入すれば、パターン形成及び長さスケールが細胞に及ぼす影響を研究することができる。これらの自己合成材料のトポグラフィ及び化学的パターンの両方を個別に制御することもできる。

【0202】

図13及び14は、ルビパイを持つペプチド液晶を示す。ルビパイの結晶は、この化合物のいくらかがペプチド液晶に取り込まれた後に成長するものであり、湾曲しており、高度に複屈折性であり、またキラルである。偏光光学顕微鏡では、試料を回転させたときに結晶を通って移動する吸光線が観察される。吸光線回転の利き手は、結晶の湾曲の利き手と常に一致する。液晶相から放出／排除された材料中にはキラル結晶がある。ラセミ結晶は液晶の近傍、即ち、ペプチドが存在するが、Ru化合物が相互作用するであろう規則性相のない箇所で、成長する。Ru錯体に対する補完的利き手が、ペプチド液晶にあると思われる。さらに、ペプチドに富む等方性試料領域にラセミ結晶が存在することは、ペプチド分子と、成長中のRu化合物結晶との間の単純な相互作用では、キラル結晶を生じるには充分でないこと、換言すれば、この結果はペプチドのRu化合物結晶への混入の産物ではないことを、示唆している。この推測の裏付けは、そのすべてがコラーゲン様という訳ではない多種のペプチドの規則性相から放出される過剰なRu化合物中で、同一のRu化合物結晶が観察される、という観察である。

【0203】

図15及び16は、異なる条件下で調製された純粋な $E_5[GSPGPP]_6E_5$ ペプチド・フレーク及びペプチド+ルビパイ結晶のパターンのX線パターンを示す。試料は、円形底を持つ試験管内で水溶液からゆっくりと乾燥させることにより、調製された。15Aのパターン全体の相対的輝度の変化に注目されたい（図面左側の最も内側の環では、カプトン（原語：Capton）・ポリイミド取付フィルムによるバックグラウンド寄与がある）。図15Bは、3でゆっくり乾燥させて調製したペプチド+ルビパイ結晶のX線パターンを示す。やはり、最も内側の反射に、カプトン取付テープによるバックグラウンドの環があるが、円弧になったルビパイ及びペプチド反射（方位を示す）をより高い角度（より大きな半径）で見ることができる。図16は、同じペプチド+ルビパイ溶液の、しかし1で乾燥させた試料である。この場合、中心近くにかすかな特徴を見ることができるが、レル（原語：rel）-ロッドの結晶格子に似た多くの規則性がある（パターンの下側右手部分の汚れた点）。さらにいくつか典型的なペプチド反射（環）があり、その多くは方位を示す円弧状に見える。X線パターン中のロッド型反射は、平面状の回折格子・層状の配置を示す。図16では、混じりあってロッドになる（スメクチック層の形成を示す）一組の反射を矢印で指し示す。

【0204】

ルビパイ試料中のペプチド反射は、純粋なペプチドでよりも、特に高角度のときに弱い。ルテニウムによる顕著な吸収があるようである。純粋なペプチドの大半はスメクチックA^{*}からC^{*}又はスメクチックC^{*}からヘキサチックへの遷移を、1乃至3の温度範囲（配列に応じて）で起こす。

【0205】

図15Aの3での純粋な当該ペプチドはスメクチック相であるはずだが、鎖の末端同士の間の酸-酸反発性相互作用により、層同士の間の相互作用や、試料中の全体的規則性

10

20

30

40

50

が低下するはずである。換言すれば、1つの層内のペプチド・ロッドは、次の層内のペプチド・ロッドの方位を「知らず」；少なくともこの場合では、層対層の方位相関はない。ねじれを起こす傾向も生じて、ドメインの規則性が小さくなり、方位性が大変弱い広角（即ちd-間隔が小さい）の回折パターンになるであろう。

【0206】

ルビパイを図15Bに加えた場合、酸-塩基錯形成が起きる。このペプチドは、完全にイオン化したときに三重ヘリックス毎に-30の荷電を有する酸末端ブロックを有する。ルビパイは+2イオン化状態の塩基である。我々は、完全にイオン化したペプチド三重ヘリックスの荷電を均衡させるための、試料中のルビパイ濃度を計算した。ペプチド・ロッド鎖末端とルビパイ（ほぼ1nmの直径）との間で塩析される酸-塩基は、ペプチド末端ブロックの体積を大きく減じ、従って、鎖末端の体積に適応するように生じる何らかのねじれを、密な（従って小さな）三重ヘリックスに比較して低下させるだろうと予測される。こうして我々は、スメクチック相ではドメインがより大きくなり、平坦な層がより規則的になるだろうと予測する。我々の偏光光学研究では、ルビパイ/ペプチド錯体及び複合材は、当該ペプチドのスメクチック相拳動にならうことが示されているため、この複合材は、規則性の高いスメクチックA相であり、一軸方向の方位及び層の証拠を示すはずである。この凝集の証拠が回折パターンに見られる。また、ルビパイにとって妥当なd間隔を持つ鮮明な試料環と、純粋なペプチドの典型であるhk0のd-間隔を持つより拡散した環も見られる。このことは、これらの2つの種が共方位していること、そして、ルビパイが存在すると、ペプチド錯体の層厚さが（純粋なペプチドに比較して）変化するが、層内の鎖間距離は変わること、を示している。我々は、このように、広角のX線回折と、偏光光学顕微鏡検査の両方で、ルビパイが層間の末端ブロックに富む領域に分離することの強力な証拠を有する。従って、この層状のナノ複合材は完全に自己集合したペプチド/有機金属である。

【0207】

図16では、再度、偏光光学顕微鏡では別々の晶子の識別可能な証拠が見られない赤色（ルビパイ由来）のペプチド-ルビパイ複合材の2つの回折パターンが見られる。この温度では、当該ペプチドは、有機金属塩基（ルビパイ）を添加したことで、より完全又は準結晶にさえなると予測されるヘキサチック相（1）に入る。回折パターンの端で試料の縞の染みとなった六辺形の斑点が見られる。層状の試料を有する場合、層の垂線に対して平行な方向で密な間隔を置いて回折点ができる長い超格子があることになる。10nmの層厚さを想像されたい。この厚さの複数の階層があり、このとき2番目の階層は、 $100/2 = 50$ のd-間隔を有し、3番目は $100/3 = 33$ であり、以下、6番目の階層（18Å）、7番目の階層（15Å）、8番目の階層（12Å）等々が含まれ、この場合の各階層はWAXSパターンで観察されるd-間隔が小さくなるにつれ、次第に間隔が狭くなる。これらの反射が重複することにより、図の矢印に示すようにロッドに斑点ができる。より規則性ある層状ナノ複合材から予測されるように、ルビパイが存在することで誘導される、規則性の高い層状ペプチド擬似六辺形結晶と、方位の間違った小さなルビパイ・ドメイン、即ち環、とが観察される。

【0208】

ペプチド-無機、ペプチド有機金属、及びペプチド-有機ナノ複合材を作製するためのこの技術は、大変一般的だと思われる。実際我々は、磁気性希土類イオン及び有機化合物などを含め、数多くの様々なペプチド剛性ロッド・コア及び低分子及びイオン性塩基を用いても、同様な結果を得ている。このように、一定の範囲の様々なキラリティ、層厚さ、層間領域幅、方位パターン、第二相の分離のための化学的及び物理的相互作用、方位、網双極子等を持つペプチド「ツールキット」を有する。この分子状「ツールキット」は、予測可能なナノスケールの特徴を持つ、高度に反復的なパターンを持つ複合材料を構築する上で大きな柔軟性を提供する。これらの材料の自由表面及びそれらのガラス状破面は、規則的な線及び格子を提供し、ディップ・ペン・ナノリソグラフィ及び他の力づくの技術と同様な面積に対する化学的パターン形成を提供する。しかしながら、この化学的アプローチは、直径で100nm未満の基本単位（又は単位セル）を持つパターンを容易に作り出し、1

10

20

30

40

50

乃至5nmという細い線のパターン状アレイを作るために用いられてきた。熱力学がこのパターンを形成する駆動力であるため、これらは拡散移動に対して安定であり、この材料の多くは、それらの層状構造を、150乃至200を越える温度まで保持する。塗れ及び拡散移動は問題でないため、多種の化学的性質をこのパターン状アレイに容易に導入することができ、他方、力づくの書き込み法は、書き込みを行うのに用いる各新規な分子について全プロセスを至適化する必要がある。

【0209】

本材料は、特定の波長の赤外線を吸収する膜、メンブレン、又はコーティングを調製するために使用できる。これらのコーティング又は膜は、多量体に会合したヘリックス部分、非ヘリックス部分、当該ポリマの前記ヘリックスもしくは非ヘリックスドメイン中で金属、無機もしくは他の光学活性部分が付着する部位、を含有するキラル・ポリマ材料を調製するステップと、前記ポリマの自己合成を惹起してIR応答性キラル・スメクチック規則性材料を形成させるステップと、を含む方法により、作製することができる。本材料を、付加的な化学成分を導入するために不良溶媒（例えばプロパノール）で膨張させる。

【0210】

本物質は光学的用途でも使用できる。例えば、これらは、光ケーブルによるデータ処理量を増すための周波数倍増材料など、第二の規則性非線形光学素子のための材料を作製する上で有用な、非線形光学（NLO）色基を整列させるマトリックスとして有用であろう。加えて、有機色基を配列させるための一般化スキームを得ることができれば、多数の効率的、費用対効果の高い光学的スイッチング、ミキシング、デミキシング、及びフィルタリング材料が可能である。このような材料は、光学計算に用いられる論理装置の基材を形成することができ、光学計算技術の商業化を促進するであろう。

【0211】

ヘリックス生体ポリマを色基に、このヘリックス生体ポリマに対して明確な位置及び方位で結合させて、色基を高体積分率で分配し、分子を分極可能な液体状態で分極方位させ、規則性ある、方位のある熱安定な固体形を、このプールした液体状態から得るために役立つ新規な特徴がある。使用可能な具体的な材料には、分極方位及び純電気双極子モーメントを持つ高度に整列した構造をin vivoで形成することができる公知の、3つの別々のクラスのタンパク質に基づく配列から選択されるものがある。これら3つのクラスはコラーゲン、ケラチン及び繊にに基づいたデザインされたオリゴペプチドである。これら3つの種類は、ある範囲の分子双極子、並行パッキングに有利な（双極子がランダム化する傾向に抗する）ある範囲の立体相互作用又は形状因子、ある範囲の分子剛性、及びある範囲の直径及び最小の安定なヘリックス長を表す。

【0212】

高双極子は、乱れのない液体中では分極方位に抵抗するが、界が印加されたときにはより強く方位し、他方、低双極子は、より安定に方位した液体を形成するであろう。すべての生体ポリマは、水溶液中に高濃度になるまで溶解させた後、処理して液晶として方位させることができる。しかしながら、溶媒の存在、本分子の中間範囲のモル質量、及び、配列中に構造遷移を操作で入れることができるという我々の能力は、すべて、これらの分子が液体状態の規則性及び方位を保存する固体を形成する能力に寄与する。固化はアクセシビリティの大変高いプロセスを通じて行われる。固体状態では、本材料は、100を越えるまで熱的に安定であり、薄膜として妥当な機械的特性を有する。固体状態での能力を左右する鍵となる特徴には、分子の剛性、例えば、整列が保持されているか、又は代わりに「弛緩して」いるか；色基に結合して色基を方位するのに必要な生体ポリマの大きさ、例えば色基が当該複合材の組成のうちで可能な限り多くを成してもよいなど；及び薄膜としての固体の光学的透明度及び物理的特性、がある。

【0213】

これらの材料を、さらに水素触媒反応でも用いることができる。水素触媒反応は、燃料電池開発という、我が国がエネルギーの需要に柔軟に対応する方法を模索する上で重要度を増している分野で、主要な構成プロセスである。この種類の触媒反応は、貴金属ドメイ

10

20

30

40

50

ンの表面で起きる。良好な再現可能な触媒を作製するには、大変小さな（ナノスケール）再現可能な大きさ及び形状の金属ナノドメインが必要である。表面積が広いと、触媒活性が増すと予測される。ミクロリソグラフィ及び化学蒸着法などの方法により、金属ドメイン表面でよりも、より多くの金属が内側ドメイン体積内にある、ミクロン・スケールの特徴が生じる。さらに、金などの貴金属は、滑らかな表面上に容易に拡散してしまい、書き込めるパターンの大きさ、密度、及び安定性に限界があることが知られている。考えられるところでは、ナノリソグラフィ技術又は「ディップ・ペン・ナノリソグラフィ」を用いると、金属を定位置で保持する安定な吸着性化学的パターンをできるであろう。この技術には、この場合は、貴金属を位置限定するのに用いた化学的パターンの、拡散及び拡散移動という欠点もある。両者の既存の技術では、小さな高表面積金属パターンをパターン毎又はチップ毎で作製するプロセスを用いる。これにより効率的なスケール・アップが妨げられ、製造が高価となる。主要な性能基準には、金属ドメインの大きさ、位置限定される金属ドメインの密度、金属ドメイン及びドメイン構造の再現性、及び金属ドメインの拡散に対する安定性、がある。

【0214】

新規なオリゴペプチドなど、本自己合成材料は、現在の技術に比べて著明な利点を提供することができる。クモの糸又は絹を主にベースにした剛性の自己合成性部分を持つ両親媒性の「トリプロック」デザインは、熱及び機械的安定性や、化学的耐性などの性能上の利点や、好ましい熱分解挙動などの利点をもたらすであろう。これらの分子は、ナノ層状の超薄膜に加工されているために、3乃至5ナノメートルの化学的に交互になった縞を、それぞれが大変高密度の縞を有する、空間的に分離したパターン状ドメインの表面上に露出させて持つ材料を、容易に自己合成する。これらの交互になった縞は、金属を吸着し、位置限定させることのできる、境界のはっきりしたドメインを提供する。このオリゴペプチド・ドメインは、「熱力学的減衰」と呼ばれるプロセスを通じて形成されるが、その結果、化学的サブユニットが、異なる単位（トリプロック中の「ブロック」）間で減衰される構造になるように強制されることで、可能な限り最良の熱力学的状況が生じる。こうして得られる構造は、温度、濃度、pH、及び分子の化学的性質などの条件に単純に依存し、従って再現性が高い。パターンを加工するのに我々が「防ぐ」ような安定な状態はなく、複雑な分子をデザインし、そのエネルギーに「坂を転げ落ちさせ」ることで、大変小さな化学的に別個の安定なパターンを作製するのである。金属は、パターン状の化学的に不均一な基板上に化学的に結合されるため、金属の表面拡散が妨げられ、大変小さな密にパックされた金属線を構築することができる。

【0215】

絹様オリゴペプチドの両端に固定された酸可溶化ブロックが、ナノ縞のある超薄膜を容易かつ再現可能に形成することが観察されている。露出した縞の密度及び方位は、絹様自己合成性ブロックに、様々な化学的にパターン形成された配列中のバリエーションを書き込むことにより、制御することができる。数多くの様々な塩基及び塩基性塩が、これらの酸を末端に持つオリゴペプチドに吸収されることが観察されており、酸末端ブロック層（絹様自己合成性ブロックにより形成される5乃至8nmの厚さの層と交互になる約3nmの厚さの層）に位置限定されている。貴金属の多くは化合物及びハロゲン化物による塩を形成することになるため、ハロゲン化金属は、ナノ縞の形成された超薄膜上に吸着され、「現像」されて、還元金属の連続的なドメインを形成するであろう。（写真乳剤でのような）同様の「ナノ現像」が、DNAに吸着させたナノワイヤでも有効なことが示されている。この場合、還元性気体（4%水素、96%アルゴン）中での複合オリゴペプチドハロゲン化金属材料の熱分解を用いて金属を還元することになり、この際炭化オリゴペプチドは、熱的に安定なマトリックスを形成して金属ドメインを固定するであろう。

【0216】

当該オリゴペプチドをトリフルオロ酢酸又はギ酸に溶かした濃縮溶液を作製することにより、本自己合成材料は超薄膜に形成されるであろう。薄膜を、溶液から、例えば疎水性のZnSe結晶などの疎水性表面、水性オリゴペプチド溶液との疎水性液体界面、又は空気で

10

20

30

40

50

できた自由表面に、吸着させる。この薄膜は、もしそれらが固体への吸着では調製されないなら、除さい又は浸せきにより、固体表面上に収集することができる。疎水性固体表面を用いても、膜が破れたときの露出基板区域への金属吸着が防がれるであろう。次にこの薄膜をハロゲン化金属の溶液に浸漬して処理し、ナノ複合材を作製した後、還元性気体雰囲気（4%水素、96%アルゴン）中で250℃で熱分解させて金属性ナノドメインを得る。その後触媒活性を検査し、ドメイン構造を特徴付ける。

【0217】

合成プロセスが逆行可能であるために、本ポリマ及び自己合成材料を、温度で制御される自己プロセスで用いることもできる。加えて、本自己合成材料は、細胞培養（特に表面パラメータを制御する場合）や、インプラントの表面上への細胞接着を、本材料で調製されたコーティングで制御又は防止できるような移植で用いるのに適している。

【0218】

本ミニブロック・ポリマは生体材料としても使用できる。例えばこれらを、層内で保存される薬物の制御放出のための担体として用いることができる。また本ミニブロック・ポリマを、低（安全）濃度でそれらの効果を最大にするような位置及びパターンに、細菌成長を阻害することが公知の結合成分を導入することにより、特定の細胞種の成長にとって有利なナノ多孔性組織内ミメティックを形成するために用いることができる。

【0219】

さらにこれらのミニブロック・ポリマは、可視及び赤外領域で規則性の高い非線形光学特性（付加的な規則性）を持つ新規な光学材料、分散性偏光素子、光学的及び赤外での減衰格子、として使用することもできる。

【0220】

さらに本ミニブロック・ポリマをナノリソグラフィ・プロセスでも用いることができ、従来のリソグラフィ・プロセスに伴う時間及び経費を大きく削減することができる。光学活性分子などの付加的な物質を、本ミニブロック・ポリマ分子のうちで剛性の方位付けされた部分に結合させて、このポリマ分子も同様に方位付けすることができる。

【0221】

本自己合成物質を、生体材料用のコーティング、組織エンジニアリング用スカフォールド、強誘電材料、圧電材料、ディスプレイ（例えば液晶用途）、スイッチング・デバイス、人工筋肉及び関連する生体材料、アクチュエータ、メンブレン（例えばエナンチオマー分離用）、並びに燃料電池触媒基板、として用いることもできる。

【0222】

さらに本発明を以下の実施例で解説するが、以下の実施例は単に例示的なものであり、請求の範囲で解説される本発明の範囲を何ら限定するものではない。

【0223】

実施例

実施例1：ヘリックス形成性ブロックを用いたペプチド配列のデザイン

立体化学的影響を研究すると共にパターン形成用の荷電残基を提供するためのポリペプチド配列をデザインした。より具体的には、以下のポリペプチド配列をデザインして、立体的な大きな基を含有することが、三重ヘリックスの寸法及びその後の自己集合に対して及ぼす影響を調べた：

(Glu)₅(Gly-Val-Pro-Gly-Pro-Val)₆(Glu)₅ (配列番号 NO:138)
 (Glu)₅(Gly-Val-Pro-Gly-Pro-Ala)₆(Glu)₅ (配列番号 NO:139)
 (Glu)₅(Gly-Leu-Pro-Gly-Pro-Pro)₆(Glu)₅ (配列番号 NO:140)
 (Glu)₅(Gly-Ile-Pro-Gly-Pro-Pro)₆(Glu)₅ (配列番号 NO:141)

【0224】

これらのポリペプチド配列のすべては、アミノ酸残基バリン、ロイシン、又はイソロイシンを含有していた。これらのアミノ酸残基はすべて、比較的に大型であり、すべて程度は異なるが疎水性である。これらのアミノ酸残基のいずれも、三重ヘリックス・コンホメーションに対する立体的影響の比較を複雑にするようなヘテロ原子を含まない。従って、

10

20

30

40

50

これらのポリペプチドは、ある範囲の側鎖サイズ及びある範囲の側鎖疎水性を表していた。

【0225】

以下のポリペプチド配列を、パターン形成のための荷電残基を提供すると共に、界面の化学的性質を用いて三重ヘリックス・コンホメーションをひずませられるかを調べるためにデザインした：

(Lys)₅(Gly-Pro-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Asp-Pro)₄(Lys)₅ (配列番号 N0:142)、及び (Lys)₅(Gly-Ala-Pro-Gly-Pro-Pro-Gly-Asp-Pro)₄(Lys)₅ (配列番号 N0:143)。

【0226】

アスパラギン酸は、小さな荷電残基であり、大きな立体上のひずみを生じたり、三回転ヘリックス構造を破壊しない良好な親水性結合手であるため、相互作用用の結合手として選ばれた。9残基配列周期性及び10残基ヘリックス周期性を組み合わせた結果、ヘリックスの軸に対して平行な、ヘリックスに沿ってほとんど整列したアスパラギン酸残基のパターンができた。しかしながら、小さな累進的な角度オフセット又は不整合があった。界面の実験では、これらの結合手残基を水相に整列させる熱力学的強制力があったために、三重ヘリックス・コンホメーションに歪み、そして場合によっては変形があった。これらのポリペプチドの潜在的な可溶性の問題は、可溶化リジン末端残基を配列に加えることでの回避された。

【0227】

上述のポリペプチド配列に加え、(G-S-P-G-P-P)_n (配列番号 N0:144)及び(G-A-G-A-G-S)_n (配列番号 N0:145)も、ヘリックスの形成及び集合活性の研究に向けてデザインした。

【0228】

実施例2：ヘリックス形成性プロックを含有する配列を持つポリペプチドの調製

実施例1で上に示した、デザインされた配列を有するポリペプチドを、分子量15kDa及び30kDaを有するように、組換えDNA技術を、例えば Prince et al., Biochem. 1995, 34, 10879; 及び Arcidiacono et al., Appl. Microbiol. Biotechnol. 1998, 49, 31-38が解説したように用いて作製した。より具体的には、E.coli内での発現及び安定性のために至適化したコドンを持つ反復オリゴヌクレオチド単位をデザインした。このようにして得られたオリゴヌクレオチドを高性能液体クロマトグラフィ (HPLC)で精製し、5'-NheI 及び 3'-SpeI 末端と一緒に構築し、5'側末端をT4ポリヌクレオチド・キナーゼ及び相補配列を用いてリン酸化した後、アニールして二本鎖を形成した。これらの多量体化オリゴヌクレオチドのクローニングを簡便化するために、リンカを予め構築し、pUC18に連結した。前記単量体を含有するプラスミドをNheIで消化し、二番目の二重消化断片 (NheI 及び SpeI)と組み合わせて、無プラスミドのインサートを作製した。サイクルを繰り返して様々な大きさの多量体を作製した後、BamHIで消化して組換えpUC-LINKから切り出し、1%アガロースからゲル精製した後、BamHI消化してから脱リン酸化してあるpQE-9又はPETに挿入した。E. coli SG13009pREP4をこの連結混合物で形質転換し、成功した形質転換体を、インサートの大きさを制限消化物で調べ、発現タンパク質についてはウェスタン検定法で調べて、決定した。発現タンパク質を逆相HPLCにより、C₁₈カラム及び水/アセトニトリル勾配を0.1% TFA緩衝液可動相と一緒に用いて精製した。精製されたタンパク質をアミノ酸組成、N末端配列及びレーザ吸着について特徴付けした。

【0229】

実施例3：折り畳みプロックを含有する配列を持つポリペプチドの調製

実施例1で上に示したデザインされた配列を有するポリペプチドを1kDa及び12kDaの分子量を有するように、組換えDNA技術を、例えば Prince et al., Biochem. 1995, 34, 10879; 及び Arcidiacono et al., Appl. Microbiol. Biotechnol. 1998, 49, 31-38が解説したように用いて作製した。より具体的には、反復的なオリゴヌクレオチド単位を、E. coli内での発現及び安定性のために至適化したコドンを選択してデザインした。このようにして得たオリゴヌクレオチドを、高性能液体クロマトグラフィ (HPLC)で精製し、5'-Nhe

10

20

30

40

50

I及び3'-SpeI末端と一緒に構築し、T4ポリヌクレオチド・キナーゼ及び相補配列を用いて5'末端でリン酸化した後、アニールして二本鎖を形成した。これらの多量体化オリゴヌクレオチドのクローニングを簡便化するために、リンカを予め構築し、pUC18に連結した。前記単量体を含有するプラスミドをNheIで消化し、二番目の二重消化断片(NheI及びSpeI)と組み合わせて、無プラスミドのインサートを作製した。サイクルを繰り返して様々な大きさの多量体を作製した後、BamHIで消化して組換えpUC-LINKから切り出し、1%アガロースからゲル精製した後、BamHI消化してから脱リン酸化してあるpQE-9又はPETに挿入した。E. coli SG13009pREP4をこの連結混合物で形質転換し、成功した形質転換体を、インサートの大きさを制限消化物で調べ、発現タンパク質についてはウェスタン検定法で調べて、決定した。発現タンパク質を逆相HPLCにより、C₁₈カラム及び水/アセトニトリル勾配を0.1%TFA緩衝液可動相と一緒に用いて精製した。精製されたタンパク質をアミノ酸組成、N末端配列及びレーザ吸着について特徴付けした。

10

20

30

40

50

【0230】

実施例4：モデリング実験

まず、アミノ酸配列がポリペプチド三重ヘリックスのらせん周期に及ぼす影響を、分子機序モデリングにより、Valluzzi et al., Macromolecules 1996, 29, 8606に解説された通りに調べた。加えて、何らかの超分子曲げ、ふくらみ、又はねじれの位置及び間隔を、エネルギー最小化分子モデルから測定した。次に、配列を合成する前に、ポリペプチド配列が、ポリペプチド三重ヘリックスの層の定着角度に及ぼす影響について、信頼できる推測をたてた。残基の置換/立体化学がヘリックスの間隔及びヘリックスの安定性に及ぼす影響を観察するために、大型で剛性の残基を置換した。比較的に小さなコンピュータ処理時間用いた分子力学最小化シミュレーションを用いて、配列中の各変更について立体上合理的な三重ヘリックス構造を作製した。

【0231】

強制を加えたヘリックスについても、同様な分子力学シミュレーションを用いて研究した。これらのヘリックスでは、配列は保存されていたが、ヘリックスの間隔はまちまちであるように強制した。このような構成構造について局所的なエネルギー最小値を得、ヘリックスの間隔及びその後のパッキングに変化に関与する力を推定するために用いた。荷電した、又は極性残基も用いて、ヘリックス対ヘリックスの認識がパッキングに及ぼす影響を、いくつかのヘリックスが関与すると共に溶媒分子も取り込んでいると思われるシミュレーションで調べた。このようなシミュレーションにかかる処理時間が膨大なために、特に興味を引くいくつかの系が選択された。いくつかの分子から成る系を時間をかけて進化させる分子動態シミュレーションをデザインして、ヘリックス同士の間の認識拳動を調べた。この認識シミュレーションの結果を用いて、配列をデザイン及び精密化し、コラーゲン・ヘリックスを自己合成させる化学的環境を選び、メンブレン形成拳動を調べるための界面系を選択した。

【0232】

実施例5：界面実験

ポリペプチドを、ヘリックス間認識に様々な程度干渉し、ひいてはその間隔及びパッキングに影響するようにデザインされた様々な液体-液体界面に配置した。この研究は水性-有機溶媒(液体-液体)及び水性-空気界面を焦点とした。界面膜形成に動力学的影響を与える一定の範囲の界面エネルギーを提供するように溶媒を選んだ。多様な溶媒を用いて、当該ポリペプチドの有機溶媒相と特定の残基との間の相互作用や、この相互作用が、その後コンホーメーション及び自己合成に及ぼす影響を調べた。溶媒にはn-ブタノール、ヘキサン、オクタン、クロロホルム、及びジオキサンがあった。ジオキサン及びn-ブタノールは、ヘキサン、オクタン、及びクロロホルムよりも水溶性で安定であり(しかしその可溶性は僅かではある)、従って表面エネルギーの低い界面を生じた。クロロホルムは分極性のヘテロ原子を含有するため、溶媒と当該ポリペプチドとの間のファン・デル・ワールス相互作用に影響を与える可能性がある。ヘキサン及びオクタンは、水との界面を形成した、エネルギーの上では同様な非極性の炭化水素であった。これら2つの溶媒で調製された界

面たんぱく膜で観察される違いは、有機溶媒のサイズ及び界面でのパッキングに起因した。

【0233】

空気 - 水界面 :

タンパク質試料を精製タンパク質の乾燥粉末から調製した。より具体的には、当該タンパク質を、ギ酸、酢酸、又はアンモニア水の酢酸塩溶液に溶解させた。その結果得られた溶液を、10,000乃至12,000分子量カットオフ透析メンブレンを用いて1週間、蒸留水で、この蒸留水をひんぱんに交換しながら透析して、酸又は塩を取り除いた。コントロールとして、別のシリーズの実験を、当該タンパク質の希酸溶液を用いて行った。酢酸アンモニウム及びギ酸無水物は充分に揮発性であるため、入念な透析がいつも必要なわけではなかった。このタンパク質溶液を、水を下層に含有するラングミュア・トラフ（ラウダ社）の表面にピペットし、タンパク質の最終濃度をほぼ0.1%とした。形成する膜をTEMグリッド上に標準的な浸漬技術を用いて析出させた。ラングミュア・トラフの表面から、試料を様々な表面圧力で一定期間にわたって採取した。生成される膜の方針及び構造に対する、濃度、圧力及び他のトラフ条件の研究基線として、圧縮されない膜も調製した。

10

【0234】

水性 - 有機 液体 - 液体界面 :

水性 - 有機溶媒研究のための、水性のフィブロイン及び組換えタンパク質溶液（上述のように調製したもの）をバイアルに入れ、HPLC勾配溶媒（例えばヘキサン）で覆った。このバイアルを気密性のキャップで密封して蒸発を減らした。次に、界面の膜をTEM格子上に間隔を置きながら、一定の期間にわたって採取した。数多くの溶媒を用いて、コンホーメーションの選択及び凝集に及ぼされる様々な影響の可能性を調べた。一連のアルカンを用いて、水性のコラーゲン溶液との界面を形成させた。例えば塩素処理した溶媒など、様々な極性を取り入れたいいくつかの付加的な溶媒も用いた。この水相の化学的性質も様々にした。いずれの場合でも、0.1乃至5重量%の範囲のコラーゲン又は合成ポリペプチドの濃度で並行実験を行った。当該ポリペプチドの可溶性から見て可能であれば、より濃縮した溶液も必ず研究した。溶媒の組合せ及びタンパク質濃度のそれについて、常に新鮮な、乱れのない界面を試料採取しつつ経時的な界面膜の形成に関する研究を行うために、複数の密封された界面系を調製した。どの界面構造を塊で再現できるか、そしてどのような条件下で再現できるかを判定するために、標準的なタンパク質結晶化技術及び試薬（例えば界面活性剤、塩類）を当該ポリペプチド溶液に用いた。同じ結晶構造を生じる界面条件及び塊条件を比較することで、どの相互作用が、コンホーメーションの選択及び凝集にとつて最も重要なかを決定することができる。

20

30

40

【0235】

実施例6：自己合成材料の調製

実施例2で得た精製ポリペプチドを、水溶液又はアルコールに、40乃至500mg/mLの濃度になるように溶解させた。これら溶液を0乃至5の一定の温度の乾燥環境に置いた。8乃至36時間後、液晶材料が形成し始め、偏光光学顕微鏡で観察された。これらを、ピンセットで容器から容易に剥がしてフレーク又は膜として乾燥の形で採取した。

【0236】

実施例7：ポリマ及び自己合成材料の特徴付け

界面の化学的性質又は塊状の化学的性質及び処理条件が、その後のコラーゲンの凝集及び自己合成挙動に及ぼす影響を有意義に解釈するためには、塊状で界面に存在すると思われる凝集物の特徴付けが必要だった。

【0237】

塊実験で得た試料の分析

円偏光二色性（CD）

合成ポリペプチドの三重ヘリックス傾向を調べるために、190乃至240nmの範囲の遠紫外線域のCDスペクトルを、10mmの光路長セルを持つジャスコ分光光度計でPrince, J. T. et al., Biochem. 1995, 34, 10879に解説された方法により得た。二次構造は、前記のメー

50

力の提供するアルゴリズムを用いて分析した。

【0238】

界面で形成された試料の分析

透過電子顕微鏡 (TEM) 及び電子回折 (ED)

膜中の結晶形態及び結晶構造を、TEM及びEDにより、200kVで作動させたJEOL 200 OFX TEMで判定した。加えて、厚い膜は操作透過電子顕微鏡法 (STEM) して、形態が、薄い膜で観察されたものと同等であることを確認した。元素分析を光学素子PEELS及びXPSを用いて行い、研究された領域が、タンパク質又はポリペプチドに近い元素組成を有することを確認した。金による内標準を用いて格子の間隔を判定した。光線による損傷を抑えるには低線量にする必要があり、凍結温度は、タンパク質が大変光線感受性であるために - 160 付近だった。膜中の結晶方位を判定するために、試料と、入射光との間の少なくとも 2 つの異なる傾斜方向で、対になつた回折パターンを採取することになる。さらに、ペプチド膜上に鋳込まれた結晶の膜形態及び構造を、高解像度電界放射SEMを用いて調べた。

10

【0239】

原子力顕微鏡法 (AFM)

AFMを、界面膜及び析出材料に対して、デジタル・ナノスコープ III システムでタッピング・モードで行った。

【0240】

X 線回折解析 (XRD)

XRDを、25 mAで35 kVで運転するエリオットGX-20回転アノードで行った。フランクのカメラを、スポットを200-mmにし、標本からフィルムまでの距離を方解石で74.2 mm に較正して用いた。

20

【0241】

実施例 8： フーリエ変換赤外分光分析 (FTIR) 研究

FTIR減衰全反射(ATR) スペクトルを、ブルーカー赤外分光光度計で得た。ゲルマニウム・プリズム (ハリック・モデル EJ3122、50x10x2 mm、spp45°) をポリペプチド膜に用いた。三重ヘリックス・モデルのポリペプチドのためにアミド A バンドを超ヘリックス・コイル形成と相關付けた¹。

30

【0242】

図 4 及び 5 で実証するように、検査されたポリペプチドはFTIRスペクトル全体に活性を有していた。図 4 では、上側の曲線は 1 での自己集合材料のIR吸光度に相当し、下側の曲線は、長距離規則性が破壊される (即ち、ポリマの自己集合が破壊される) まで材料を粉碎した後の、当該ポリペプチドのIR吸光度に相当する。換言すれば、当該ポリペプチドの自己集合により、IR吸光度が高まり、そして作製された自己集合材料を機械的に粉碎して長距離超分子規則性を低下させると、大型分子に典型的なFTIR挙動が再度出現し始めたのである。

【0243】

1 では、反復的なコラーゲン様のペプチドが、予測上のFTIR活性がそれ以上観察できなく成るFTIR領域に相当する3乃至5ミクロンのねじれ (超分子ヘリックス) 波長を持つキラル・スメクチック相を形成した。この変化は、より多くのこのキラル・スメクチック超構造を粉碎により破壊したときにより明白となった。この効果は、反射及び透過モードの両方で観察された。

40

【0244】

図 5 は、反復性の低い配列のポリペプチドが、FTIR減衰に、より短い2.7乃至4.25ミクロンの波長領域で応答することを示す。これらのペプチドの場合、数多くの強力なFTIR吸光波長域が、典型的には、当該ペプチドがスメクチック相で構成されたときには検出不能である3乃至4ミクロンの領域にある。透過及び反射FTIRスペクトルの組合せは、IR応答特性は、それらの表面上のみに存在するのではなく、材料のものであることを示している。

【0245】

50

反復性ポリペプチド及び反復性の低いポリペプチドから集合させた材料間でのスペクトルの違いは、これらのポリペプチド材料によるFTIR操作の機構を分離し、所望のFTIR特性につながる特定の材料の特徴を狙うのに用いることができる事を示唆している。こうして、これらの材料の特徴を分子レベルで構造内に操作により取り入れることができ、そして、材料中のキラル長さスケールの周期性を、反復配列を選択することで調節することができる。

【0246】

他の実施態様

本発明を、その詳細な解説との関係から解説したが、前述の解説は説明を意図しており、本発明の範囲を制限することは意図しておらず、本発明の範囲は付属の請求の範囲に定義されていることを理解されたい。他の局面、利点、及び変更例は本発明の範囲内である。

10

【図面の簡単な説明】

【0247】

【図1】図1は、2つの簡単な液晶配列の概略図を示す。図1Aは、基本的に「一次元の規則性を持つ」コレステリック配置を示す。図1Bは、ロッド様分子を集合させて層にするスメクチック配置を示す。

20

【図2】図2は、折り畳みプロックの配列の図を示し、図中、X及びYは、コンホメーション選択的プロックを表し、そしてGはグリシン・プロックを表す。疎水性のグリシン・パターン(Gly-X)及び親水性のパターン(Gly-Z)を組み合わせて、らせん状の「A」プロックを作製している。配列は、図示したらせん(ヘリックス)に対応して左から右に番号付けされている。

【図3】図3は、分子間隔を有すると共に本来キラルであるヘリックス・ポリマの図を示す。図3Aはらせん状生体ポリマの概略図を示し、図3Bは、前記生体ポリマ中のキラルねじれ及び超分子ねじれを示す。

【図4】図4は、スメクチック層状構造を有する反復性ペプチドの電界放出走査電子顕微鏡(FESEM)画像を示す。図4Bは、図4Aで示した同じ膜の異なる領域を示す。

【図5】図5は、典型的なコラーゲン様分子ヘリックスのフーリエ変換赤外(FTIR)スペクトルを示す。

【図6】図6は、非反復性コラーゲン様ペプチドのFTIRスペクトル(透過及び反射FTIR)を示す。

30

【図7】図7は、層状構造のミニプロック・オリゴマの図を示す。このトリプロック例の本自己合成性プロック(らせん軸に沿って方位した、灰色)及び本可溶化プロック(方位していない下層を成す、赤色)では、本材料全体にナノ層状領域が化学的個別になっている。

【図8】図8は、3つのプロックを持つミニプロック・オリゴマの図を示す。本自己合成性プロックを滑らかな円筒形として表す。可溶化プロックをこの円筒形の末端の柔軟な線として示す。

【図9】図9は、5ナノメートルの化学的パターンを30ナノメートル毎に露出させたミニプロック・オリゴペプチドのナノパターン状薄膜の図を示す。図9Aは、カイコの絹モチーフに基づく自己合成性プロックを持つオリゴペプチドの低倍率画像である。図9Bは、自己合成プロックとしてクモの糸に基づくモチーフを持つオリゴペプチドの膜の高倍率画像である。

40

【図10】図10は、複合プロック構造を持つミニプロック・ポリペプチドの概略図を示す。

【図11】図11は、配列(Glu)₅(Ser-Gly-Ala-Gly-Val-Gly-Arg-Gly-Asp-Gly-Ser-GlyVal-Gly-Leu-Gly-Ser-Gly-Asn-Gly)₂(Glu)₅(配列番号 N0:1)を持つペプチド由来の自己合成性テキスチャー付き「テープ」の顕微鏡写真の図を示す。図11Aは、材料の厚み全体に続く10乃至15ミクロンのテキスチャーを示す光学顕微鏡写真である。図11Bは、パターン状の複屈折を明らかにした偏光光学顕微鏡画像であり、局在的なテキスチャーが材料

50

の方位の変化が原因であることを示す。図11Cは、前記テープの局在構造を示す走査電子顕微鏡(SEM)画像である。

【図12】図12は、 $(\text{Glu})_5(\text{Ser-Gly-Ala-Gly-Val-Gly-Arg-Gly-Asp-Gly-Ser-GlyVal-Gly-Leu-Gly-Ser-Gly-Asn-Gly})_2(\text{Glu})_5$ (配列番号 N0:1)の自己合成テープの概略図を示す。図12Aは、層状に配置したヘリックスを示し、該層は、沈殿物外部又は別の表面に対して方位できる超構造を形成する。図12Bは、纖維の自己限定的幅及び厚さが、この階層で最も大きな長さスケールを成すことを示す。図12Cは、40ミクロンのテキスチャーの稜線内の3ミクロンの下位テキスチャーを示す。図12Dは、傾斜したシート又は層のサブミクロン・テキスチャーを示す。

【図13】図13は、A)トリス-Ru(II)ビピリジルクロリドヘキサヒドレート(ルビパ
イ)結晶の光学顕微鏡写真を示す。このラセミ化合物は弱複屈折性であり、六角形の結晶
構造を有する。図13Bは、同ラセミ化合物の偏光光学顕微鏡写真を示す。図13Cは、
コラーゲン・ミニブロック・オリゴペプチド($E_5[GPAGPP]_6E_5$)の典型的な六辺形液晶構造
を示す。このペプチドは弱複屈折性であり、ペプチド液晶は偏光光学顕微鏡では「白黒」
に見える。

【図14】図14は、ルビパイを持つペプチド液晶を示す。当該化合物の一部分がこのペプチド液晶に取り込まれ、共方位を持つ。過剰なオレンジ色のラセミルテニウム化合物が液晶から排出されている。

【図15】図15は、A)左側、(3)で乾燥させたE₅[GSPGPP]₆E₅純水なペプチド・フレークの横断面を通る光路のX線パターン、右側、前記フレークの表面を通る光路のX線パターン、B)3で乾燥させた、ルビパイを持つE₅[GSPGPP]₆E₅ペプチドのX線パターン。

【図16】図16は、1で乾燥させたペプチド+ルビパイ溶液により調製した結晶のX線パターンを示す。

〔 叴 1 A 〕

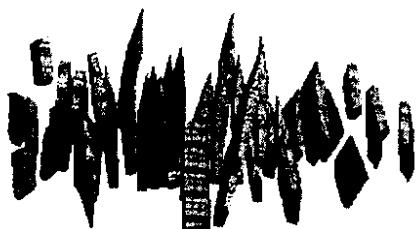


Figure 1A

(1 B)



Figure 1B

【 図 2 】

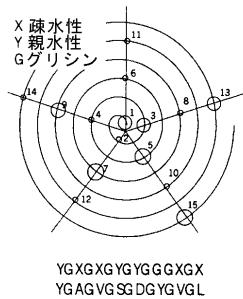


FIG. 2

【図3A】

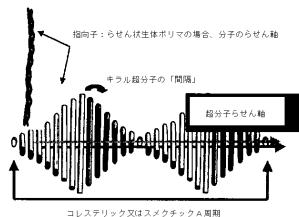


FIG. 3A

【図3B】



FIG. 3B

【図4A】

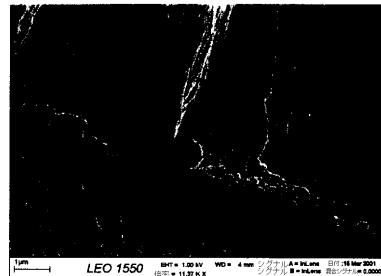


FIG. 4A

【図4B】



FIG. 4B

【図5】

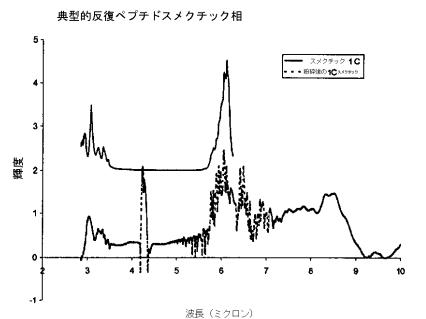


FIG. 5

【図7】

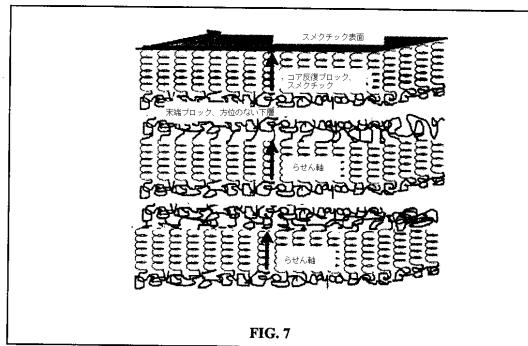


FIG. 7

【図6】

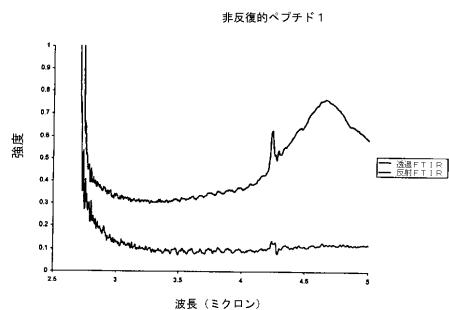


FIG. 6

【図8】

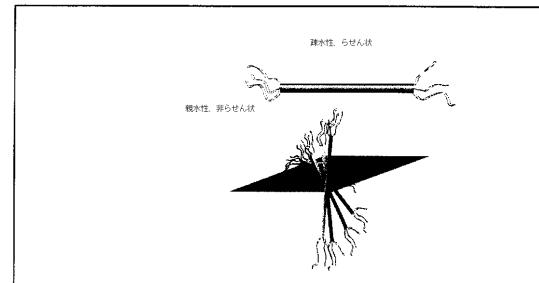


FIG. 8

【図 9 A】

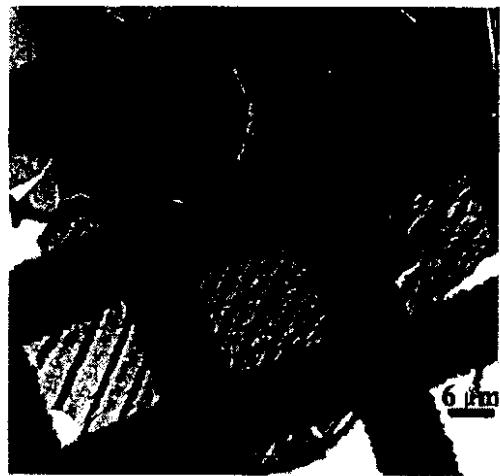


FIG. 9A

【図 9 B】



FIG. 9B

【図 10】

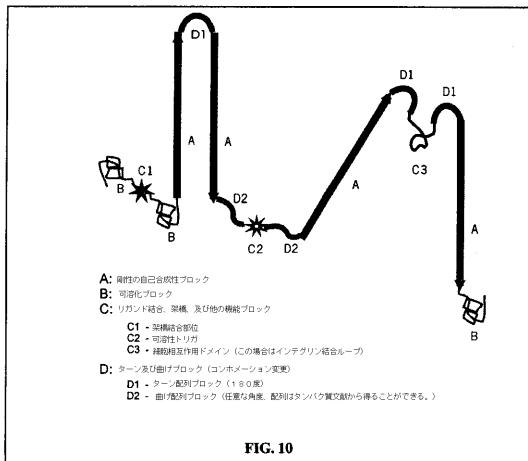


FIG. 10

【図 11 A】

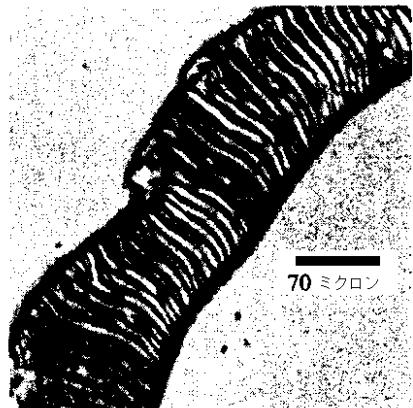


FIG. 11A

【図 1 1 B】



FIG. 11B

【図 1 1 C】

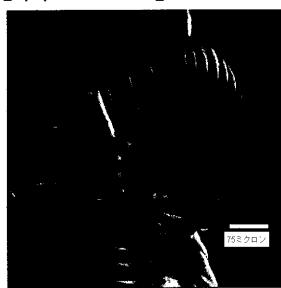


FIG. 11C

【図 1 2 A】

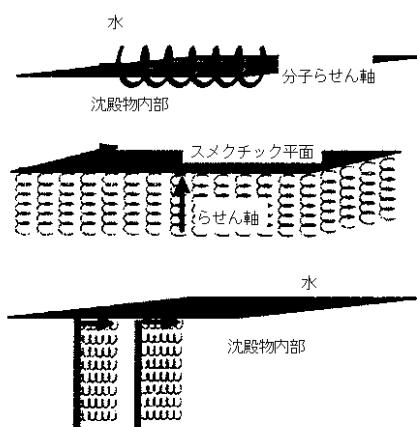


FIG. 12A

【図 1 2 B】

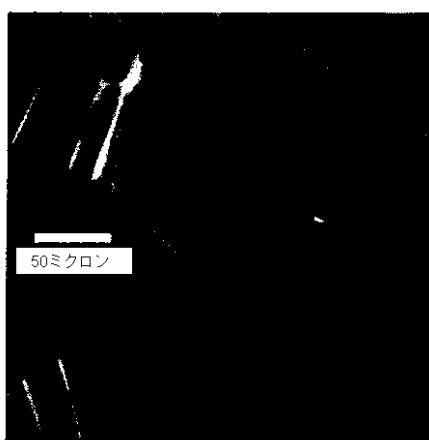


FIG. 12B

【図 1 2 C】

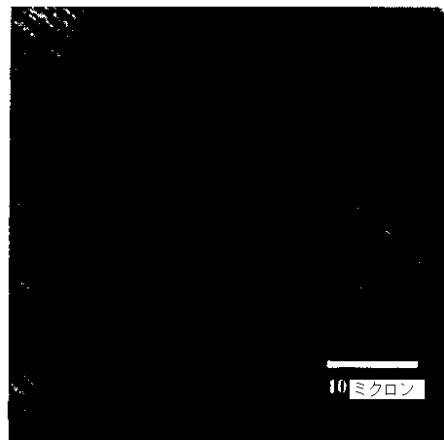


FIG. 12C

【図12D】

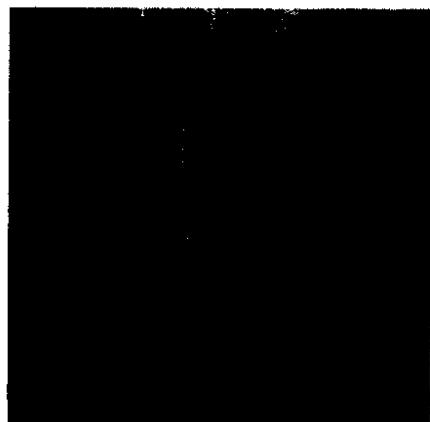


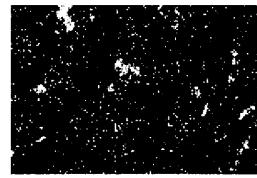
FIG 12D

【図13】

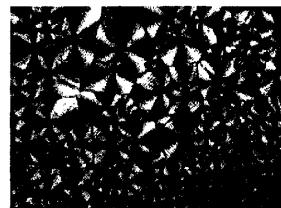
Figure 13



A



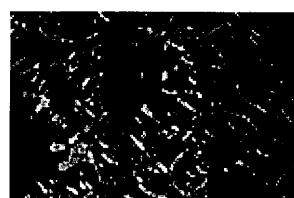
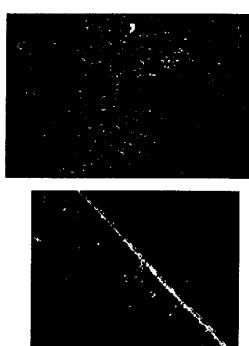
B



C

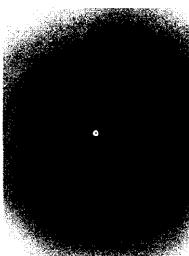
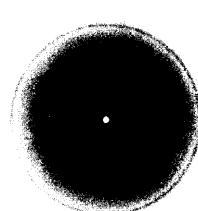
【図14】

Figure 14

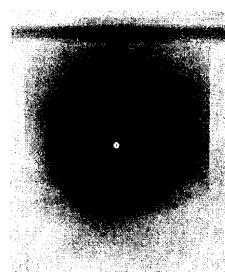


【図15】

Figure 15



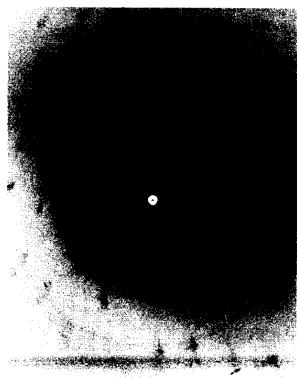
A



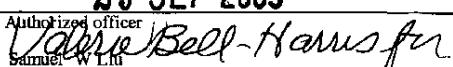
B

【図16】

Figure 16



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/31375																																										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 38/16, 17, 47/30 US CL : 514/12, 13, 14, 15, 16, 17, 18; 530/300, 353 <i>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</i>																																												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/12, 13, 14, 15, 16, 17, 18; 530/300, 353																																												
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																																												
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) The Scientific Technical Information Network (STN) and Web-Based Examiner Search Tool (WEST 2.1).																																												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category *</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6127166 (BAYLEY, H. et al.) 3 October 2000, see columns 1-15, Example 3, Figure 2 and SEQ ID NO: 23.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-2, 4-5, 27-28, 40-46 and 49</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-28, 39 and 40-55</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 5994099 (LEWIS, R. V.) 30 November 1999, Figures 4, 6, and 8A-8B, columns 11-18 and Claims 1-25.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-15, 27-28, 40-47 and 52-54</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-28, 40-47 and 52-55</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6033654 (STEBRONSKY, E. R. et al.) 7 March 2000, Abstract, SEQ ID NOs: 1-2 and 26, claims 1-7, Tables 4 and columns 6-8, 17 and 21-23.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-26, 27-28, 40-47 and 52-54</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-28, 34, 39, 40-55</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 5756677 (LEWIS, R. V.) 26 May 1998, Claims 14-16, columns 2-5, Examples 1-3 and Tables 1-2, and SEQ ID NOs: 33-36.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-2, 4-7, 27-28, 39, 40-27 and 52-54</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">-----</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">WO 9524478 (CAPPALLO, J.) 14 September 1995, SEQ ID NOs: 1-9, Table 1 and claims 1-14.</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-28, 39-50 and 52-55</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">---</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-27, 40-47 and 52-54</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6127166 (BAYLEY, H. et al.) 3 October 2000, see columns 1-15, Example 3, Figure 2 and SEQ ID NO: 23.	1-2, 4-5, 27-28, 40-46 and 49	---		-----	Y		1-28, 39 and 40-55	X	US 5994099 (LEWIS, R. V.) 30 November 1999, Figures 4, 6, and 8A-8B, columns 11-18 and Claims 1-25.	1-15, 27-28, 40-47 and 52-54	---		-----	Y		1-28, 40-47 and 52-55	X	US 6033654 (STEBRONSKY, E. R. et al.) 7 March 2000, Abstract, SEQ ID NOs: 1-2 and 26, claims 1-7, Tables 4 and columns 6-8, 17 and 21-23.	1-26, 27-28, 40-47 and 52-54	---		-----	Y		1-28, 34, 39, 40-55	X	US 5756677 (LEWIS, R. V.) 26 May 1998, Claims 14-16, columns 2-5, Examples 1-3 and Tables 1-2, and SEQ ID NOs: 33-36.	1-2, 4-7, 27-28, 39, 40-27 and 52-54	---		-----	Y	WO 9524478 (CAPPALLO, J.) 14 September 1995, SEQ ID NOs: 1-9, Table 1 and claims 1-14.	1-28, 39-50 and 52-55	---		1-27, 40-47 and 52-54
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																																										
X	US 6127166 (BAYLEY, H. et al.) 3 October 2000, see columns 1-15, Example 3, Figure 2 and SEQ ID NO: 23.	1-2, 4-5, 27-28, 40-46 and 49																																										
---		-----																																										
Y		1-28, 39 and 40-55																																										
X	US 5994099 (LEWIS, R. V.) 30 November 1999, Figures 4, 6, and 8A-8B, columns 11-18 and Claims 1-25.	1-15, 27-28, 40-47 and 52-54																																										
---		-----																																										
Y		1-28, 40-47 and 52-55																																										
X	US 6033654 (STEBRONSKY, E. R. et al.) 7 March 2000, Abstract, SEQ ID NOs: 1-2 and 26, claims 1-7, Tables 4 and columns 6-8, 17 and 21-23.	1-26, 27-28, 40-47 and 52-54																																										
---		-----																																										
Y		1-28, 34, 39, 40-55																																										
X	US 5756677 (LEWIS, R. V.) 26 May 1998, Claims 14-16, columns 2-5, Examples 1-3 and Tables 1-2, and SEQ ID NOs: 33-36.	1-2, 4-7, 27-28, 39, 40-27 and 52-54																																										
---		-----																																										
Y	WO 9524478 (CAPPALLO, J.) 14 September 1995, SEQ ID NOs: 1-9, Table 1 and claims 1-14.	1-28, 39-50 and 52-55																																										
---		1-27, 40-47 and 52-54																																										
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																																												
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																																												
Date of the actual completion of the international search 22 August 2003 (22.08.2003)		Date of mailing of the international search report 29 SEP 2003																																										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commission for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer  Valerie Bell-Harris Samuel W. Liu Telephone No. 703-308-0196																																										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/US02/31375
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5712366 (McGRATH, K. P. et al.) 27 January 1998, entire document.	1-27, 40-47 and 49-55
Y	GUHRS, K.-H. et al. Lessons from nature--protein fibers. J. Biotechnol. August, 2000, Vol. 74, pages 121-134. (Review), entire document.	1-27, and 40-47-55

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100100424

弁理士 中村 知公

(72)発明者 ヴァルツィ, レジーナ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02145 サマービル #2 ブロードウェイ 448

(72)発明者 カプラン, デビット, エル.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 01742 コンコード ポンド ストリート 46

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA03 BA80 CA04 DA06 EA04 GA11 HA01 HA06

4C076 AA95 EE41A FF02 FF31 FF68

4H045 AA10 AA30 BA10 CA45 CA50 DA34 DA45 EA61 EA65 FA34

FA74