

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-6. バイオセンシング、バイオデバイス、バイオチップ
小項目	1-6-8. 非標識バイオセンサー

概要（200字以内）	
<p>非標識バイオセンサーは、蛍光分子や酵素などの標識剤を必要とせず、生体シグナルを直接計測するもので、右図に示すような基盤要素となる研究により構成される。最近の研究例としてはナノ構造を制御して作成したLSPR（局在プラズモン共鳴デバイス）を用いたタンパクアレイチップやカーボンナノチューブFETデバイスを用いた遺伝子センサーなどのナノバイオデバイスが開発されている。</p>	<div style="text-align: center;"> <p>ナノ加工・新デバイス LSPR, AFM, SNOM, FET ナノマシニング ナノフォトニクス ナノエレクトロニクス</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;"> <p>ナノマテリアル ナノチューブ、ナノ半導体、 ナノ金属、ナノハイブリッド 超分子</p> </div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; text-align: center;"> <p>生体ナノ分子認識 抗体、ペプチド、DNA、 アプタマー、MIP、 低分子プローブなど</p> </div> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">非標識バイオセンサーの研究課題</p>
現状と最前線	
<p>バイオセンサーやバイオチップ研究では、生体の分子認識機構に基づいてタンパク質、遺伝子、低分子量のシグナル分子などをバイオセンシングする。そのためにレセプターリガンド、抗原-抗体反応などの選択特異的な結合や酵素などの選択触媒反応に着目し、所定のデバイスを用いてモニターする。たとえば、DNAチップでは、蛍光標識分子を用いられるが、タンパク質などでは高次構造への影響もあり標識剤を用いない方法が求められている。非標識法として利用できるデバイスとしては、表面プラズモン共鳴、FET、水晶振動子、AFMプローブ、電気インピーダンスなどがある。ここでは、ナノ材料やナノ構造に着目した研究例について紹介する。</p> <p>(1) カーボンナノチューブ(CNT)デバイスの構成とバイオセンシング</p> <p>CNTは、直径数nmの1次元構造を有し、表面の状態変化にきわめて敏感である。そのため、電界効果型トランジスタ(FET)のゲート部として機能させ、微小な電位変化をとらえるデバイスとしての活用が期待されている。これを用いて、DNAのハイブリダイゼーションや抗原抗体反応の検出を検討した。まず、CNT-FETのバックゲート(Au)にペプチド核酸(PNA)を化学修飾によって固定させ、DNAのハイブリダイゼーションの検出を行なった。PNAはDNAと異なり、ペプチド結合で骨格が形成され無電荷であるため、DNAとより強くハイブリダイズし、相補鎖認識が優れている。まず、緩衝液中でFETの伝導特性を測定し、次にDNAを導入、ソース・ドレイン電流の時間変化を調べたところ、6.8fmol/Lときわめて薄いDNA濃度でも徐々に電流値が増大し、ハイブリダイゼーションが検出できた。つぎに、このCNT-FETを抗体検出に応用した。</p>	

レセプターとして抗体を用いる従来のセンサーでは、抗体のサイズがデバイ長よりも大きいため高感度での検出はむずかしい。そこで、デバイ長に比べてサイズの小さいアプタマーをレセプターとして使用し、高感度な測定を可能とした。

(2) ナノ周期構造を用いた局在プラズモンデバイスによるバイオセンシング

金ナノ粒子の周期構造による光学特性を利用したバイオセンシングシステムの構築について示す。この方法であれば、基板を容易に調製でき、標識剤を必要とせず、局在プラズモン共鳴に基づく検出が可能である。測定系も基板に対して垂直方向の入射光・反射光を用いるため、より単純な光学系ででき、オンチップでの集積化がきわめて容易である。作製した周期構造基板に対して入射光を照射し、その反射光に対する吸収スペクトルを測定したところ、シリカ微粒子周期構造基板では558nmの波長にて、吸収ピークが観察された。作製した300スポットからなるプロテインアレイプラズモン免疫チップでは、抗IgA抗体、抗IgD抗体、抗IgG抗体、抗IgM抗体、抗C-reactive protein (CRP)抗体および抗フィブリノゲン抗体を、各50スポットずつプロテインアレイプラズモンバイオチップ表面へ固定化することとした。なお、各スポットに添加する抗体および抗原溶液量は、100nLとした。本プロテインアレイプラズモンバイオチップでは、相互作用を解析する検体数に応じて、リガンド固定化および分析物質の添加におけるスポット数、添加量などを柔軟に変更させることが可能である。その結果、各抗体固定化スポットの光学特性変化量は、添加した抗原濃度に応じて異なる吸収ピーク強度変化を示すことが観察された。そして、それぞれ添加した抗原に対して特異的に認識する抗体が固定化されていたスポットのみに、顕著な吸収ピーク強度変化が観察された。検出限界は測定対象によって異なるが、ほぼ100 pg/mLであった。またこのデバイスを用いることで、プローブ遺伝子とのハイブリダイゼーションによる特定遺伝子の検出にも応用できた。(参考文献)

Analytical Chemistry 78, 6465–6475 (2006) *Analytical Chemistry*, 77, 6976–6984 (2005)
Nano Biotechnology, 1, 1, 65–70 (2005) *Biosensors and Bioelectronics* 22 (9, 10)
2377–2381 (2007), *Analytical Chemistry* 79 (5) 1855–1864 (2007)

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

- (1) 非標識バイオチップのためのナノ金属粒子の作成制御
- (2) ナノ構造FETデバイスを用いたマルチバイオチップの開発
- (3) 生体分子の精密配置固定化方法の確立
- (4) 流体制御デバイスとの連携システム

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

- (1) 単一電荷デバイス、単一分子デバイスの開発とバイオデバイスへの適用
- (2) 超高感度、超安定バイオデバイスの開発
- (3) 実用バイオデバイス技術の確立

キーワード

局在プラズモン共鳴、カーボンナノチューブ、金ナノ粒子、タンパクチップ、遺伝子センサー

(執筆者：民谷栄一)