

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名: 生体分子間相互作用を連続的に検出するための

多機能型水晶発振子マルチセンサの設計と開発

2. 研究代表者名: 岡畑 恵雄 (東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授)

兼 東京工業大学フロンティア創造共同研究センター 教授)

3. 研究概要

本プロジェクトでは、(A)生体内での複雑で動的な分子間相互作用や反応の定量的解析、(B)そのための多機能でかつ高感度な水晶発振子マイクロバランス法(QCM)の開発、を2本の柱として研究を進めている。

これまでに、(A)動的な生体内反応の解析として、DNA上で進行する伸長、分解、ライゲーションなどの酵素反応や糖鎖上で進行する酵素反応(加水分解と糖鎖伸長反応)をリアルタイムに追跡できるようになり、また多くのタンパク質が絡む複雑な認識・反応系として、タンパク質のユビキチン化のメカニズムについても解析している。従来の方法では解決できなかった複雑で動的な生体内反応を定量的に評価し、新分野を開拓することが出来つつあると考えている。また、(B)装置の開発では、水晶発振子のマルチセンサー化、20倍の高感度化を果たし、これまで不可能だった分子量200程度の低分子化合物のレセプターへの結合過程を追跡可能としている。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

QCM装置を用いた測定・解析については、積極的に展開されており、注目すべき成果が得られている。酵素反応の解析や低分子量薬物のスクリーニングへの応用の可能性を示したことは、評価出来るものである。今後この手法の普及・発展を図っていくためには、ナノグラムの測定が可能であること、連続測定が可能であることの特性を活かした画期的な新しい応用方法を開発・提案する必要がある。

水晶発振子を利用した高感度の機器の開発については、かなり成功していると言える。マルチチャンネル化については、現状では4チャンネル化が限界と見極め、高感度化についてはノイズを下げて高感度化を図り、感度を20倍にすることに成功している。これからは、フローセル化を目標としているが、その先がまだ見えていないようである。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

測定・解析については、加水分解など酵素反応の解析が進み、Michaelis-Menten式の限界を示すなど興味深い成果を発表している。原核生物のリボソーム上での反応の解析なども、注目すべき成果

であろう。また、装置の高感度化ができたため、微小質量の変化を検出しレセプターを用いた薬物のスクリーニングが可能になり、大幅な作業の簡略化可能性を示すことができたことは、応用面では大きな成果といえる。更に、可能性の幅を広げていくことを期待したい。

装置の高感度化、マルチセンサー化については、ノイズの影響を受けやすい発振回路を改良することにより、ノイズレベルを下げ約20倍の感度を得ることに成功している。この結果、低分子量化合物の検出が可能となり、重量変化量の少ない反応の解析や、レセプターを用いた薬物のスクリーニング用途などへの可能性を示すことが出来た。マルチチャンネル化については、クロストークの関係から4チャンネルが限界と見切りを付けたことは、妥当な判断といえる。しかしながら、フローセルへの展開以外に新たな装置の開発の方向が見えていない点については、再検討して方向を明確に打ち出す必要がある。

4 - 3 . 今後の研究に向けて

測定・解析については、興味深い成果を得ている。この方向については、更にデータを積み重ね、QCM装置の応用の幅を広げていくと共に、応用面でのブレイクスルーを求めたい。

装置の開発については、開発の限界を見極め、開発の方向を明確にする必要がある。また、必要に応じて、異分野の研究者の参画を求めることも検討課題であろう。

4 - 4 . 戦略目標に向けての展望

当初の課題の設定は、分子間相互作用の定量化とそのための多機能・高感度 QCM 装置の開発であった。これらは互いに密接に関連しており、装置の開発が進まなければ、分子間相互作用の解析も大きく進展しない可能性が高いものでもあった。装置の開発の限界が見えかけている現在、装置開発の限界を見極め、必要な場合には、素早い方向転換が必要であろう。

4 - 5 . 総合的評価

このチームが、水晶発振子の高感度化や応用の幅を広げ、その可能性の幅を大きく広げたことは評価すべき成果である。

測定・解析については、かなりの進歩が認められ、その連続測定が可能という特性を活かした成果が得られている。酵素反応の解析やリボソーム上の反応の解析などの結果も重要な成果である。レセプターを用いた医薬用化合物のスクリーニングなど実用面への応用例を示すことによって、広く研究に利用されることを期待したい。

装置開発の面においては、高感度化を達成し、4チャンネルのマルチ化を達成したことは評価したい。しかしながら、開発の限界も見えてきており、小改造や他の設備との組み合わせに終わってしまいそうな印象を受ける。ブレイクスルーを期待したい。