

平成 27 年 3 月 31 日

プログラム名：進化を超える極微量物質の超迅速多項目センシングシステム

PM 名：宮田令子

委 託 研 究 開 発

実 施 状 況 報 告 書 (成 果)

平 成 2 6 年 度

研究開発課題名：

機能性界面の創製と有害物質センシング技術の開発

研究開発機関名：

東京医科歯科大学

研究開発責任者

宮原 裕二

当該年度における計画と成果

1. 当該年度の担当研究開発課題の目標と計画

「身の回りの有害物質を気軽・簡便かつ迅速にセンシングする」という本プロジェクトの基本概念に基づき、ウイルス、バクテリア、有害低分子に加え、一部の有用物質（イオン、代謝物質）を対象とし、装置の小型化・微細化・低コスト化・省エネ化に有利な半導体技術をプラットフォームとした可搬型検出デバイスの開発を目標とし、その要素技術としての「目的物質を高感度かつ選択的に検出するために不可欠な種々機能性バイオ・ナノ界面の創出」をおこなう。

2. 当該年度の担当研究開発課題の進捗状況と成果

2-1 進捗状況

本グループの役割はバイオエレクトロニクスに係わる機能性界面の創出である。以下の4つの研究テーマについてそれぞれ並行して実施した。

1. PJ1 (ウイルス・バクテリア検出): H26年度及びH27年度は、ボロン酸や核酸アプタマーを人工レセプターとして用い多機能性ナノ界面を構築する。モデルウイルスやバクテリア表面に発現したりリガンドと高い親和性かつ特異的に結合するレセプター分子の最適化をおこない、サンプルの前処理を施すことなく直接センシングに用いることができるか議論した。感度が足りない場合は、ウイルスやバクテリアのゲノムDNAを核酸増幅反応・微小電極系でラベルフリー検出する。また、ウイルスエンベロープを認識する核酸アプタマー等の人工レセプターに対して核酸増幅反応をおこなって高感度化を図り、電氣的に検出するための界面設計を行った。ナノワイヤ表面に検出機能を持たせた分子識別素子の可能性を検討した。モデルウイルスとして無害化したインフルエンザウイルスを用いることとした。H27年度末までにボロン酸や核酸アプタマーを含めて4種類の人工レセプターを要素センサデバイス表面に形成し、モデル試料を用いた評価実施の方針を固めている。

2. PJ1 (ウイルス・バクテリア検出): 「オンチップ多並列化学物質分析センサ」の開発に関して東芝グループと打合せを行った。対象物質としてNa、K、Ca、pH、代謝物質などを想定し、これらに対するリガンド分子としては、既知で市販のイオノフォアやクラウンエーテルなどの超分子、さらには上述のボロン酸分子などを活用する。H27年度後半に出来上がる東芝の試作デバイスを用いて、細胞の動態をセンシングする。ダンベル構造微粒子を用いてウイルスをナノポアデバイスで検出する課題については、ダンベル構造を作製するのに最適なりガンド分子を今後探索する。

3. PJ2 (有害低分子): パナソニックおよび九州大学と共同で、気相系において、ナノワイヤ技術で捕捉濃縮後(パナソニックグループと柳田グループが協力) 標的分子に対して選択性を有する固相材料とsuspended gate-FETを組み合わせ濃縮ガスを電荷あるいは誘電率変化として検出する方針を固めた。有害ガスとして、シックハウス症候群等の原因物質であるアルデヒド類: Nonanal, Benzaldehyde, Acetaldehyde、危険ドラッグに含まれるインドール類: Indole, 1H-Pyrrole, Tryptamine、麻薬等に含まれるアルカロイド類: Nicotine, 2-Phenylethylamine, Isoquinolineを選定した。特にIndoleや2-methylpentadecaneは呼気中ストレスマーカーとしての有用性が示唆されており(M A Turner et al 2013 J. Breath Res. 7 017102.) 有害物質の検出のみならず、対象者の精神状態測定、ストレス負荷の有無、運転者の疲労度監視などへの応用が可能と考えられ、検出対象として着目した。低分子化合物

に対して選択性を生み出せる材料としてガスクロマトグラフィー(GC)固定相材料・金属有機構造体(MOF)材料、白金系触媒物質、超分子、ペプチドを検討する方針を決定した。

4. PJ2(有害低分子): 都甲グループと共同して、液相系において、トリニトロトルエン(TNT)、ジニトロトルエン、トリメチレントリニトロアミン(RDX)などの爆発性低分子に対して有効なリガンド分子について議論を重ねてきた。都甲グループで既の実績のある抗体を用いた表面プラズモン共鳴(SPR)によるセンシング技術をバイオエレクトロニクス系に移管し、シグナル感度・特異性を検討すること、また、人工リガンドとしてはアプタマー、検出対象のFc領域および(低分子の場合には)分子全体をターゲットとした分子鑄型重合(モレキュラーインプリンティング法)による界面設計を推進し、抗体に代わる人工リガンド系を検討することを決定した。

2-2 成果

(1) 電気的検出方式の決定

上記いずれの課題についても、各リガンド候補化合物の選定と界面設計の方針を固めた。製作する種々機能性界面とそれらによる分子認識能を評価するプラットフォームとして、表面プラズモン共鳴測定装置、ガスクロマトグラフィー(GC)、並列小型電極・電位測定装置等の各評価系を構築した。

ボロン酸や核酸アプタマーを人工レセプターとして用いたウィルス検出用の機能性電極材料として、金電極を用い、アルカンチオール自己組織化膜を形成してレセプター分子を固定化し、ウィルス表面の負電荷あるいはウィルス捕捉による界面の誘電率変化を検出する方式とした。また、「オンチップ多並列化学物質分析センサ」の開発ではNa、K、Ca、pH、の各種イオンを検出対象とし、これらに対するリガンド分子として、イオノフォアやクラウンエーテルなどの超分子を含有する高分子支持イオン感応答膜を微小領域に分離形成し、形成法最適化、安定性向上などの課題に今後取り組むこととした。気相系における有害低分子の検出では、suspended-gate 構造トランジスタを提案し、デバイスおよび製作プロセス設計を行った。デバイス構造パラメーターとしてチャンネル長10 μ m、チャンネル幅300 μ m、エアギャップ50nm又は200nm、ゲート酸化膜20nm、などの基本寸法を決定し、suspended-gate 構造の機械的強度を高めるためにエアギャップ内に支柱を設ける構造とした。

(2) ウィルスモデルの決定

ウィルス検出評価に用いるモデルサンプルとして、無害化したインフルエンザウィルスの利用、管理、供給方法などについて具体的方針を策定した。ウィルスとしてインフルエンザH1N1(A型)を用い、これを無害化したものをウィルスモデルとして実験に使用することとした。この試料はBSL2レベルの実験室の安全キャビネット内での取り扱いが好ましいが、感染力が(ほとんど)無いので基本的には通常の実験室で使用可能である。また、無害化したウィルス表面のヘマグルチニンなどの機能性分子の活性は維持されている。

2-3 新たな課題など

特になし

3. アウトリーチ活動報告

1. 実施日・期間:平成27年3月31日、表題:東京医科歯科大学生体材料工学研究所オープンキャンパス、実施内容:研究内容の紹介と研究室見学、実施場所:主催者:東京医科歯科大学、参加者数:32名