

国際科学技術協力基盤整備事業（日本－台湾 研究交流）

1. 研究課題名：「バイオメディカル応用を目指したシリコンナノワイヤ電界効果トランジスタのバイオ分子表面修飾」
2. 研究期間：平成24年 1月～平成27年3月
3. 支援額： 総額 14,740,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	山下一郎	奈良先端科学技術大学院大学	教授
研究者	岩堀健治	奈良先端科学技術大学院大学	研究員
研究者	信澤和行	奈良先端科学技術大学院大学	特任助教
研究者	岡本尚也	奈良先端科学技術大学院大学	技術員
研究者	吉田智朋	奈良先端科学技術大学院大学	修士学生
研究者	北川担	奈良先端科学技術大学院大学	修士学生
研究期間中の全参加研究者数		10	名

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	楊裕雄	台湾国立交通大学生物科技系	教授
研究者	林志衡	台湾国立交通大学生物科技系	研究員
研究者	陳建宏	台湾国立交通大学生物科技系	博士課程学士
研究者	吳咏馨	台湾国立交通大学生物科技系	博士課程学士
研究者	蘇品嘉	台湾国立交通大学生物科技系	博士課程学士
研究者	呂明霽	國家奈米元件實驗室	研究員
研究期間中の全参加研究者数		12	名

5. 研究・交流の目的

本研究は疾病等を実時間で検出する超高感度なシリコンナノワイヤ電界効果トランジスタ(SiNW-FET)バイオセンサを実現することを目的とする。

具体的には台湾チームが高感度SiNW-FETを作製して、バイオセンサ検出センサ部を構築する。日本チームは、できあがったバイオセンサの要であるシリコンナノワイヤ部に、アプタマー(固体表面を選択的に認識する短いタンパク質・ペプチド)を用いて、プローブDNA、抗体などを高効率に

結合させる技術を構築する。これにより狙ったターゲットを検出する様に「その場」で高感度・高性能シリコンナノワイヤバイオセンサを仕上げることを可能にする。

本プロジェクトでは、シリコンナノワイヤトランジスタ(半導体デバイス)の大量生産に成功した台湾側チームと、半導体表面のバイオ分子修飾を得意とする日本チームが補完するチーム構成になっており、双方の研究チームが相互補完的に取り組むことで、将来必須となるエレクトロニクスと分子診断技術を統合したバイオセンシングデバイスの「その場」作製の新規基幹技術の完成が期待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

シリコンナノワイヤトランジスタは高感度であるが再現性量産性に問題があった。台湾国立交通大学の楊裕雄教授は國家奈米元件實驗室 (National Nano Device Laboratories :NDL) と共同研究を実施し、シリコンナノワイヤトランジスタを、シリコンプロセスとコンパクトなプロセスで作製提供できるようになり、その応用展開を図っていた。一方日本側はバイオ分子を狙った領域に固定するアプタマー (特定の無機材料に強く吸着する 10 個程度のアミノ酸配列ペプチド) 技術を完成していた。この手法はナノ配置に有効で、高感度なナノワイヤトランジスタのナノチャネル部へのプローブバイオ分子固定によるバイオセンシング応用を考えていた。しかし安定したシリコンナノワイヤトランジスタの供給は望めなかった。そこで、両者は協力してシリコンナノワイヤトランジスタにプローブバイオ分子をアプタマーにより固定することを着想して研究を開始した。

まず日本側で M13 ファージディスプレイ法により酸化シリコン表面に強く吸着するアプタマーを新規に取得し、シリコンナノワイヤへのバイオ分子吸着を行い定性的な動作確認を行った。DNA をプローブとする定量的計測は台湾側で確認された。シリコンナノワイヤトランジスタへのアプタマーによるバイオ分子固定方式は、プローブとアプタマーの結合体を「その場」でトランジスタ表面固定できるため、広い被測定対象に適応できるデバイスシステムとなりうることが示された。またプローブとアプタマーの結合体は液体窒素などで保存すれば半永久的に劣化することは無くメリットが大きい。現在、鳥インフルエンザをターゲットに研究を行っているが、高感度シリコンナノトランジスタとアプタマーの組み合わせは多種多様である。今後は楊裕雄教授とメディカル系に発展させたい。台湾交通大学では博愛キャンパスに **Interdisciplinary Biomedical Engineering Building** の建設を予定しており、メディカル系に持続発展させられると期待する。

6-2 人的交流の成果

通常のメールベースでの研究打ち合わせに加え、TV 会議の環境を整備することで相手の顔を見ながらサンプルやパワーポイントによる議論を可能とした。その結果、日本側はナノワイヤトランジスタについて、台湾側はアプタマー技術について理解を深められた。

初期の研究成果は 24 年度に Taiwan-Japan WorkShop on Nano Devices 2013 に共同で成果発表し、25 年度には JSAP-MRS Joint Symposia2013 で楊裕雄教授が研究成果を発表した。また 1 年に 1 度、台湾から日本に短期で学生を受け入れ、議論、測定実験を行い、理解を深めた。

台湾側より、日本側のタンパク質取扱い技術を習得してシリコンナノワイヤトランジスタによるタンパク質の検出実験を行うため、平成 25 年度に博士課程学生、王晨竹を 2 か月受け入れ、その可能性を確認し、台湾に技術を持ち帰った。26 年度にはアプタマーによるプローブバイオ分子固定の実験的成功を受けて、シリコンナノワイヤトランジスタの安定的電気特性測定手法を学ぶために、日本側より修士学生北川担を 2 か月派遣し、トランジスタの取り扱いについて技術を持ち帰った。

以上の様に、2 ヶ月程度の学生の交換留学、研究者の短期出張による基礎的知見の共有化、

さらにはTV会議による進捗の確認などにより、台湾側、日本側の参加研究者のトランジスタ型バイオセンシングの知見が蓄積された。またこれらの交流を通じて、この分野で活躍が期待できる学生の育成もできた。

現在、楊裕雄教授と山下は自主的にシリコンナノワイヤトランジスタのアプタマーによるプローブ配置研究を継続しており、より発展できるものと考えている。

5. 3 人的交流成果の補足

- 「当該事業を端緒とした相手側との研究交流の増加/持続的発展の可能性（終了後の交流計画を含む）」の観点から

・現在、楊裕雄教授と山下は自主的にシリコンナノワイヤトランジスタのアプタマーによるプローブ配置研究を継続しており、アプタマー付フェリチンにプローブ DNA を固定しナノワイヤチャネルに配置する手法で、測定条件の最適化を行う予定である。

・高感度シリコンナノトランジスタとアプタマーの組み合わせは多種多様であるが、メディカル系に今後は発展させるべきと考えている。台湾交通大学でも博愛キャンパスに Interdisciplinary Biomedical Engineering Building の建設を予定している様に、メディカル系に今後力を入れていくため、持続発展することが可能である。

7. 本研究交流による主な論文発表・主要学会での発表・特許出願

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年、DOI ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等	特記事項
論文	H. Tanaka, P. Fiorini, S. Peeters, B. Majeed, T. Sterken, M. Op de Beeck, M. Hayashi, H. Yaku, and I. Yamashita, "Sub-micro-liter Electrochemical Single-Nucleotide-Polymorphism Detector for Lab-on-a-Chip System", Jpn. J. Appl. Phys. 51,(2012) 04DL02	DNA 前処理
論文	R. Tsukamoto, M. Godonoga, R. Matsuyama, M. Igarashi, J. G. Hedde, S. Samukawa, and I. Yamashita, "Effect of PEGylation on Controllably Spaced Adsorption of Ferritin Molecules", Langmuir, 29(41), 12737-12743, (2013),	吸着 制御
論文	K. Uto, K. Yamamoto, K. Iwahori, T. Aoyagi, I. Yamashita, "Solid-phase PEGylation of an immobilized protein cage on polyelectrolyte multilayer", Colloids and Surfaces B-Biointerfaces, 113, 338-345 (2014)	吸着 制御
国際 会議 発表	I. Yamashita 1 , M. Feng 1 , C. Lin, N. Okamoto, T. Yoshida, K. Iwahori , M. Lu and Y. Yang ,” Optimizing the Electric Properties of Silicon Nanowire Field-Effect Transistors Through Organic Modification”, JSAP-MRS Joint Symposia, Kyoto , 2013	デバ イス 測定
国際 会議 発表	N. Okamoto, T. Yoshida, K. Iwahori, Y. Yang and I. Yamashita, “Bio panning of silicon oxide specific peptides for Si nanowire transistor”, JSAP-MRS Joint Symposia, Kyoto , 2013	アプ タマ ー作 製