

自己評価報告書

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20106013

研究課題名（和文） 半導体/生体分子ナノ界面の構築と遺伝子トランジスタへの応用

研究課題名（英文） Fabrication of nano-interface at semiconductor/biomolecules and its application to biotransistors

研究代表者

宮原 裕二 (MIYAHARA YUJI)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・教授

研究者番号：20360399

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学・ナノ材料・ナノバイオサイエンス

キーワード：バイオトランジスタ、刺激応答性ゲル、動的界面、信号変換

1. 研究計画の概要

本研究では、半導体技術により製作した電界効果デバイスを用い、検出部となるゲート絶縁膜表面にオリゴヌクレオチドプローブを固定化して、その分子認識反応に伴う物理化学的パラメータの変化を検出する方式の遺伝子解析デバイスを提案している。本デバイスでは、蛍光分子のような標識を必要とせず、分子認識反応を電気シグナルとして検出でき、さらには、半導体微細加工プロセスにより検出部を一つのチップに高密度に集積化可能であることから、高スループットの遺伝子解析用デバイスとなることが期待される。従来の遺伝子トランジスタは DNA の電荷を直接検出していたため、ゲート絶縁膜/溶液界面の電気二重層がその応答に多大な影響を及ぼしていた。電気二重層幅（Debye 長）の制限のため、短塩基長 DNA の検出に限られていた。本提案では、ゲート絶縁膜表面にソフト界面を構築し、Debye 長に依存しない長鎖 DNA の検出も可能な遺伝子トランジスタを創製する。

2. 研究の進捗状況

上述の検出距離制限を克服した検出を可能とするため、「信号伝達素子」としての動的ナノ界面の創出に取り組んでいる。具体的には、「スマートゲル」と呼ばれる刺激応答性高分子ゲルを FET ゲート上へ製膜して信号変換層とする。そのため、糖 ポロン酸、糖鎖 ポロン酸、レクチン 糖や抗原抗体反応といった生体分子間相互作用を駆動力として体積を変化する高分子ゲルの設計や合成および信号伝達素子としての物性評価を行っている。

(1) グルコース応答電界効果トランジスタ

の開発

高分子の体積相変化を誘起する N-isopropylacrylamide、およびグルコースなどの糖に親和性の高いフェニルボロン酸を含む高分子ゲルをゲート表面に形成することで、完全合成系からなり中性分子であるグルコースに応答する FET を開発した。さらに、高分子ゲル/ゲート界面において科学刺激を電気刺激へと高効率に変換する動作機序を、実験、理論の両面から明らかにした。

(2) ケモメカニカル検出システムの実証 FET ゲート上にカルシウム応答性ゲル薄膜を導入し、カルシウムに応答してゲルが体積変化する際の各要素反応（カルシウムイオンの拡散、ゲル内への水の流入）の動力学を、それぞれ独立に、FET 単独によって可視化できることを明らかとした。さらには、ゲート上に導入するゲルの幾何学構造を制御することで、高分子ゲルの応答力学に基づき、得られる電気信号のパターンを様々にデザインできることを明らかとした。

(3) 動作原理の拡張

上記動作原理の拡張性および適用範囲を明らかにするため、本年度は、対象をさらに糖鎖、蛋白質、DNA などの大きな分子に広げた。これら検出対象に応じた高分子ゲルの設計を行い、その分子認識能やそれに伴う物性変化の評価を行っている。

2. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している

(理由)

Debye 長に由来する検出距離制限を克服した検出を可能とするため、「信号伝達素子」としての動的ナノ界面の創出に取り組んできた。その結果、当初の申請では検出対象と

して DNA のみを考えていたが、動的界面による誘電率変化の検出原理が、中性分子も含むより多様な生体分子にも拡張可能であることを見出した。この知見に対して、DNA のみではなく、糖鎖や蛋白質も視野に入れて研究を推進すべく、現在、これらも検出対象として研究を進めている。

4. 今後の研究の推進方策

ゲル表面の分子認識から電気信号までの信号変換のメカニズム、応答に及ぼすゲルの構造因子の明確化、より大きな分子を用いた動作の検証などが現状の課題である。今後は、糖鎖、蛋白質、DNA などの大きな分子を用いて上記動作原理の拡張性、適用範囲を明らかにする。また、高分子ゲルにマイクロからナノサイズの口径の穴（ポア）を規則的に形成する技術を開発し、ターゲット分子の拡散時間を短くして、動的界面のダイナミクス解析により信号生成・変換過程を明らかにする。動的界面を用いた電界効果トランジスタの検証実験では、本領域 A02「ソフト界面分子計測」の九州大学三浦教授と共同研究を進めている。三浦教授の研究室では糖鎖を高分子ネットワークに結合させて、コンカナバリン A という蛋白質を捕捉する材料を開発している。この材料で高分子ゲルを作製し、電界効果トランジスタのゲート表面に形成し、コンカナバリン A と糖鎖の結合をゲルの収縮・膨張による誘電率変化として検出することを検討している。また、公募研究から本領域に採択された産業技術総合研究所の青木寛博士とアプタマーを用いた生体分子センシングで共同研究を行っている。DNA アプタマーを電界効果トランジスタのゲート表面に固定化し、蛋白質などの生体分子の検出を検討している。アプタマーは比較的分子量が小さく、固/液界面におけるデバイ長の問題を回避して蛋白質のような大きな分子を検出できる可能性があるため、これを実証する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

前田康弘、松元亮、三浦佳子、宮原裕二、レクチン認識ソフト界面の創製とバイオトランジスタへの応用、電気学会センサ・マイクロマシン部門総合研究会、平成 22 年 6 月 18 日、東京大学(東京都)

前田康弘、松元亮、宮原裕二、半導体/生体分子ナノ界面の構築とバイオトランジスタへの応用、新学術領域研究「ソフトインタ

ーフェースの分子科学」第 4 回公開シンポジウム/第 5 回領域会議、平成 22 年 7 月 1 日、国立循環器病研究センター(大阪府)

前田康弘、松元亮、三浦佳子、宮原裕二 Hydrogel-based Field Effect Transistor for Lectin Detection、Third International NanoBio Conference 2010、平成 22 年 8 月 24 日、ETH Zurich (Zurich, Switzerland)

前田康弘、Hydrogel-modified field effect transistor for lectin recognition、The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、平成 22 年 12 月 18 日、Honolulu (Hawaii, U.S.A.)

松元亮、宮原裕二、Bio-recognizing surface designs for bio-transistors、The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、平成 22 年 12 月 16 日、Honolulu (Hawaii, U.S.A.)

松元亮、宮原裕二、Glucose-responsive polymer gel as element for robust and self-regulated insulin delivery system、The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies、平成 22 年 12 月 18 日、Honolulu (Hawaii, U.S.A.)

〔図書〕(計 2 件)

松元亮、宮原裕二、薬物放出ゲル、食品・化粧品・医療分野へのゲルの応用、シーエムシー出版、p.240-245、2010.

松元亮、宮原裕二、バイオトランジスタの開発、東京化学同人、p.54-58、2010.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 1 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕