

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750079

研究課題名(和文) 核酸アプタマーを用いた超高感度電位計測バイオセンサーによる腫瘍マーカー検出

研究課題名(英文) Detecting tumor biomarker using aptamer-based highly-sensitive potentiometric biosensor

研究代表者

合田 達郎 (Goda, Tatsuro)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教

研究者番号：20588347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：半導体デバイスである電界効果トランジスタと核酸アプタマーを融合した非標識かつ高感度な電位計測バイオセンサーを用いて、腫瘍マーカーを検出する研究をおこなった。癌にまつわる腫瘍マーカータンパク質(VEGF)の検出を簡易・迅速かつ低コストに達成する基盤技術を提供することで、従来の免疫アッセイに代わる超高感度タンパク質センシング、プロテオミクス解析、翻訳後修飾解析のための新たなプラットフォームを提示した。本研究で得られる基盤技術は、我が国の死因第1位である癌の診断への展開が見込まれ、医療システムのイノベーションにつなげていくことが可能である。

研究成果の概要(英文)：A highly sensitive detection of serum protein as a biomarker for cancer and/or tumor was conducted by using aptamer-based field-effect transistor (FET) biosensor without the need for labeling. The aptamer immobilized on the semiconductor-based biosensor specifically captured target protein within the electrical double layer which is spontaneously formed at the electrolyte/sensor interface. The FET sensor successfully detected the innate net-charge of the captured protein by the field effect. The technology allows a fast and low-cost detection of the biomarkers in a massively parallel format, providing a new platform for electrical sensing of proteins, proteomics, and post-translational modifications as an alternative way to conventional immuno-assays coupled with optical readout. The fundamental knowledge obtained by the project can be applied for clinical diagnosis for cancers, leading an innovation for current medical system.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・分析化学

キーワード：アプタマー バイオマーカー タンパク質 電界効果トランジスタ バイオセンサー 電位計測 自己組織化単分子膜

1. 研究開始当初の背景

(1) 腫瘍マーカーの高感度簡易検出のニーズ: 腫瘍マーカーは、癌の進行とともに、血清や尿中に遊離してくるタンパク質・生理活性物質・抗原などの生体因子である。腫瘍マーカーの検出は、がんの早期発見のためのスクリーニングテスト、あるいは予後診断として有用な方法である。しかし、現状では、擬陽性・擬陰性が多く、まだ理想的な検査とはいえず、より高感度、高精度な診断を可能にするセンシングデバイスが求められている。また、現状の抗体を主とした免疫染色およびイムノアッセイによる解析は、煩雑で多段階のプロセスを要する古典的な生物学的手法に依拠しており、高品質、経済的な未来型医療をより身近な場所で提供できるとは言い難い。

(2) 電界効果トランジスタ (FET) をベースとした高感度電位計測バイオセンサー: これまで申請者は、FET(Field Effect Transistor)の原理を用いたラベルフリーで高感度な電気化学計測技術を、DNA 解析、薬剤スクリーニング、癌細胞検出に応用展開してきた。本提案では、FET による検出原理を拡張し、迅速、高精度、並列的に腫瘍マーカーを定量する低コスト集積化センシングデバイスを創製する。FET を基盤とした電位計測では、薄いゲート絶縁膜上に、あるいはエクステンドゲート表面に捕捉された標的分子の荷電または誘電率変化を固-液界面電位変化として直接検出するものであり、非標識で、レーザー励起光や光学検出系が不要であるため、小型化に有利である。また、半導体微細加工技術によるゲート電極の高密度化・並列化が容易であり、装置のハイスループット化において求められる主要な要件を満たしたユニークなセンサとして注目を浴びている。

(3) デバイ長にまつわる検出限界: FET を用いた固-液界面電位計測では、標的分子の持つ荷電を界面電位変化としてそのまま読み取るため、緩衝溶液中の対イオンによる静電遮蔽効果が問題となるので、分子認識イベントを電気二重層内でおこなう必要がある。しかし、その特性長をあらわすデバイ長はリン酸緩衝液(pH=7.4)濃度を100倍希釈(1.5 mM)してもせいぜい10 nm程度までしか拡張できず、従来の抗体を分子認識素子として用いると、抗体の大きさ(30 nm)ゆえに標的分子はデバイ長の外に存在するため検出できなかった。近年では、Fabフラグメントをリガンドに用いた例が報告されているが、固相で用いる際の変性や、配向性の問題など克服すべき課題は多い。

(4) 核酸アプタマーを分子認識素子として利用する特色・メリット: アプタマーとは、標的分子と特異的に結合する核酸やペプチドの総称である。核酸アプタマーに関しては、SELEX (Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) 法により、近年、抗体に匹敵する解離定数(K_d)を示す特異性の高

いものがいくつも同定されている。そこで、本研究ではオリゴDNAアプタマーを新たな分子認識素子として用いる。その利点は、まず、抗体と比較して分子サイズが小さいため、標的分子をデバイ長の範囲内で捕捉できることである。したがって、対イオンによる遮蔽効果の影響を受けず、高感度電位計測がおこなえることが期待される。次に、アプタマーの性能は、基本的にその配列によってのみ決定されるので、均一であり、抗体にみられるような品質のばらつきがない。また、分解、変性に対しても一定の耐性があり、長期にわたる安定性も有する。さらに、分子生物学的手法による増幅が容易に行えるうえ、異なるアプタマー配列を1本のDNAに直列する、ヘアピンなど特異な高次構造をとるように分子設計することで、リガンド分子にスイッチング機能や温度応答性を付与することも考えられ、アプタマーのナノ構造変化を電気化学変化としてとらえる新たな応用展開につなげていくことが可能である。

(5) 核酸アプタマーを電位計測用ラベル剤として用いる新たな応用展開: 近年、標的となる分子の異なるエピトープにそれぞれ結合するアプタマーが報告されている。申請者はこの点に着目し、DNAアプタマーによるサンドイッチアッセイをおこなうことを計画している。これは、DNAアプタマーの持つリガンド機能と、リン酸エステルに存在する豊富な負電荷の両方を利用して、電位計測におけるシグナル増幅効果をねらうものである。この新たなアッセイにより、一般的に分子量に比べて電荷量の小さい、本研究における標的分子であるタンパク質の高感度検出や、電気的中性な分子の検出までも可能にすると考えられる。また、二次アプタマーそのものを標識として用いるため、通常、蛍光分子の固定化にともなう活性の低下といった問題は皆無である。

2. 研究の目的

これまで申請者はFETを基盤としたリアルタイム電位計測を用いて、種々の官能基表面におけるタンパク質の非特異的吸着の定量化に成功している。また、予備実験ではモデル物質としてLysozymeとAnti-Lysozymeアプタマーの組み合わせにおいて、高感度検出(数nM)を達成している。本研究では、腫瘍マーカーとしてVEGF(Vascular Endothelial Growth Factor, Mw=39029Da, pI=6.1)を標的分子に掲げ、Anti-VEGFアプタマーを用いたリアルタイム電位計測をおこなうことが主目的となる。血液中のVEGF濃度は腫瘍増殖の指標となり、また、眼球中のVEGF濃度はAMD(Age-related Macular Degeneration)のAvastinTMによる治療に対する予後診断として有用である。まず、アプタマーの固定化方法、スパーサー分子の長さ、固定化密度、非特異的吸着抑制分子の共固定といった要素の最適化をおこなう必要がある。これらの最

適条件を整えつつ、モデルサンプルあるいはリアルサンプルをもちいて電位計測をおこない、結合定数、ダイナミックレンジ、検出限界を明らかにし、測定が十分な感度、精度を有しているか検討する。感度が十分達成された場合には、アレイ化した電極基板を用いて測定精度の向上、あるいは関連する別の腫瘍マーカーとの並列解析をおこなう。DNA アプタマーを抗体に代わる新たな分子認識素子として利用することで、(I) 電位計測におけるデバイ長にまつわる検出限界を回避するのみならず、(II) DNA アプタマーの分子設計の自由度の高さを生かして、リガンド機能に加えて刺激応答機能を付与するといった高機能化に向けた試みは新しく、独創的である。したがって、FET デバイスとアプタマーの融合により、電位計測における新たな学術分野を提供するのみならず、従来のイムノアッセイに代わる迅速、高精度、低コストな腫瘍マーカーの検出を通して患者の QOL 向上に貢献できる。

3. 研究の方法

まず、核酸アプタマーの設計および電極表面への核酸アプタマープローブの固定化方法、固定化密度、スペーサー分子の長さを検討する。プローブ分子となるアプタマーの固定に関しては、固-液界面でのデバイ長の制約を十分に考慮する必要がある、より電極近傍にアプタマーを固定化することが望ましい。DNA アプタマーの 5'あるいは 3'末端は、それぞれチオール基 ($-(\text{CH}_2)_6\text{SH}$)、カルボキシル基 ($-(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$)、アミノ基 ($-(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$) を導入できるため、金電極と Au-S 結合を介して直接結合するか、または自己組織化単分子膜 (Self-Assembled Monolayer: SAM) 末端に活性エステル基の NHS (N-hydroxysuccinimide) を導入して、アミド結合により固定化する方法が有力である。プローブの固定化密度は、標的物質がかさ高いタンパク質であり、立体斥力がはたらくことを考慮すると、 $10\text{-}100\text{ nm}^2$ 当たり 1 本程度のプローブ密度で導入させることが望ましい。これまでに申請者は、固定化条件を検討することにより、プローブ密度を任意に制御できることを見出し、また、種々の電気化学的手法によって高感度にプローブ密度および SAM 密度を同定する技術を有している。スペーサー分子の長さは、デバイ長の制約とプローブ分子のアクセシビリティとの間でトレードオフの関係にあるので最適化をおこなう必要がある。ここでは DNA アプタマーの分子設計における自由度の高さを利用し、プローブの末端に導入する Thymine のユニット数を変えることで検討をおこなう。次に、非特異的シグナル抑制のためのバイオ親和性界面の設計を検討する。高感度検出、リアルサンプル検出を達成するうえでは、また、本研究での標的物質がタンパク質であることを考慮すると、材料表面への非特異的吸着に起因するノイズ信

号を低減する必要がある。そこで、デバイ長の制約を考慮して、分子量の高い PEG (PolyEthylene Glycol) ではなく SAM 末端にタンパク質吸着抑制効果の高い OEG (Oligo-Ethylene Glycol) を導入するか、OEG-SH を SAM として導入するかのいずれかの手法を検討する。前者は、アルキル鎖にはたらく疎水性相互作用により、充填密度の高い SAM (絶縁層) が形成されるため、電位測定において安定した信号が得られる可能性がある。そして、標的物質である VEGF を用いて、電位測定装置によるリアルタイム非標識検出をおこなう。なお、金電極はエクステンデッドゲートとして FET 装置と隔離されており、測定環境温度を変化させても FET のデバイス特性に影響を及ぼさない設計となっている。必要な検出感度は数百 pg mL^{-1} であり、本研究に用いる抗 VEGF アプタマーは、抗 VEGF 抗体の 10 倍以内の K_d であることから、十分な感度が得られることが期待される。良好な感度が得られない場合は、VEGF の別のエピトープに結合する二次アプタマーを用いてサンドイッチアッセイをおこなう。この際、リガンド機能のほかに豊富な負電荷をもつ二次アプタマーは、電位計測における標識分子としての役割をになう点がユニークである。また、二次アプタマーはそれ自身が標識であるため、蛍光分子等を修飾導入する必要がなく、分子修飾にとまらうリガンド機能の低下は起こらない。

4. 研究成果

実施計画に基づき、まず、核酸アプタマーの分子設計および電極表面への核酸アプタマープローブの固定化方法・固定化密度を検討した。また、非特異的シグナル抑制のための固液界面設計を検討した。具体的には、プローブ分子となるアプタマーの固定に関して、固-液界面でのデバイ長の制約を十分に考慮し、より電極近傍にアプタマーを固定化するために、DNA アプタマーの 5'末端にチオール基 ($-(\text{CH}_2)_6\text{SH}$) を導入し、金電極と Au-S 結合を介して直接結合する方式を採用した。プローブの固定化密度は $10\text{-}100\text{ nm}^2$ 当たり 1 本程度のプローブ密度で制御した。非特異的シグナル抑制のためのバイオ親和性界面の設計を検討した。高感度検出、リアルサンプル検出を達成するうえでは、また、本研究での標的物質がタンパク質であることを考慮すると、材料表面への非特異的吸着に起因するノイズ信号を低減する必要がある。そこで、デバイ長の制約を考慮して、SAM 末端にタンパク質吸着抑制効果の高いスルホベタイン基を導入する方法を採用した。標的物質である VEGF を用いて、電位測定装置によるリアルタイム非標識測定にあたり、アプタマーの高次構造体形成に注意しつつ、VEGF の高感度な検出を実現する条件を見出した。

次に、マイクロアレイ電極に固定化した核酸アプタマーによるタンパク高感度電位計

測バイオセンシングに取り組み、トロンピン、リゾチーム、CRP の三種類のモデルタンパク質の検出に成功した。これは、抗体に比べてサイズの小さい核酸アプタマーを分子リガンドとして用いて、電極近傍に形成されるデバイ長の範囲内でタンパク質を特異的に捕らえることによりタンパク質の電荷を直接検出するという概念を証明した最初の例であり、他のタンパク質においてもこの系が適用できることを示している。また、これらのタンパク質は 10% 血清存在下という夾雑物が混入している実サンプルに近い条件でも特異的なシグナルを得ることができた。次に、ヒト血清から抽出した VEGF の定量測定をおこない、センシングの感度・特異性を検討した。電位測定による VEGF のラベルフリー検出には成功したものの、検出限界は数 nM と、患者の血液サンプルを用いるにあたっては感度が不十分であり、検出限界をあと 1-2 桁高める必要があることが判明した。そこで、タンパク質は外部 pH 環境に応じて分子表面の net 静電荷量を変化させることができることに着目し、測定溶液の pH やイオン組成の最適化をおこない、シグナルの高感度化を試みたところ、電位信号の増幅に成功し、検出限界の改善に成功した。今後、3 . に示した方法によって更なるシグナルの高感度化をおこなう。

5 . 主な発表論文等

(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 7 件)

1. Tatsuro Goda, Miyuki Tabata, Mai Sanjoh, Mai Uchimura, Yasuhiko Iwasaki, Yuji Miyahara, Thiolated 2-Methacryloyloxyethyl Phosphorylcholine for an Antifouling Biosensor Platform, *Chemical Communications*, 49 (2013) 8683-8685, DOI: 10.1039/C3CC44357D 査読有
2. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Label-free and Reagent-less Protein Biosensing using Aptamer-modified Extended-gate Field-effect Transistors, *Biosensors and Bioelectronics*, 45 (2013) 89-94. DOI: 10.1016/j.bios.2013.01.053 査読有
3. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Interpretation of Protein Adsorption through its Intrinsic Electric Charges: A Comparative Study using a Field-effect Transistor, Surface Plasmon Resonance, and Quartz Crystal Microbalance, *Langmuir*, 28 (2012) 14730-14738. DOI: 10.1021/la302977s 査読有
4. Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Yuji Miyahara, Simultaneous Monitoring of Protein Adsorption Kinetics using a Quartz Crystal Microbalance and Field-Effect Transistor Integrated Device, *Analytical Chemistry*, 84 (2012) 7308-7314, DOI: 10.1021/ac3015092 査読有
5. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, DNA Biosensing using Field Effect Transistors, *Current Physical*

Chemistry, 1 (2011) 276-291, DOI:

10.2174/1877947611101040276 査読有

6. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, A Hairpin DNA Aptamer Coupled with Groove Binders as a Smart Switch for a Field-Effect Transistor Biosensor, *Biosensors and Bioelectronics*, 32 (2011) 244-249. DOI:

10.1016/j.bios.2011.12.022 査読有

7. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara,

Thermo-responsive molecular switches for ATP using hairpin DNA aptamers, *Biosensors and Bioelectronics*, 26 (2011) 3949-3952. DOI:

10.1016/j.bios.2011.02.041 査読有

[学会発表](計 25 件)

1. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Miyuki Tabata, Mai Sanjoh, Detection of Biomolecular Recognition Using Bio-Transistor, PITTCON 2014 (招待講演), 2014 年 3 月 2-5 日, シカゴ, イリノイ州, アメリカ
2. Miyuki Tabata, Bo Yao, Tatsuro Goda, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, Chronocoulometric Detection of Nucleic Acid with Solid-Phase Rolling Circle Amplification Using Thin-Film Au Electrodes, PITTCON 2014, 2014 年 3 月 2-5 日, シカゴ, イリノイ州, アメリカ
3. 合田達郎, 宮原裕二, ナノ界面における生体分子ダイナミクスの電気的検出, 第 23 回日本 MRS 年次大会, 2013 年 12 月 9-11 日, 横浜市開港記念会館, 神奈川
4. 宮原裕二, 松元亮, 合田達郎, 前田康弘, 田畑美幸, 三條舞, 次世代バイオエレクトロニクスへの展開を目指した固液界面ナノ設計, 2013 年真空・表面学術合同講演会: 第 33 回表面科学学術講演会・第 54 回真空に関する連合講演会, 2013 年 11 月 27-28 日, つくば国際会議場, つくば, 茨城
5. 合田達郎, 宮原裕二, アプタマー機能化ナノ界面を用いたバイオトランジスタ, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月 25-26 日, タワーホール船堀, 東京
6. 合田達郎, 田畑美幸, 三條舞, 内村まい, 岩崎泰彦, 宮原裕二, チオール化リン脂質を用いた耐汚れ性ナノ界面を有するバイオセンサー, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月 25-26 日, タワーホール船堀, 東京
7. 合田達郎, 宮原裕二, 吸着タンパク質の電荷と質量に基づく分子様態の評価, 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会, 2013 年 11 月 25-26 日, タワーホール船堀, 東京
8. 田畑美幸, 野上こずえ, 合田達郎, 松元亮, 片岡知歩, 津谷大樹, 岩井秀夫, 宮原裕二, 自己組織化有機単分子膜 / AgCl 混合表面の構築と電気化学特性, 電気学会第 30 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 2013 年 11 月 6-7 日, 仙台国際センター, 宮城

9. Miyuki Tabata, Kozue Nogami, Tatsuro Goda, Chiho Kataoka-Hamai, Daijyu Tsuya, Hideo Iwai, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, Fabrication and Electrochemical Properties of the Self-assembled Monolayer/AgCl Mixed Surface. Bio4Apps2013, 2013年10月30-31日, Tokyo

10. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Miyuki Tabata, Mai Sanjoh, Detection of Biomolecular Recognition Using Biotransistor, 2013 Tsukuba Nanotechnology Symposium (招待講演), 2013年7月27日 AIST, Tsukuba

11. 荒井貴裕, 鶴井祐輔, 前田康弘, 合田達郎, 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, ソフトインターフェースの分子科学第10回公開シンポジウム, 2013年7月11-12日, 東京大学, 東京

12. 田畑美幸, 増野こずえ, 合田達郎, 松元亮, 前田康弘, 片岡知歩, 井上裕美, 岩井秀夫, 宮原裕二, がんマーカーを検出する簡易デバイスの創製, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム, 2012年11月26-27日, 仙台国際センター, 仙台

13. Tatsuro Goda, Akira Matsumoto, Yuji Miyahara, Exploring protein adsorption based on its innate charges, The 7th Sweden & Japan BioNano Workshop (招待講演), 2012年10月15-18日, Stockholm, Sweden

14. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Electrical Detection of Biomolecular Recognition based on micro-electrode array, The 7th Sweden & Japan BioNano Workshop (招待講演), 2012年10月15-18日, Stockholm, Sweden

15. 松元亮, 合田達郎, 三條舞, 宮原裕二, バイオトランジスタによる生体分子認識の検出, CREST・さきがけ「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」3領域合同会議 (招待講演) 2012年10月5日, 東京

16. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Miyuki Tabata, Mai Sanjoh, Detection of Biomolecular Recognition Using Biotransistors, CBC Seminar at Nanyang Technological University (招待講演), 2012年9月25日, Nanyang Technological University, Singapore

17. 松元亮, 合田達郎, 前田康弘, 宮原裕二, 「バイオトランジスタ」のための界面設計戦略, ソフトインターフェースの分子科学ワークショップ「ソフト界面と計測・センシング」(招待講演), 2012年8月8-9日, 東京医科歯科大学, 東京

18. 合田達郎, 高感度イオンセンサーによるナノ細胞毒性とナノメディシンの評価, 新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」第3回全体会議/公開シンポジウム, 東京大学, 東京, 2012年7月9-10日

19. Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro

Goda, Yasuhiro Maeda, Detection of Biomolecular Recognition Using Bio-Transistors, International Joint Symposium between TMDU IBB and KNU IBRD (招待講演), 2012年6月29日, Kyungpook National University, Busan, Korea

20. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Interpretation of Protein Adsorption through its Intrinsic Electric Charges using FET and QCM Biosensors, 9th World Biomaterials Congress, 2012年6月1-5日, Chengdu, China

21. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, A Hairpin Aptamer Coupled with Groove Binders as a Smart Switch for FET Biosensing, Biosensors 2012, 2012年5月15-18日, Cancun, Mexico

22. 宮原裕二, 松元亮, 合田達郎, 前田康弘, 機能性材料・界面を利用したナノバイオ技術の創製, Biotech 2012 アカデミックフォーラム, 2012年4月25-27日, 東京ビックサイト, 東京

23. 合田達郎, 宮原裕二, 電界効果トランジスタによる吸着タンパク質の非ラベル化リアルタイム定量・定性評価, 第33回日本バイオマテリアル学会大会, 2011年11月21-22日, 京都テルサ, 京都

24. 合田達郎, 宮原裕二, ヘアピン型 DNA アプタマーのナノ構造変化を利用した ATP 検出, 第60回高分子討論会, 2011年9月28-30日, 岡山大学, 岡山

25. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Label-Free and Thermo-Responsive Detection of ATP by Nanoconformational Switching of Hairpin Aptamers, 62nd Annual Meeting of the International Society of Electrochemistry, 2011年9月11-16日, Toki Messe, Niigata.

〔図書〕(計5件)

1. 合田達郎, 宮原裕二, バイオトランジスタ, in 三林浩二 編, スマート・ヒューマンセンシング~健康ビッグデータ時代のためのセンサ・情報・エネルギー技術~, シーエムシー出版 (2014) 265 ページ

2. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Aptamer Nanostructures as Signaling Molecular Switches in Electrochemical Biosensing, in N. K. Navaani, S. Sinha, J. N. Govil Eds, Nanotechnology, Volume 10 Nanosensing (2013) 400 pages

3. 合田達郎, 宮原裕二, 4.7 バイオ FET センサ, in 秋吉一成, 石原一彦, 山岡哲二 編, 先端バイオマテリアルハンドブック, エヌティーエス出版 (2012) 656 ページ

4. Tatsuro Goda, Yuji Miyahara, Chapter 12 Sensing of Biomolecular Charges at Designer Nanointerfaces, in Katsuhiko Ariga Ed, Manipulation of Nanoscale Materials: An Introduction to Nanoarchitectonics, The Royal Society of Chemistry (2012) 473 pages

5. 合田達郎, 宮原裕二, ナノバイオ FET, in 民谷栄一 編, ナノ融合による先進バイオデバイス, シーエムシー出版(2011) 267 ページ

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：Electrode chip for detecting biological molecule, and method for detecting biological molecule

発明者：Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Chiho Kataoka

権利者：Yuji Miyahara, Akira Matsumoto, Tatsuro Goda, Yasuhiro Maeda, Chiho Kataoka

種類：国際特許

番号：WO2012144631

出願年月日：2012 年 4 月 20 日

国内外の別： 国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/bsr/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

合田 達郎（Tatsuro Goda）

研究者番号：20588347