

平成 22 年 6 月 4 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19360162
 研究課題名（和文） Si 集積センサ構造上リポソームインタクト固定による
 バイオセンサデバイス技術の検討
 研究課題名（英文） Studies on biosensor device technology based on immobilization
 of intact liposome on Si-integrated sensor structure
 研究代表者
 野田 実 (NODA MINORU)
 京都工芸繊維大学・工学科学研究科・教授
 研究者番号：20294168

研究成果の概要（和文）：

生体細胞膜と同様の膜流動性を有する人工細胞膜リポソームをそのまま原型を保持して（インタクトに）Si 集積センサデバイスに固定化するバイオセンサデバイス技術を検討した。その結果、リポソームを Si 集積センサデバイス上にインタクト固定化形状を約 1 日維持できる固定化プロセスを構成できた。この技術を基にしてポロメータ熱化学センサ、漏れ電流センサ、カンチレバー歪みセンサを設計・作製し、評価した結果、具体的対象タンパク質の有効な検出を可能とすることができた。

研究成果の概要（英文）：

We have studied a series of biosensor device technologies based on immobilization of intact liposome on Si-integrated sensor structure. As a result, the immobilized liposome keeps its intact behavior more than 24hrs, meaning practically long time range for usual sensing. Based on the result, three type of liposome biosensor of microbolometer biothermochemical sensor, leakage current sensor and cantilever strain sensor are designed, fabricated and evaluated for detection of target proteins. Finally these sensors are confirmed to show their effective sensing performance.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2008年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：電子デバイス工学

科研費の分科・細目：電気電子工学 ・ 電子デバイス・電子機器

キーワード：(1) バイオセンサ (2) マイクロナノデバイス (3) 脂質
 (4) バイオ関連機器 (5) バイオテクノロジー

1. 研究開始当初の背景

知能性バイオナノ材料として期待されているリポソームは球形の閉鎖系小胞構造であり、本来のバイオ特性を発現するにはその

形状を維持する‘intact’（原型を保つような）固定化が必要である。これは二次元配列の脂質二分子膜自体の固定化よりもさらに難しい。抗原抗体法、共有結合法等の三次元

構造でのリポソーム固定は実現されており、平滑な二次元平面上でも Self-Assembled-Monolayer や Si(Ti)O₂ 上等での固定化が実証されたが (T.H.Ha : Langmuir **17**, pp.1999 (2001))、固体センサ応用に使えるレベルには現在十分には至っていない。固定化されたリポソームは従来の溶液中の状態とは異なり、固定化による力学的ストレスやデバイス固定面との化学的相互作用・反応を受けて、各種劣化、分子構造崩壊等が生じる。つまり固定化されたバイオ分子は溶液中でのバイオ分子が呈する物性と異なる物性を示すことが示唆される。また デバイス応用の観点からは固定化されたバイオ分子(リポソーム)構造の経時的安定化が必須であり、同分子構造を相当時間維持できる固体材料、同表面、同表面上バイオ材料形成条件を探索、検討しなければならない。そして、そもそもシリコン集積回路プロセスに適合しうる固定化材料という観点で、上記固定化方法は検討されておらず、研究開始当時は集積回路上でリポソーム本来の特性発現は困難であった。

2. 研究の目的

本申請研究では、バイオセンサ用知能性バイオ材料・分子としてその発展が非常に期待できるリポソームを、シリコン集積回路上に intact に固定化できる固定化材料、固定化プロセスを検討、考案し、リポソーム特性の経時的安定性、信頼性を向上できる同作製プロセスについての知見を得ることが第一の目的であり、さらにこの固定化リポソームを用いた有効なバイオセンサ (例えば構造異常化蛋白質センサなど) の実現手法の提案、試作検討を行うことが第二の目的である。

以上によりバイオ材料として多くの応用が期待されるリポソームのバイオセンサ化に対して、固体デバイスの観点から非常に基礎的な知見となる、リポソームのデバイス電極等構成材料上固定化状態、そのインタクトな固定化と固定化されたリポソーム構造の保持安定化に必要な条件の解明を進めることにした。そして 固定化されたリポソームを Si デバイス構成要素とした用いたバイオセンサを提案、作製することにした。

3. 研究の方法

(1) リポソームのSi集積回路デバイス構造へのインタクトな固定化

閉鎖小胞構造を保持した状態で固定化された intact リポソームは、水溶液中に懸濁、分散されたリポソームと同等の特性・機能を保持できると期待できる。すなわち、十分な膜流動性を有し、内水相/膜/外水相の界面および水溶性物質を保持可能な内水相を固体表面上に保持できるため、従来の脂質膜自体の固定化よりも固定化細胞膜モデルとし

て望ましいと考えられる。基板表面の親水性が十分大きくなればリポソームは崩壊せず、そのままの状態では吸着することが報告されている。Si(Ti)O₂や酸化金の表面では脂質二分子膜形成に相当する量以上の脂質の吸着が確認されている。またリポソーム調製粒径に依存した質量増加が水晶振動子(QCM)法で分かっている。つまりこれらは双方ともインタクトな固定化状態を示唆しており、基板表面の親水性が極力大きい材料、あるいは親水性を増加させる表面プロセスを導入することが有効であると言える。

以上により、リポソーム固定化基板側からのアプローチとして、Si プロセスに適用できる無機材料での親水性が高い材料系の確認と表面親水化処理を進めた。この中で特に、①インタクトに固定化したリポソーム分子状態の評価方法の検討、②表面後処理プロセスによる親水性の向上の検討、を進めた。(2)インタクトに固定化したリポソームを用いた熱量計測バイオセンサ (マイクロカロリーメータ)

上記のリポソームのインタクト固定化ができること、リポソームと生体関連バイオ分子との相互作用による各種バイオセンサの提案が可能になる。このステージでは、本申請者が従来から検討を行ってきた 微小温度変化検知センサのデバイス手法 (ボロメータによる温度センサ) を、リポソームの上記生化学反応相互作用に伴う相転移状態の変化を検知して、同相互作用の発生、発生量を検知できる熱化学センサの構成方法に展開する。インタクト固定化のため、最初は表面間力の小さな、電気的に中性なリポソームを調製する。例えば中性リン脂質 DPPC からなるリポソームの 41.4°C における相転移に伴う吸熱反応では、モルエンタルピーが 36.4kJ/mol なので、DPPC リポソーム 100 μl(1mmol/l)のサンプルが吸熱する熱量は、3.64mJ となり (Hinz and Sturtevant (J.Biol.Chem., **247**, pp.6071(1972))), これを申請者が検討する Pt 薄膜ボロメータの抵抗温度係数 0.1-1%/K の検知感度から試算すると 10-100mK 程度の温度変化となり十分検知できる。さらにこれを Si 一体化集積センサとして同センサ情報を近傍形成した Si 集積回路で信号処理できればインテリジェントなマイクロバイオシステムオンチップが構成できる。これらを検討するために、①リポソーム固定化材料電極構造を用いた抵抗ボロメータの構成検討、②抵抗ボロメータの設計、作製プロセスの検討、③抵抗ボロメータの試作・評価、④抵抗ボロメータ用 Si 信号処理用集積回路の構成検討、を順に行った。(3)インタクトに固定化したリポソームを用いた漏れ電流計測バイオセンサ (マイクロアンペアメータ)

上記(2)とデバイス構造は基本的に同じであるが、インタクトリポソームと蛋白質等生体分子との相互作用により、内水相に封入した導電性分子(例えばフェロシアン化鉄等の電解質が相当)がリポソーム外に漏洩すると漏れ電流が発生する。電解質を用いて行われたクロノアンペロメトリ法では本系より測定サイズは3,4桁程度は大きく100 μ Aオーダーの検出がなされているが、上記(2)のブリッジ回路ではpA程度の微小電流を検知できるため、本バイオ反応は十分に検出できる。この場合上記(2)で必要であった熱絶縁構造も不要になるのでセンサ構造はより簡便になる。これらを検討するために、①リポソーム固定化材料電極構造を用いた微小電流計用抵抗構造の構成検討、②微小電流計用抵抗素子の設計、作製プロセスの検討、③微小電流計用抵抗素子の試作・評価、④微小電流計用Si信号処理用集積回路の構成検討、を順に行った。

(4) インタクトにリポソームを固定化したカンチレバー型バイオセンサ

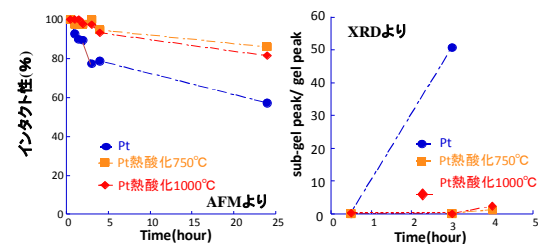
現在バイオ材料の評価技術を構成する手法としてカンチレバーからなるAFMがよく用いられているが、MEMS技術によりデバイス内に作製したカンチレバーを使えばデバイス技術として高機能センサ用構成要素として有効であり、このカンチレバー表面上に固定化リポソームがあれば、さらに種々のセンサ展開を図れると考えられる。当時本研究代表者はW, Cr,あるいは塗布性絶縁膜を最表面に有するカンチレバーを作製したが、それらを基にその基本的な検討を進めた。尚、カンチレバー作製プロセスは本研究代表者らが従来から検討を行っているロボット用触覚センサでの作製手法(SOI基板上に形成した多層薄膜構造の表面マイクロマシンング形成)を基本とする。さらにこのカンチレバー出力を上記(2)と同じく近傍に形成したSi集積回路で信号処理できればインテリジェントなマイクロバイオシステムオンチップが構成できる。これらを検討するために、①リポソーム固定化カンチレバー歪ピエゾ抵抗センサの構成検討、②カンチレバー歪ピエゾ抵抗センサの設計、作製プロセスの検討、を順に行った。

4. 研究成果

(1) リポソームのSi集積回路デバイス構造へのインタクトな固定化

Si集積センサ用電極として有用なPt電極上では10分程度でのリポソームのインタクトな固定化状態は従来確認されており、本電極表面酸化状態とインタクト固定性の関係を明らかにすること、さらにインタクト固定性を実用レベルまで十分安定化させることを目的として、表面酸化プロセスとしては、

熱酸化プロセス、プラズマ酸化プロセスを用い、それら各条件をパラメータとしてPt表面酸化性を表面接触角、XPS(X線光電子分光)、リポソーム形成後表面分子形状をAFM(原子間力顕微鏡)、形成リポソーム結晶相状態をXRD(X線回折)により検討した(ここでは基板上にDPPC(1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine)リポソーム溶液(約10 μ L)をキャスト法により固定化した)。その結果、接触角、XPSからはプラズマ酸化、熱酸化、酸化処理無しの順で表面酸化性が高いことが示唆されたが、AFMでのリポソームインタクト形状保持性の観点ではむしろ熱酸化の方が良好な保持特性を示した。750 $^{\circ}$ C、1000 $^{\circ}$ C酸化では経時劣化は存在しているものの24時間以上での十分なインタクト形状保持を確認できた(次図)。この原因としてはプラズマプロセスによるPt表面ダメージ、不純物元素等の混入の影響が示唆された。さらにXRDによる結晶相評価からは、インタクト形状時に期待される膜流動性を有する液晶相・ゲル相から、形状劣化に伴う同相の低減と固い結晶相に向かうサブゲル相の増加が推定されるが、上記プラズマ酸化に比べ、熱酸化プロセスでは経時変化に伴うサブゲル相の増加は低く抑制されていることが判明した(次図)。



インタクト性(高さ/径)、サブゲル/ゲル比経時特性

(2) インタクトに固定化したリポソームを用いた熱量計測バイオセンサ(マイクロカロリメータ)

設計、作製したPt薄膜マイクロボロメータの構造はSi基板上にSiO₂/SiN_x/SiO₂積層膜があり、その上にPt薄膜抵抗からなる構造になっている。微小な熱化学反応を検知する目的のため、Pt薄膜ボロメータとSi基板とを熱絶縁化する空隙が設けられている。Pt薄膜マイクロボロメータの抵抗温度係数は0.2~0.3%/ $^{\circ}$ Cであり従来報告値と同等で再現性は良好であった。このPtマイクロボロメータから成るブリッジ回路を構成した。ブリッジはリポソームを固定化して熱化学反応を検知する検知部抵抗ボロメータと3つの参照部抵抗ボロメータで構成されている。ブリッジ回路を構成することにより熱化学反応による微小抵抗変化を電圧変化として検知することが可能となる。Pt

薄膜ポロメータの上に DPPC リポソーム液滴をキャスト法により固定化した。使用した DPPC リポソーム水溶液の濃度は 30 mM であり、DPPC リポソームの粒径は 100 nm である。固定化した DPPC は約 65 nL と極微量であり、このような微量で熱化学特性を評価されたことは現在までに無いものと考えている。

本熱化学センサ評価にはリポソームとの相互作用による検出対象タンパク質の一例としてリゾチームを用いた。DPPC リポソーム (30 mM) とリゾチーム (100 μM) の混合溶液を調製し、Pt 薄膜ポロメータ上に固定化してバイオ熱化学反応を複数回測定し再現性のある結果を得た。その結果を DPPC リポソームとリゾチーム各々単独での温度特性と比較したところ、1) DPPC リポソーム単独では 15°C で観測された吸熱反応が混合溶液では約 3°C 高い 18°C で検出された。2) 25°C 近傍のリゾチームの相転移に伴う吸熱反応は混合溶液ではほとんど確認できなかった。3) 43~46°C において DPPC、リゾチームとも単独では検出されなかったピークが観測された。4) DPPC リポソーム単独では 35°C での吸熱反応より 42°C での吸熱反応が吸熱量が多いのに対して、混合溶液では大小が逆転している。これらは DPPC リポソームとリゾチームの相互作用に伴う新たなバイオ熱化学反応の発現を示唆すると考えられる(次図)。以上本手法により DPPC リポソームと微量のタンパク質との相互作用を簡易かつ短時間(走査時間: 約 20 分)で評価できる可能性が示された。

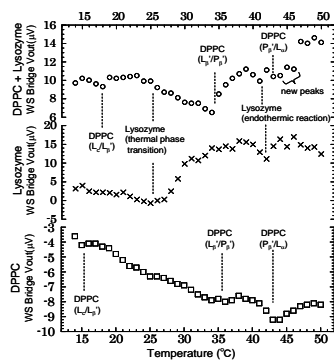


図
DPPC
+Lysozyme,
Lysozyme,
DPPC の
ブリッジ出力
の温度特性

(3) インタクトに固定化したリポソームを用いた漏れ電流計測バイオセンサ (マイクロアンメータ)

リポソームは外来分子との相互作用により膜攪乱が生じ、リポソーム内包物質の漏洩が起こる。リポソームに電解質を封入し、膜攪乱による電解質の漏出による漏れ電流を測定することで、リポソームと生体分子との相互作用を検知することができる。ここでは Si 基板を用いた MEMS プロセスによる漏れ電流センサの作製を行った。漏れ電流による相互作用の検知は既に行われている手法であるが、相互作用に伴う電解質の漏出を微量かつ簡易に測定することが現在マイクロアレイ

化の観点で非常に有効である。今回作製したセンサでは測定体積は数 μL に抑えられ、従来の電気化学的測定と比べて微量液滴による測定が可能となった。さらに、インピーダンス測定を組み合わせ、相互作用過程におけるリポソームの状態の検知の可能性も探索した。具体的には電解質である $K_4[Fe(CN)_6]$ (フェロシアン化カリウム) を内包させたリポソームをタンパク質等と相互作用させることで、リポソームの膜攪乱が発生し、リポソーム内封入物の漏出が生じる。この時漏洩した鉄イオン Fe^{2+} の酸化反応により放出された電子が正電極に到達することにより電流が流れる。この時流れる電流 (漏れ電流) はリポソームから漏出した $K_4[Fe(CN)_6]$ の量に依存するため、漏れ電流を測定することで、タンパク質とリポソームの相互作用の程度を検出することができる。測定には DC アンペロメトリー法を用いた。センサ構造作製には Si 異方性エッチングにより液滴を保持するマイクロウェルを形成し、表面を熱酸化して電気的絶縁した後 Pt 電極を形成しインタクト固定化用酸化後処理をした。大きさ 14 mm 角、マイクロウェル深さ 100 μm、開口部幅 500 μm~2mm で形成した。検出対象タンパク質には CAB(Carbonic Anhydrase from Bovine: ウシ炭酸脱水素酵素)を用いた。これを用いた理由は従来の電気化学的手法による報告でこのタンパク質が使われており、同じタンパク質を使用することで作製した漏れ電流マイクロセンサの有用性、データの再現性を比較するためである。

漏れ電流の測定では、まずマイクロピペットを用いマイクロウェル部分に電解質封入リポソーム溶液を導入し、そこにタンパク質を滴下する。この時生じる相互作用による漏れ電流を半導体パラメータアナライザ (Agilent 4156B) により測定した。漏れ電流検出波形を測定し電流ピーク値の大きさを漏れ電流値として評価した。相互作用発現による漏れ電流の発生が観測された。漏れ電流の CAB 濃度依存性を測定した。測定に使用した電解質内包リポソーム溶液の濃度は 100 μM、測定に用いたセンサの電極間距離は 500 μm、溶液の体積は 1 μL であった。CAB 濃度を 0 M、0.4 μM、1.0 μM と増加すると漏れ電流も増加し、CAB 濃度に依存してリポソームとの相互作用が増大することが分かった。

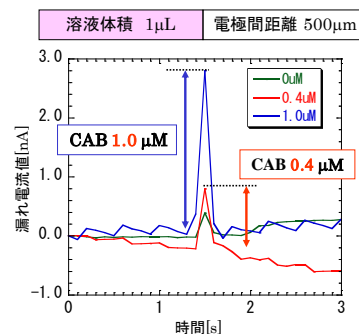


図
CAB 添加
前後での
漏れ電流
の経時特性

(4) インタクトにリポソームを固定化したカンチレバー型バイオセンサ

リポソームをカンチレバー上に固定化して、タンパク質等との相互作用によるカンチレバー上の質量や相互作用に基づく歪み変化を検知できれば、タンパク質等バイオ分子自体の検知やリポソーム・タンパク質等間相互作用の解明が進むものと考えられる。我々は質量変化あるいは表面歪み変化を歪み抵抗変化として検出し、質量変化からの歪み抵抗変化の試算と、カンチレバー表面にリポソームをインタクト固定化し、カンチレバー型歪み抵抗検出による微小歪み変化の検出を試み、リポソーム固定化カンチレバー型歪み抵抗センサの可能性を検討した。また実際に本センサを用いてリポソームとタンパク質であるアミロイドβの相互作用の測定を行った。

このカンチレバーは、SOI 基板の SiO₂ 層をエッチングし、カンチレバー構造を作製している。また歪み抵抗センサとして Si ピエゾ抵抗 p-Si を用いた。カンチレバーの大きさは長さ 300 μm、横幅 200 μm、厚みは 2.5 μm で、反りは約 10 μm である。

上記の歪み抵抗を高感度にセンシングするために、歪み抵抗周辺にも同様に p-Si 参照歪み抵抗を設け、ブリッジ回路を形成した。抵抗値の変化は、ホイートストン・ブリッジ回路の出力から電気信号として得られる。抵抗値の変化をみることで、質量変化あるいは表面歪み変化を検知することができる。

検出対象タンパク質にはアルツハイマー症原因物質と考えられているアミロイドβ (Aβ) を用いた。細胞膜上でのその線維伸長が特徴であり、人工細胞膜リポソーム上での挙動に関心があったからである。

カンチレバー上にリポソームと Aβ の混合溶液をインタクト固定化し、ブリッジ出力経時変化測定を行った。混合溶液のリポソームの濃度は 2.5 mM、Aβ の濃度は 50 μM である。また、測定時間は 30 分で測定間隔は 0.25 秒である。リポソーム単独での経時出力特性結果を差分した出力結果を求めた。また今回参照測定として既存の QCM センサを用いて同様の溶液で測定を行った。差分出力結果と QCM センサでの出力結果を下図に示す。図においてカンチレバー出力、QCM の出力両者とも負の方向への出力増加は質量増加を示す。カンチレバー出力の結果と QCM センサの結果は両者とも出力が減少しており、同様の出力挙動が得られたことがわかる。測定結果から質量増加傾向にあるといえる。これは Aβ の経時的なアミロイド線維伸長に伴う質量増加が原因であると考えられ、本カンチレバー型歪み抵抗センサで Aβ の線維伸長による質量増加が定性的に測定できたと考えられる。以上本センサでのリポソーム・タンパク質間相互作用によるカンチレバー上質量変化検知の可

能性を示した。

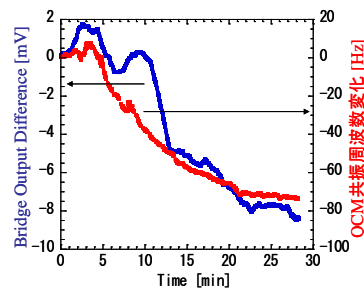


図
リポソーム・
Aβ 混合溶液
経時出力特性
と QCM 共振
周波数変化経
時特性

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 12 件)

1) M. Noda, T. Shimanouchi, T. Asai, K. Yamashita, M. Okuyama, H. Umakoshi and R. Kuboi, "A Sensitive Thermochemical Detector with a New Target Droplet Supply and Immobilization Process", *Sensors and Actuators: B. Chemical*, (査読有)**147**, pp.337-342 (2010).

2) M. Noda, T. Shimanouchi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A bio-thermochemical microbolometer with immobilized intact liposome on sensor solid surface", *Sensors and Actuators B, Chemical*, (査読有)**135**, pp.40-45 (2008).

[学会発表] (計 67 件)

1) M. Noda, T. Asai, K. Yamashita, T. Shimanouchi, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A Leakage Current Microsensor for Detection of Interaction between an Electrolyte-Entrapping Liposome and Protein", *The 13th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science*, pp.317-319, Jeju, Koera, Nov. 2 (2009).

2) M. Noda, T. Asai, K. Yamashita, T. Shimanouchi, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A Bio-Thermochemical Sensor of Microbolometer Immobilized Liposome for Detection of Causative Protein of Alzheimer's Disease, Amyloid Beta", *The 13th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Science*, pp.342-344, Jeju, Koera, Nov. 2 (2009).

3) M. Noda, T. Asai, T. Shimanouchi, K. Yamashita, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A Leakage Current Microsensor for Detection of Interaction between an Electrolyte-Entrapping Liposome and Protein", *C4L-A, IEEE Sensors 2009*, pp. 1881-1884, Christchurch, New Zealand, Oct. 28 (2009).

4) M. Noda, T. Asai, T. Shimanouchi, K. Yamashita, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A Bio-Thermochemical Sensor of Microbolometer Immobilized Liposome for Detection of Causative Protein of Alzheimer's Disease, Amyloid Beta", *B2L-A, IEEE Sensors 2009*, pp. 836-839, Christchurch, New Zealand,

Oct. 26 (2009).

5) M. Noda, T. Asai, T. Shimanouchi, K. Yamashita, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "Bio-Thermochemical Sensing by Si Monolithic Microbolometer Immobilized Liposome for Detection of Causative Protein of Alzheimer's Disease", A4-2, The 26th Sensor Symposium on Sensors, Micromachines and Applied Systems, pp. 497-500, Tower Hall Funabori, Oct. 16 (2009).

6) M. Noda, T. Asai, T. Shimanouchi, K. Yamashita, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A Protein Microsensor by Detection of Leakage Current from Interaction between an Electrolyte-Entrapping Liposome and Protein", B4L-B, *Euroensors XXIII*, pp. 1295-1298, Lausanne, Switzerland, Sep. 8 (2009).

7) M. Noda, T. Asai, T. Shimanouchi, K. Yamashita, H. Umakoshi, M. Okuyama and R. Kuboi, "A Microbolometer of Bio-Thermochemical Sensor Immobilized Liposome for Detection of Causative Protein of Alzheimer's Disease, Amyloid Beta", B3P-H, *Euroensors XXIII*, pp. 1071-1074, Lausanne, Switzerland, Sep. 7 (2009).

8) T. Asai, L. Prinya, K. Yamashita, T. Shimanouchi, M. Okuyama, R. Kuboi and M. Noda, "Detection of bio-thermochemical reaction by microbolometer with immobilized minute liposome", SB-7, *IEEE The 2009 International Meeting for Future Electron Devices, Kansai*, pp. 98-99, Suita, Japan, May 14 (2009).

9) Minoru Noda, Takeshi Asai, Kaoru Yamashita, Toshinori Shimanouchi, Masanori Okuyama and Ryouichi Kuboi, "Bio-Thermochemical Sensor with Liposome Immobilized Intact for Protein Detection Using Their Interaction and Membrane Dynamics", *Proc. IEEE Sensors 2008*, pp.882-885, Lecce, Italy, Oct. 28 (2008).

10) Takeshi Asai, Kaoru Yamashita, Toshinori Shimanouchi, Masanori Okuyama, Ryoichi Kuboi, Minoru Noda: "Detection of bio-thermochemical reaction by microbolometer with immobilized minute liposome", *PROCEEDINGS OF THE 25TH SENSOR SYMPOSIUM*, pp.150-153, Ginowan, Okinawa, Oct. 22 (2008).

11) Minoru Noda, Takeshi Asai, Kaoru Yamashita, Toshinori Shimanouchi, Masanori Okuyama and Ryouichi Kuboi, "Bio-Thermochemical Sensor with Liposome Immobilized Intact for Protein Detection Using Their Interaction and Membrane Dynamics", *Extended Abstracts of the 2008 International Conference on Solid State Devices and Materials*, pp.646-647, Tsukuba, Sep. 25 (2008).

12) M. Noda, T. Shimanouchi, M. Okuyama and R. Kuboi, "Preliminary study on immobilization

of intact liposome on solid surface", *Proc., JSPS-SNSF International Seminar Membranomics: Science and Engineering of Biomembrane and Its Mimics*, pp.71, Osaka, Sep. 1 (2008).

13) M. Noda, T. Asai, K. Yoshioka, K. Yamashita, T. Shimanouchi, M. Okuyama, and R. Kuboi, "BIO-THERMOCHEMICAL MICROBOLOMETER WITH A SMALL AMOUNT OF IMMOBILIZED LIPOSOME ON PT SURFACE", *Proc. The 4th Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro/Nano Technologies*, Tainan, Taiwan, Jun. 25 (2008).

14) M. Noda, T. Shimanouchi, M. Okuyama, and R. Kuboi, "A BIO-THERMOCHEMICAL MICROBOLOMETER WITH IMMOBILIZED INTACT LIPOSOME ON SENSOR SOLID SURFACE", *Tech. Dig., Transducers '07*, 1, pp.839-842, Lyon, France, Jun. 12 (2007).

[その他]

ホームページ等

<http://www.cis.kit.ac.jp/~led/>

http://www.es.kit.ac.jp/upload/labs/ele_device.pdf

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野田 実 (NODA MINORU)

京都工芸繊維大学・工芸科学研究科・教授
研究者番号：20294168

(2) 研究分担者

島内 寿徳 (SHIMANOUCHI TOSHINORI)

大阪大学・基礎工学研究科・助教

研究者番号：10335383

奥山 雅則 (OKUYAMA MASANORI)

大阪大学・ナノサイエンスデザイン教育研究センター・特任教授

研究者番号：60029569

久保井 亮一 (KUBOI RYOUICHI)

大阪大学・事務局・特任教授

研究者番号：40029567

村上 修一 (MURAKAMI SHUICHI)

大阪府立産業技術総合研究所・情報電子部・研究員

研究者番号：70359420

(H19)

(3) 連携研究者

()

研究者番号：