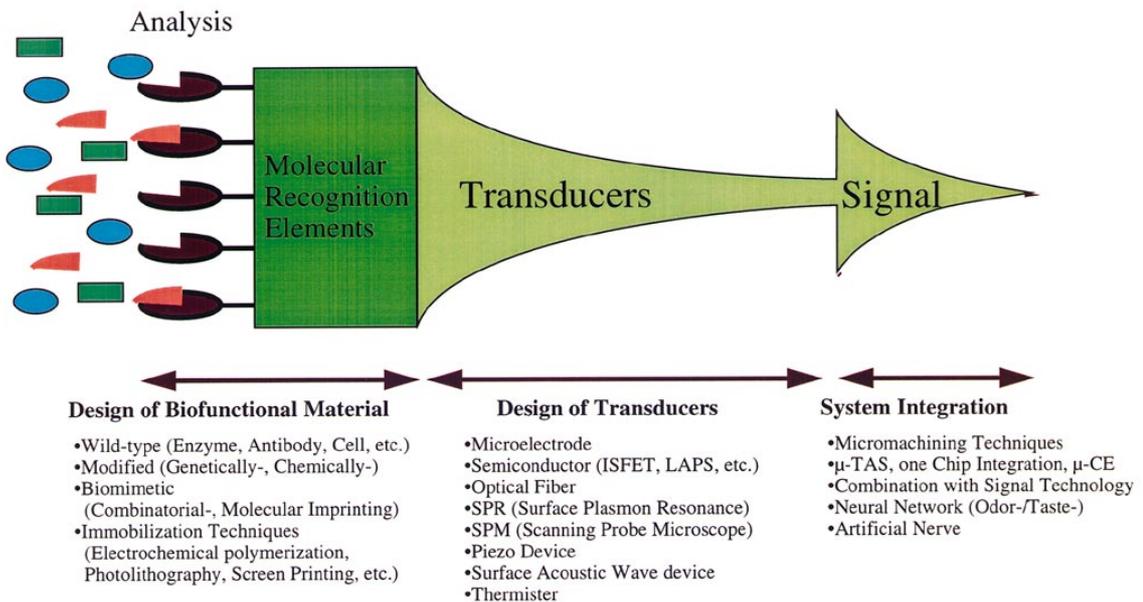


# Creation of Generic Technology for Advanced Biosensors

## 次世代バイオセンサー創成基盤技術の開発



プロジェクトリーダー 民谷 栄一  
北陸先端科学技術大学院大学  
材料科学研究科 教授

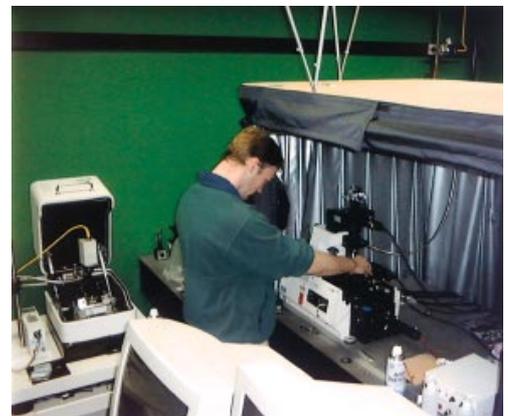


**Application Area:** Health Care, Diagnosis, Environmental, Food, and Other Bioprocesses Monitoring, Basic Research (Brain, Gene, Cell-Signal, etc.)

### 次世代バイオセンサーの研究開発課題

## 1. 研究の目的

バイオセンサーは生物機構に基づき、分子・化学情報を電気情報に変換する一種の情報・エネルギー変換装置である。従来、酵素や抗体などの生体分子を電極や半導体に固定化して構成されてきたが、安定性や選択性に問題があり医療、環境、工業プロセス計測など期待される種々の分野への実用化に大きな障害となっている。そこで本研究プロジェクトではバイオセンサー用認識分子の設計、創成のために、(1)モレキュラーインプリント法、コンビナトリアル化学合成法などによる人工的に創製した認識分子、(2)遺伝アルゴリズム法などを用いて創製した人工タンパク機能分子、(3)自然界に存在する超安定な好熱性酵素分子、などの研究を推進する。好熱性酵素や新規に創成した認識分子において予想されるように、常温でのエネルギー変換効率の低下も考えられる。この点については単一分子検出可能な光先端デバイスやメディエーター型電気化学デバイスとの結合を検討し、バイオセンサーの設計を行なう。DNAチップやプロテインチップなどに代表されるように多数の分子認識材料を集積化することも必要不可欠である。そこでマイクロマシン技術を駆使してセンサーの多数集積化を図り、システム全体としての高機能化を実現する方策について推進する。以上のように本研究プロジェクトは、分子進化学、バイオミメティック工学、マイクロマシン工学、電気化学、光計測化学などの複合領域の先端科学技術を駆使し、高性能なバイオセンサーを創成しようとするものである。



## 2. 研究の内容

次世代バイオセンサー研究においてバイオセンサーの基本要素である分子認識素子やトランスデューサー（信号変換装置）の設計、創成に関する基盤技術の確立が不可欠である。そこで「次世代バイオセンサー創成基盤技術の開発」プロジェクトでは、以下に示す4課題((1)(2)は分子認識素子の設計・創成、(3)(4)はトランスデューサーの設計・創成に関連)を中心に研究を遂行している。

### (1) 人工分子認識素子の設計・創成

化学的な手法によって生体分子またはバイオミメティック分子の設計・創成を行っている。まずタンパク質・電極間的高速電子移動を可能とする人工分子インターフェースとして、酸化還元酵素と電子授受可能な人工のレドックス活性高分子・ペプチドを合成し、これを電極上に修飾したデバイスを作製し、その特性評価を行う。また水晶振動子上にモレキュラーインプリンティング(MI)法により合成した人工高分子レセプターを固定化したセンサーシステムの構築を行う。特定の化合物を選択的に結合し、セカンドメッセージとして検出可能な信号を発信する人工レセプターポリマーの設計と合成、およびモレキュラーインプリントポリマーを分子認識素子および信号変換素子として用いる特定の化合物に選択的なセンシングシステムの構築、の2点についてその可能性を検討する。また好熱性細菌由来糖類脱水素酵素に着目し安定なバイオセンサーの構築を行う。共有結合的に電子メディエータを電極上に高い自由度で固定化する方法を開発し、長期安定性に優れたバイオセンサーを開発する。

### (2) 分子進化学による生体分子認識素子の設計・創成

バイオセンサーの新規分子認識素子の評価を目的として、まず遺伝的アルゴリズム(GA)と化学合成を組み合わせた進化的手法を用いた効率的設計方法を検討する。種々のアミノ酸を用いたペプチドオリゴマーについて、GAを利用して効率よくヘリックス含量の高さなど、様々な特長を有するペプチドを得る。次にDNAセンサーの課題である、二本鎖DNA検出用の標的DNAに着目し、その構造を工夫して安定化を図る。

### (3) 先端デバイスを用いたバイオセンサーの設計

安定な生体材料や人工認識分子で予想されている認識材料としての低い感度を補うため、特にスクリーニングなどの段階で有効な、高感度な生体素子解析システムを開発する。まず微小領域の光学的なセンシング技術の開発を目的として、高機能な近接場光学顕微鏡用プローブの開発を行う。先鋭化した光ファイバーを原子間力顕微鏡のプローブとして用いることで、測定波長を下回るような微小領域の蛍光観察と表面形状の観察を可能とする。また光源などを集積化した多機能なプローブを開発する。さらにこれらのプローブを用いて生体試料を観察し、GFPなどレポーター分子、ヒト染色体、および神経細胞間の化学情報伝達などの精密な観察を行う。

### (4) 微小集積型バイオセンシングシステム

バイオセンサのシステム全体としての微小化、集積化するためのマイクロマシン技術の適用を図る。まず、微小化学分析システムで有効な原理に基づく高感度で汎用性の高いバイオセンシングの手法として、オンキャピラリー酵素反応とレーザー励起蛍光に基づく、アイソザイム分析および酵素免疫測定など血液分析を対象としたポイントオブケアデバイスの開発を進める。さらに微小領域に対する多種類生体材料固定化手法として無作為液相自己組織化を利用した担体を介する二段階の固定化手法を基盤とするマイクロアレイ型バイオセンサーの開発を進める。特に微細加工した担体を用いた、量産が可能ながらも高機能な固定化を進める。特にこれらの技術を用いて微小集積型PCRデバイス、マイクロ電極アレイ型DNAチップ、抗体アレイ型イムノチップ、細胞チップなどの高性能バイオセンサーの構築を図る。

## 3. 研究の体制等

期 間：1998年6月～2003年3月

構 成：プロジェクトリーダー：民谷栄一（北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科 教授）コアメンバー：4名（民谷兼任）その他構成員16名（ポスドク3名を含む）

実施場所：北陸先端科学技術大学院大学 石川県能美郡辰口町旭台1-1

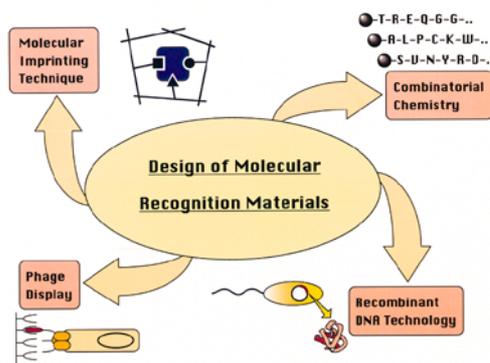


図1 人工分子認識素子の設計・創成方法

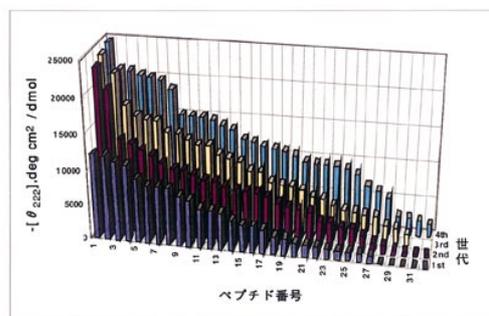


図2 遺伝的アルゴリズムによるペプチドのヘリックス含量の世代変化

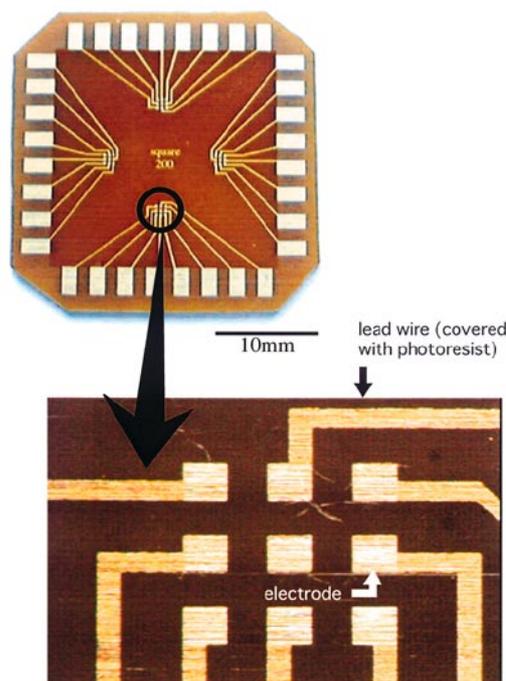


図3 電気化学的DNAチップの試作品