

報告番号	甲 第 12802 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 **Functionalized Nanowires-embedded Devices for Analyzing Fine Particles and Biomolecules**

(微粒子及び生体分子分析のための機能化
ナノワイヤデバイスの創製)

氏 名 嶋田 泰佑

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、無機・有機表面修飾による機能化ナノワイヤの創製と創製ナノワイヤによる微粒子及び生体分子の分析への応用展開に関する研究論文である。

第一章では、本研究の序論を示す。ナノワイヤはナノスケールの棒状の構造体であり、ナノ構造に由来した高アスペクト比や巨大な比表面積、また、材質に由来した剛直性や電気特性を有する。ナノワイヤの作製方法はボトムアップ型とトップダウン型に大別され、有機・金属・半導体・酸化物材料のナノワイヤが開発されてきた。特に、半導体特性を示すナノワイヤは高感度センサやエネルギー変換素子へ応用されてきた。近年、ナノワイヤの特性に着目した生体関連分析への応用展開が進められており、剛直性による分子運動の制御や、極微小サイズと高アスペクト比に由来した細胞へのステルス性による細胞内分析、高アスペクト比と半導体特性による生体分子の超高感度検出が達成されている。しかしながら、これらの研究はナノワイヤの構造・材質由来の特性にのみ着目しており、安定性などの機能の向上や標的との相互作用のためのナノワイヤ表面の特性が考慮されていない。表面修飾は表面特性の制御を可能とするため、ナノワイヤの更なる応用展開のためにも必要不可欠である。しかしながら、ナノワイヤ表面の機能開発は、ナノワイヤ化可能な材質やナノワイヤ表面の修飾法の制限のために困難を極める。このため、表面修飾による新規機能化ナノワイヤの創製と生体関連分析への応用展開が求められる。

表面物性の制御や標的認識能の付与のための表面修飾は無機修飾と有機修飾に大別され

る。無機修飾により表面の濡れ性、空気や溶媒への安定性、導電性、表面電荷を制御可能である。無機修飾の中でも、原子層堆積 (atomic layer deposition: ALD) は、ナノワイヤ表面上に原子レベルで膜厚制御して無機層を修飾することができる。ALD を用いた無機修飾により、ナノワイヤ表面の溶媒への安定性や電気特性の制御が達成されており、安定・高感度のナノワイヤデバイスが実現可能となる。有機修飾は標的認識能を持つ有機化合物をナノワイヤ表面上に固定化することで行う。有機化合物の中でも、小分子は分子立体配座や立体障害の影響が少ないため、生体高分子などよりも簡便、かつ、制御して表面上に固定化可能である。小分子としては、チオールのような特定の官能基を持つ有機化合物や短鎖ペプチドが挙げられ、ナノワイヤ表面上に標的認識能を付与することができる。

本論文では、無機・有機修飾によりナノワイヤ表面を機能化することで、長期持続可能な超親水性、標的認識能の付与、分子配向分析のためのモデルを実現した。また、機能化ナノワイヤを微粒子及び生体分析のためのデバイスへ応用展開した。本論文では、ナノワイヤ表面の無機・有機修飾により、ナノワイヤ合成の制御が困難な無機材料を修飾したナノワイヤによる超親水性表面 (第二章)、一次抗体を使用せずに生体分子認識を可能にする自己組織化単分子膜 (self-assembled monolayer: SAM) 修飾ナノワイヤ (第三章)、標的物質の捕捉と放出を可能とするペプチド修飾ナノワイヤ (第四章)、分子配向分析のためのカルボニル化合物修飾ナノワイヤ (第五章) を創製した。以下に実施した各章の研究内容について記載する。

第二章では、ナノワイヤ表面の二酸化チタン修飾による超親水性表面の創製と、PM_{2.5} 捕集・一微粒子分析への展開に関する成果を報告する。PM_{2.5} は大気中に浮遊する 2.5 μm 以下の粒子状物質 (particulate matter: PM) であり、吸引により種々の健康被害を引き起こす。PM_{2.5} は発生源によりサイズと濃度、粒子構成が異なり、健康へのリスクが変化する。このため、リスク評価に向けた、PM_{2.5} 分析手法が求められる。しかしながら、現行のβ線吸収法は全ての粒子をひとまとめにして測定するため、濃度のみの分析にとどまる。このため、濃度と併せて、一粒子ごとのサイズや粒子構成の情報を分析可能な手法が求められる。第二章では、水薄膜形成のための超親水性表面の創製と、形成した水薄膜による PM_{2.5} 捕集・一微粒子分析への応用展開を行った。超親水性表面の作製は、高い親水性を示す二酸化チタン表面と 3 次元的な毛細管力による濡れ性増強が可能なナノワイヤ構造体を組み合わせることで達成した。ナノワイヤ断面の電子線顕微鏡観察により、ナノワイヤ上に二酸化チタンが堆積していることを確認した。また、水薄膜形成のための親水性とその安定性を接触角の経時変化によって評価した。作製表面は、水薄膜形成を可能にする超親水性 (接触角 10 度以下) を 360 日以上持続可能であることを実証した。作製した超親水性表面上での水薄膜形成を PM_{2.5} 捕集へ展開し、捕集 PM_{2.5} 粒子を一微粒子ごとに電気的なシグナルデータとして検出することで、サイズ・濃度分析を達成した。また、機械学習により電気的シグナルのデータ分析を行うことで、粒子構成分析を可能にする微粒子の識別に成功

した。粒子構成分析のためには更なるデータの蓄積が必要であるが、PM_{2.5}粒子のサイズと濃度、粒子構成の分析を可能にする手法を世界に先駆けて開発した。

第三章では、生体分子認識能を有するチオール化合物の thiolated 2-methacryloxyethyl phosphorylcholine (MPC-SH) を用いて SAM をナノワイヤ表面上に形成し、一次抗体を使用せずにナノワイヤ表面上での生体分子認識を達成した成果を報告する。近年、バイオセンサにナノワイヤを組み込むことで、超高感度での生体分子の検出が達成されている。そのセンサはナノワイヤ表面への標的物質の結合イベントを電気シグナルに変換して検出するため、表面への生体分子認識能の付与が必要である。しかしながら、現行の生体分子認識はナノワイヤ表面上に固定化した抗体に依存している。抗体修飾は複数の修飾工程が必要であるとともに、ナノワイヤ表面上への非標的たんぱく質の非特異吸着が起るため、偽応答や感度低下につながる。第三章では、生体分子認識と非特異吸着防止が可能な MPC-SH をナノワイヤ表面上で自己組織化させることで、SAM 修飾ナノワイヤを創製した。MPC-SH SAM は非特異吸着を防ぐとともに、カルシウムイオン存在下でターゲット生体分子を認識し、ナノワイヤ表面への捕捉が可能であることを実証した。無抗体・ラベルフリーで生体分子検出が可能なナノワイヤバイオセンサへ本 SAM 修飾ナノワイヤを展開する。

第四章では、標的物質の選択的分析に向けた、捕捉と放出が可能なペプチド修飾ナノワイヤの創製についての成果を報告する。微粒子センサによる細菌やウイルスなどの検出は迅速診断を可能にするため、医療診断や食品衛生への展開が期待される。しかしながら、夾雑物を含む実試料の分析は感度低下や夾雑物による偽応答を引き起こすため、標的物質の選択的分析が困難である。このため、夾雑物から標的物質を捕捉し、放出することが可能な分離法の構築と、分離法の微粒子センサとの集積化が求められる。第四章では、分離のための標的物質の捕捉と放出が可能なペプチド修飾ナノワイヤの創製を行った。ペプチドは酸化亜鉛認識配列と標的認識配列から構成され、酸化亜鉛認識配列により酸化亜鉛ナノワイヤ表面上へ修飾する。標的認識配列はペプチド配列の制御により種々の標的物質を捕捉可能であり、今回は大腸菌を標的モデルとした。赤外偏光赤外多角入射分解法 (Infrared p-Polarized Infrared Multiple-angle Incidence Resolution Spectrometry: IR pMAIRS) によりペプチドの修飾と脱離が可能であることを確認した。また、本ペプチド修飾ナノワイヤにより大腸菌を捕捉可能であることも実証した。本ペプチド修飾ナノワイヤによる分離法を微粒子センサと集積化することで、標的物質の選択的分析が可能な微粒子センサの開発へ展開する。

第五章では、ナノワイヤ表面上での低分子の配向解明に向けたカルボニル化合物修飾ナノワイヤの創製と、ナノワイヤ表面上での分子配向制御の成果を報告する。小分子の分子配向は標的分子の活性部位へのアクセスのしやすさに影響するため、ナノワイヤ上での制

御が必要である。しかしながら、ナノワイヤ表面上での小分子の分子配向性は明らかになっていないのが現状である。第五章では、多数の有機化合物に含まれるカルボニル基を有するオリゴアセチルアセトンモデルとして、酸化亜鉛ナノワイヤ表面上での分子配向分析を行った。二量体と四量体により分子サイズ、トルエンとクロロホルムにより修飾溶媒の分子配向性への影響を評価した。ナノワイヤ表面上にカルボニル化合物を修飾し、IR pMAIRSによりナノワイヤ表面上のカルボニル分子の配向性を分析した。二量体のIRスペクトルから、溶媒によりカルボニル基の配向が異なり、カルボニル基はトルエンでは面外方向、クロロホルムでは面内方向に配向することが明らかとなった。四量体では、二量体と比較して配向性が低下しており、分子サイズに起因した立体障害の影響だと考えられる。本成果は、カルボニル化合物のナノワイヤ表面上での分子配向分析であり、これらの結果はナノワイヤ表面上での小分子の分子配向制御につながる。

第六章では、本研究の結論と今後の展開を示す。第二章では、二酸化チタンをナノワイヤ表面上に修飾することで、超親水性表面を創製した。超親水性表面をPM_{2.5}の捕集へ展開し、電気的検出と組み合わせることで、PM_{2.5}粒子のサイズと濃度、粒子構成の分析を可能にするデバイスを開発した。第三章では、生体分子認識能を有するMPC-SHによりSAMをナノワイヤ表面上に形成することで、一次抗体を使用せずに生体分子認識が可能なSAM修飾ナノワイヤを創製した。カルシウムイオン存在下でナノワイヤ表面上での生体分子認識を達成した。第四章では、標的物質の分離に向けた、捕捉と放出を可能にするペプチド修飾ナノワイヤを創製した。ペプチドによる酸化亜鉛ナノワイヤの修飾とナノワイヤ表面上からのペプチドの放出を達成した。第五章では、ナノワイヤ表面上での分子配向制御に向けた、ナノワイヤ表面上のカルボニル化合物の配向分析を行った。分子サイズ・修飾溶媒によりカルボニル基の配向が異なることを明らかにした。

本研究にて達成した四種類の修飾法は、更なる高機能化ナノワイヤ創製のための設計指針の選択肢の一つになり得る。設計指針としては、狙った構造・材質のナノワイヤに、表面物性制御のための無機層を修飾し、無機層上に標的認識能を有する有機小分子を修飾する。さらに、無機修飾の材質・結晶と有機修飾の分子配向を制御することで、新規高機能化ナノワイヤを創製可能である。また、分子配向の制御のためには、分子配向機構の解明が課題であり、理論計算や熱力学的分析、分子配向分析を実施する必要がある。これらの分析は分子配向の制御だけでなく、ナノワイヤの機能創出のための修飾分子の設計にも貢献可能である。新規高機能化ナノワイヤを生体関連分析へ応用展開することで、次世代高性能ナノワイヤデバイスの開発が期待される。