

生体分子情報研究部門

宇理須 恒 雄（教授）（1992 年 5 月 1 日着任）

A-1) 専門領域：電子シンクロトン放射光光化学反応、ナノバイオエレクトロニクス

A-2) 研究課題：

- a) 放射光エッチングによる微細加工とその表面への生体情報伝達システムの構築
- b) 生体材料の AFM および赤外反射吸収分光法（BML-IRRAS）による評価
- c) 神経細胞ネットワーク診断素子開発と基礎医学応用

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) 放射光エッチングの特性を生かして、生体情報システムと Si 電子回路システムの融合を目指す。前者はイオンによる電気伝導系で後者は電子による電気伝導系である。両者を結合する基本素子は膜タンパクのイオンチャンネルである。Si 基板に貫通穴を形成し、そこに脂質二重膜 / イオンチャンネル集積構造を形成しチャンネル前後に電極を取り付けた構造（イオンチャンネルバイオセンサー）を作成する。我々の素子も含め、従来型の素子においては、動作寿命が 30 分程度でかつ不安定（素子をくみ上げたあとしばしば素子が動作しない）という欠点があった。2007 年度は、素子内で細胞を培養できる新構造を提案し製作に成功した。従来型の素子では創薬スクリーニング応用しか用途が無かったが、我々の新素子の成功で、細胞の機能計測やイオンチャンネルの評価など広い応用が一気に開けたと言える。また、XeF₂ ガスによる放射光エッチングにより、微細機械加工の難しい PDMS が放射光エッチングできることを初めて確認した。これにより、PDMS によるマイクロ流路形成や細胞外マトリックスの印刷などにおいて従来できなかった各種の構造を形成することが可能となった。
- b) 脂質二重膜 / 膜タンパク集積系は、細胞の基本的機能を支配する、脂質 - タンパクやタンパク - タンパク相互作用を調べる興味深い反応場と言える。この構造と機能の研究は分子科学の新分野であるとともに、上記の素子構造形成にも重要である。2007 年度は 不透明基板の脂質二重膜の動きを単一光子レベルで観測することに成功した。脂質分子の拡散定数を単一分子レベルで計測した。 Aβ40 の凝集がアルツハイマー病発症の原因とする機構が提案されている。スフィンゴミエリン（SM）、コレステロール（Co）およびガングリオシド（GM1）からなる平面脂質二重膜をマイカおよび SiO₂ 表面に形成した。マイカ表面ではユニークな相分離が観測されるが、SiO₂ 表面では均一な相しか観測されない、という表面構造依存性が見られた。さらにマイカ表面では Aβ40 の凝集反応が SiO₂ 表面に比べて桁違いに早くすすみ、凝集体の構造も方向性を持ったフィブリル状となる。これらの現象が GM1 分子の分子構造変化が Aβ40 の凝集速度の変化に関与していると考え分子動力学による解析を進めている。 水中で脂質二重膜構造や膜タンパクの構造を評価するための、水中その場観察用赤外反射吸収スペクトル装置の立ち上げを完了し各種のタンパク質のスペクトル測定を開始した。
- c) 神経細胞ネットワーク診断素子開発に関連して、 神経細胞に変化することが知られている PC12 細胞について、マイクロ流路内での培養技術の開発、 光で神経細胞の活動電位を発生させることのできるチャンネルロドプシンを発現した C2C12 細胞のシリコン基板上での培養実験、を開始した。

B-1) 学術論文

R. AOKI, T. ARAKAWA, N. MISAWA, R. TERO, T. URISU, A. TATEUCHI and T. OGINO, “Immobilization of Protein Molecules on Step-Controlled Sapphire Surfaces,” *Surf. Sci.* **601**, 4915–4921 (2007).

T. ASANO, Z. -L. ZHANG, H. UNO, R. TERO, K. SUZUI, S. NAKAO, T. KAITO, K. SHIBASAKI, M. TOMINAGA, Y. UTSUMI and T. URISU, “Fabrication of a Planar Type Patch-Clamp Biosensor Using Silicon on Insulator Substrate,” *J. Surf. Sci. Soc. Jpn.* **28**, 385–390 (2007).

Z. L. ZHANG, T. ASANO, H. UNO, R. TERO, M. SUZUI, S. NAKAO, T. KAITO, K. SHIBASAKI, M. TOMINAGA, Y. UTSUMI, Y. L. GAO and T. URISU, “Fabrication of Si-Based Planar Type Patch-Clamp Biosensor Using SOI Substrate,” *Thin Solid Films* **516/9**, 2831–2833 (2007).

R. TERO, T. UJIHARA and T. URISU, “Supported Lipid Bilayers Membranes on SiO₂ and TiO₂: Substrate Effects on Membrane Formation and Shape Transformation,” *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **6769**, 67690J (2007).

B-4) 招待講演

T. URISU, “Developments of Ionchannel Biosensor and Plasma Process,” The 1st Workshop on Biological Applications of Plasma/Photon Processing, Osaka, March 2007.

T. URISU, “Development of Planer type ion-channel biosensor,” The 5th International Forum of Post-Genome Technologies (5’IFPT), Suzhou (China), September 2007.

T. URISU, “Si based planer type ion-channel biosensor and its applications,” The 2007 International Conference on Solid State Devices and Materials, Tsukuba, September 2007.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発と応用」日本学術振興会分子ナノテクノロジー第174委員会, アクトシティ浜松コンgresセンター, 2007年6月.

宇理須恒雄,「シリコンを基板としたインチャンネルバイオセンサーの開発と応用」第68回応用物理学学会学術講演会シンポジウム, 2007年9月.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発とアルツハイマー発症機構解明への応用」放射光表面科学研究会, 東京大学化学科講堂, 2007年12月.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発と応用——物質・分子科学者による脳機能研究の重要性——」早稲田大学125周年記念講演会, 早稲田大学大隈講堂, 2007年12月.

宇理須恒雄,「イオンチャンネルバイオセンサーの開発と応用」日本生物物理学会第45年会, パシフィコ横浜, 2007年12月.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員、委員

レーザー学会評議員 (1983–1985).

日本放射光学会評議員 (1993–1994, 1997–1998, 2001–2002).

電気学会, 放射光励起プロセス技術調査専門委員会幹事 (1992–1994).

電気学会, 放射光による材料加工技術調査専門委員会委員長 (1994–1997).

大型放射光施設安全性検討委員会委員 (1993–).

東北大学電気通信研究所研究外部評価委員 (1995–).

日本工業技術振興協会, 放射光の半導体への応用技術研究委員会顧問委員 (1995–2000).

新機能素子研究開発協会, 新世紀素子等製造評価技術の予測委員会 / ハードフォトン技術研究部会委員 (1995).

姫路工業大学ニュースパル利用検討委員会委員 (1996–1998).

姫路工業大学ニュースパル新素材開発利用専門委員会委員 (1999–2000).

近畿通産局, 超次世代原子デバイスの自己形成技術に関する調査委員会委員 (1997–1998).

電気学会, 放射光・自由電子レーザプロセス技術調査専門委員会委員 (1997–1999).

放射線利用振興協会, 放射線利用技術指導研究員 (1997.11.18–20).

日本原子力研究所, 研究嘱託 (1998.4–2002.3).

科学技術庁, 「顕微光電子分光法による材料, デバイスの高度分析評価技術に関する調査」調査推進委員会委員 (1998–1998).

科学技術庁, 「顕微光電子分光法による材料, デバイスの高度分析評価技術に関する調査」研究推進委員会委員 (1999–2000).

日本原子力研究所, 博士研究員研究業績評価委員 (1998–1999).

佐賀県シンクロトロン光応用研究施設整備推進委員会委員 (2000–2001).

科学技術振興調整費「顕微光電子分光法による材料・デバイスの高度分析評価技術に関する研究」研究推進委員 (1999–2002).

科学技術振興調整費「カーボンナノチューブエレクトロニクス研究」外部運営委員 (2001–2003).

日本学術振興会学術創生研究費書面審査委員 (2001).

科学技術交流財団「ナノ反応場とバイオエレクトロニクスインターフェイス制御研究会」座長 (2001.4–2003.3).

日本原子力研究所研究評価委員会, 光科学研究専門部会専門委員 (2002.11.1–2003.3.31).

電気学会「量子放射ビームを用いたナノ・バイオプロセッシング技術調査専門委員会」アドバイザー (2004.5–).

日本表面科学会評議員 (2003.4–).

日本放射光学会評議員 (2003.4–2006.12).

財団法人放射線利用振興協会, 放射線利用技術指導研究員 (2006.3.28–29).

学会の組織委員

マイクロプロセス国際会議論文委員 (1992–).

第1回光励起プロセスと応用国際会議論文委員 (1993).

VUV-11組織委員会、プログラム委員会委員 (1993–1995).

International Workshop on X-ray and Extreme Ultraviolet Lithography, 顧問委員 (1995–2000).

SRI97組織委員会プログラム委員会委員 (1995–1997).

SPIE's 23rd, 24th, 25th Annual International Symposium on Microlithography, 論文委員 (1997, 1998, 1999).

レーザ学会第19回年次大会プログラム委員 (1998–1999).

レーザ学会第23回年次大会プログラム委員 (2002–2003).

UK-JAPAN International Seminar, 組織委員長 (1999, 2000).

Pacificchem 2000, Symposium on Chemical Applications of Synchrotron Radiation, 組織委員 (2000).

MB-ITR2005, 2006, 2007, 組織委員長 (2005, 2006, 2007).

学会誌編集委員

JJAP 特集論文特別編集委員 (1992–1993).

電気学会, 電子情報システム部門誌特集号編集委員 (1995–1996).

JJAP 特集論文特別編集委員 (1998).

Appl. Surf. Sci., 編集委員 (2001–2003).

e-Journal of Surface Science and Nanotechnology, Advisory Board (2003).

日本真空協会「真空」誌編集委員会委員 (2004–).

日本表面科学会, 出版委員 (2005.6–2007.5).

B-10) 外部獲得資金

総合研究大学院大学, 共同研究, 「化学的ナノ加工の基礎の確立」宇理須恒雄 (1996年–1998年).

基盤研究(B), 「放射光励起反応による新ナノ反応場の構築とSTM による評価」宇理須恒雄 (2000年–2003年).

総合研究大学院大学, 共同研究, 「シリコン基板上への生体機能物質の集積——ナノバイオエレクトロニクスの構築——」宇理須恒雄 (2001年–2003年).

特定領域研究(公募研究), 「放射光赤外反射吸収分光による膜タンパク・脂質二重膜表面反応場の極微構造解析」宇理須恒雄 (2005年–2006年).

特定領域研究(公募研究), 「イオンチャンネルレコーディング固体素子の開発とペインプロテオーム時空間解析応用」宇理須恒雄 (2006年).

特定領域研究(公募研究), 「イオンチャンネルに着目したアルツハイマー発症初期過程の網羅的探索」宇理須恒雄 (2007年–2008年).

基盤研究(A), 「イオンチャンネルバイオセンサーの単一神経細胞解析への応用」宇理須恒雄 (2007年–2010年).

財団法人コスメトロジー研究振興財団第16回研究助成, 「二酸化チタン上に形成した脂質二重膜への表面特性の影響およびUV照射効果」手老龍吾 (2005年–2006年).

財団法人花王芸術・科学財団平成18年度研究助成, 「固体表面機能を利用した平面脂質二重膜の物性制御とその評価」手老龍吾 (2006年–2007年).

若手研究(B), 「固体表面機能を活用した脂質二重膜の構造・物性・非対称性制御とその評価」手老龍吾 (2006年–2008年).

C) 研究活動の課題と展望

2001年よりシリコン表面への生体物質集積の研究をはじめたが, 2007年度は大きな進展があった。第一は, アルツハイマー病発症機構に関係してアミロイドペプチド(A β)の凝集がガングリオシドGM1の分子構造および周辺脂質分子のドメイン構造の違いによって反応速度が大きく変わることの発見である。このことは神経変性疾患に共通したタンパク質の凝集において, 従来から言われている分子レベルの研究以上に, 生体内における化学反応において分子科学レベルの研究が重要であることを示唆するものである。もう一つの進展は, 従来のイオンチャンネルバイオセンサーにおいて, 素子に搭載する細胞の寿命が30分程度と短く, かつ素子自体の動作も不安定であるという問題があったが, われわれは, 素子内に置いて細胞を培養する機能を付与することを発案し, これに成功した。これにより, 従来は創薬スクリーニング応用に限られていたイオンチャンネルバイオセンサーが神経細胞の機能計測など学術研究に応用できる道が開かれたと言える。これらの状況を考え今後は, A β -GM1凝集体の分子構造の解明を実験とシミュレーションによりすすめるとともに, これと平行して, 神経細胞ネットワークの機能解析素子を開発し, 実際の神経細胞システムにおけるA β 凝集の原因解明に結びつける。