

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：電子シンクロトロ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 PDMS 微細加工と神経細胞ネットワーク素子への応用
- b) 生体材料の AFM, SIMS, 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素子開発と生体情報システムの分子科学

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) Polydimethylsiloxane (PDMS) はマイクロ流路, ソフトリソグラフィー, マイクロコンタクトプリンティングの材料としてバイオセンサー, 分析化学, 合成化学など幅広い分野で利用されている材料であるが, モールド法による加工が主で, いわゆる除去型の加工は開発が遅れている。機械加工によれば高精度な加工ができるが, せいぜい 0.8 mm くらいが限界である。2007 年度に XeF_2 ガスを反応ガスとする放射光エッチングによりミクロンレベルの除去型の微細加工ができる事を発見したことを受け, 2008 年度は, これを現在研究課題 c) として進めている神経細胞ネットワーク素子における神経細胞の設置場所の制御や軸索, シナプスの成長制御のためのマイクロ流路形成に利用することを念頭に置いて, 新たにエッチングチャンパーを製作し, この新しい放射光エッチング反応の基本特性の測定を進めた。
- 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。2008 年度は 固体基板表面が人工細胞膜系に及ぼす影響を原子分子レベルで理解することを目的とし, SiO_2/Si 表面上および単原子ステップ TiO_2 単結晶表面上での斜入射照明法による 1 分子追跡法を行った。従来の 1 分子追跡法では, 倒立顕微鏡を用い, 試料裏面から励起光を全反射条件で入射してエバネッセント照明するため, 基板材料の透明度と屈折率に制限があり, ガラスと石英以外の材料表面上では行うことが難しかった。本研究では斜入射照明法により, 中性リン脂質であるフォスファチジルコリン (PC) の二重膜中での蛍光色素ラベル脂質の分子拡散を不透明な Si 基板上および高屈折率の TiO_2 基板上でその場観察することに成功した。それぞれの基板上での脂質分子の拡散定数を決定し, TiO_2 基板上での拡散係数が SiO_2 基板上に比べて最大で 30% 程度小さいことを明らかにした。固体 / 水溶液 / 脂質の 3 媒質系について Hamaker 定数を厳密に求めた結果から, TiO_2 上で働く大きなファンデルワールス力によって TiO_2 上の PC 二重膜が SiO_2 上に比べて 20 倍大きな吸着ポテンシャルを持ち, そのために分子拡散が制約を受けていることが示唆された。A β 40 のアルツハイマー病発症機構を分子科学の観点から解明する事を目指し, 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 SiO_2 表面に形成し, A β 40 との相互作用を調べた。2007 年度に引き続き, 分子動力学による解析を進め, 観測される各種ドメインでの脂質分子の構造を決定することに成功した。特に, 異常に早く A β 40 の凝集を媒介する脂質二重膜の局所的分子構造が, interdigitated liquid disordered 構造であること, これがマイカ表面との相互作用により形成されることを明らかにした。アルツハイマー病発症機構解明の観点から GM1 と A β との相互作用を調べた研究は多数あるが, GM1 の詳細な分子構造の重要性を指摘し構造を決定したのは本研究が最初である。
- c) 光受容体イオンチャンネルであるチャンネルロドプシン (ChR2) を発現した C2C12 細胞を東北大学八尾教授より譲り

受け、2007年度に開発した培養型イオンチャンネルバイオセンサーに搭載し光励起によりホールセル電流を計測できることを確認した。これにより、光励起による神経細胞ネットワーク素子製作の必要な技術がほぼそろったこと、そして我々の素子がシナプス部の特性測定に適していること、また、シナプス部に GM1 分子が局在し、エンドサイトーシス、エキソサイトーシスなど神経信号伝達に本質的に重要な関与をしていること、また、このシナプス部にアルツハイマーの初期症状が現れること等から、上記の成果と関連して、本神経細胞ネットワーク素子はシナプス部での GM1 分子などの役割やアルツハイマー発症機構を、神経細胞の信号伝達機能と関連させて、分子科学の立場で調べるのに適しており、新しい学術領域とも言える“生体情報システムの分子科学”を開拓する上での研究ツールと位置づけられるという考えに至った。

B-1) 学術論文

R.Md. A. SAYED, H. UNO, K. HARADA, K. TANAKA, Y. -H. KIM, Y. NAKAOKI, K. OKUMURA, R. TERO and T. URISU, “New Infrared Reflection Absorption Spectroscopy (IRRAS) System for Observation of Solid-Solution Interface Biomaterials,” *Chem. Phys. Lett.* **466**, 235–239 (2008).

R. TERO, T. UJIHARA and T. URISU, “Lipid Bilayer Membrane with Atomic Step Structure: Supported Bilayer on a Step-and-Terrace TiO₂(100) Surface,” *Langmuir* **24**, 11567–11576 (2008).

Y. MAO, R. TERO, Y. IMAI, T. HOSHINO and T. URISU, “The Morphology of GM1_x/SM_{0.6-x}/Chol_{0.4} Planar Bilayers Supported on SiO₂ Surfaces,” *Chem. Phys. Lett.* **460**, 289–294 (2008).

T. URISU, T. ASANO, Z. L. ZHANG, H. UNO, R. TERO, H. JUNKYU, I. HIROKO, Y. ARIMA, H. IWATA, K. SHIBASAKI and M. TOMINAGA, “Incubation Type Si-Based Planer Ion Channel Biosensor,” *Anal. Bioanal. Chem.* **391**, 2703–2709 (2008).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

T. ASANO, H. UNO, K. SHIBASAKI, M. TOMINAGA and T. URISU, “Development of Cell Culture Type Planar Ion-Channel Biosensor,” *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **33**, 767–770 (2008).

B-3) 総説，著書

宇理須恒雄，編著，「ナノメデイシン——ナノテクの医療応用——」オーム社 (2008).

手老龍吾，宇治原徹，宇理須恒雄，「固体表面物性がサポーティッドメンブレンの形成過程と構造に及ぼす影響」*表面* **46**, 287–299 (2008).

B-4) 招待講演

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」ナノテクバイオ融合シンポジウム，神戸大学，2008年2月.

T. URISU, “Development of Ionchannel Biosensor Considering the Application to Neurodegenerative Diseases,” The Genomics Research Center Academia Sinica, Taiwan, March 2008.

宇理須恒雄，「ナノテクの難病研究・医療への応用」応用物理学会シンポジウム，2008年3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——医療分子科学の開拓——」大阪大学セミナー，2008年6月.

T. URISU, "Development of Ion-Channel Biosensor and Application to Neural Network Analyzer—New Tool of Medical Molecular Science—," Seminar at Forschungszentrum Juelich, Institute of Bio- & Nanosystems, Juelich (Germany), September 2008.

T. URISU, "Medical Molecular Science and Neural Network Analyzer Device," Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Research and Education of Nanotechnology, October 2008.

B-5) 特許出願

特願 2008-185167, 「分析装置」中沖優一郎, 宇理須恒雄, 近藤聖彦(自然科学研究機構, アイシン精機(株))2008年.

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

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・自由電子レーザー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・バイオプロセス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)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).
ナノ学会副会長 (2008.4-).
表面科学会ソフトナノテクノロジー部会会長 (2008.4-).
日本ナノメディシン交流協会会長 (2006.4-).

学会の組織委員等

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).
Pacifichem 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).
International Symposium on Nanomedicine 組織委員長 (2007, 2009).

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」誌編集部会委員 (2004-).
日本表面科学会出版委員 (2005.6-).

B-10) 競争的資金

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)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)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年度に,アルツハイマー病発症機構に関係してアミロイドベータ(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,素子内で細胞を培養する機能を付与することを発案し,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,というブレークスルーがあり,2008年度はこれらの成果をうけて,A β を非常に速い速度で凝集させるGM1の分子構造の決定および,神経細胞ネットワーク解析素子に欠かせない活動電位発生細胞について,光受容体イオンチャンネルであるチャンネルロドプシン(ChR2)を利用する事の手がかりを得た。これらの二つの成果を結びつけ“生体情報システム分子科学”という新しい学術領域の開拓をめざすことを明確にできた。我々の開発している素子はシナプスを伝搬する信号を正確に捉えることができるという特色があるが,シナプス部はエンドサイトーシス,エキソサイトーシスなど信号伝搬に関わる重要な化学反応過程があり,GM1分子も豊富に局在しており,これらの化学反応に密接に関わっていると考えられているが,具体的なことは全く解っておらず,シナプスという生体ナノ空間での化学反応を最先端分析技術を駆使して調べたいと考えている。