

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, 赤外反射吸収分光 (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) XeF₂ 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の発見を受け，2009年度は，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作成への応用を進め論文 (*J. Synchrotron Radiat.*) として報告した。実験研究は2009年度で終了しビームラインを解体した。2010年度は開発したマイクロ流路の神経細胞ネットワークへの応用研究に重点をおいて進める。
- 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，SiO₂/Si 表面上および単原子ステップ TiO₂ 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 TiO₂ 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，TiO₂ 基板上での拡散係数が SiO₂ 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，TiO₂ 上で働く大きなファンデルワールス力によって TiO₂ 上の PC 二重膜が SiO₂ 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。
- c) 我々の開発した培養型プレーナーパッチクランプ素子は，現在電気生理学分野で用いられているピペットパッチクランプ法で不可能とも言える，長期間の経過観察，多点測定，ができるという特徴を有する。特に多点測定については，脳高次機能を物理化学の視点で研究する上で，非常に有用と考える。此の視点に立って，2009年度は，パタン化した細胞外マトリックスの利用による，長時間 (9 時間) 観察の成功，多チャンネル素子開発のための要素技術開発 (プラスチック基板の開発) を進めた。2010年度は，多チャンネル素子の完成と，その応用に重点をおいて進める。特に応用は，長時間観察の特性を生かし，これまで調べられていない，細胞内電流の計測によるシナプス形成の経過観察を目指す。

B-1) 学術論文

T. ASANO, T. NAKAMURA, A. WAKAHARA and T. URISU, “Noise Property of Incubation Type Planar Ion Channel Biosensor,” *Jpn. J. Appl. Phys.* **48**, 027001 (4 pages) (2009).

T. OKAZAKI, T. INABA, Y. TATSU, R. TERO, T. URISU and K. MORIGAKI, “Polymerized Lipid Bilayers on Solid Substrate: Morphologies and Obstruction of Lateral Diffusion,” *Langmuir* **25**, 345–351 (2009).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

R. TERO, T. UJIHARA and T. URISU, “Shape Transformation of Adsorbed Vesicles on Oxide Surfaces: Effect of Substrate Material and Photo-Irradiation,” *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **34**, 183–188 (2009).

T. UJIHARA, S. SUZUKI, Y. YAMAUCHI, R. TERO and Y. TAKEDA, “Local Condensation of Artificial Raft Domains under Light Irradiation in Supported Lipid Bilayer of Psm-Dopc-Cholesterol System,” *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **34**, 179–182 (2009).

Y. YAMAUCHI, T. UJIHARA, R. TERO and Y. TAKEDA, “Effects of Applied Voltage on the Size of Phase-Separated Domains in Dmps-Dopc Lipid Binary Bilayers Supported on SiO₂/Si Substrates,” *Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.* **34**, 217–220 (2009).

B-3) 総説, 著書

宇理須恒雄, 「学術としてのバイオインターフェイス」, *表面科学* **30**, 189–189 (2009).

手老龍吾, 「酸化基板表面上での人工細胞膜の形成と構造評価」, *Colloid & Interface Communication*, **34**, 19–22 (2009).

古川一暁, 並河英紀, 村越 敬, 森垣憲一, 手老龍吾, 「支持膜～固体表面に支持した脂質二重膜～」, *表面科学* **30**, 207–218 (2009).

B-4) 招待講演

手老龍吾, 「平面脂質二重膜の構造・物性への表面力場および光照射の影響」, 第62回コロイドおよび界面化学討論会, 岡山理科大学, 岡山, 2009年9月.

手老龍吾, 「支持脂質二重膜の相分離と一分子観察」, 第31回日本バイオマテリアル学会大会, 京都府民総合交流プラザ, 京都, 2009年11月.

B-5) 特許出願

特願 2009-079411, 「細胞光応答制御用基板, 細胞光応答制御装置, 細胞光応答検出装置, 細胞光応答制御方法及び細胞光応答検出方法」, 宇理須恒雄, 宇野秀隆, 浅野豪文(大学共同利用機関法人自然科学研究機構) 2009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)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).

レーザー学会第19回年次大会プログラム委員 (1998–1999).
レーザー学会第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 (2004–2006).
日本表面科学会出版委員 (2005.6–2007.5).

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).
科研費基盤研究(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).
文部科学省科研費特定領域研究(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).
文部科学省科研費特定領域研究(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).
文部科学省科研費特定領域研究(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).
日本学術振興会科研費基盤研究(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).
科学技術振興機構CREST研究, 「光神経電子集積回路開発と機能解析応用」宇理須恒雄 (2009年10月–2015年3月).
(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).
文部科学省科研費若手研究(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).
文部科学省科研費若手研究(A), 「固液界面の脂質二重膜に形成される非平衡・非対称ドメイン内部での分子挙動の解明」手老龍吾, (2009年–2010年).

文部科学省科研費特定領域研究(公募研究)「外場が誘起する脂質二重膜の非平衡相分離挙動の解明」手老龍吾,(2009年-2010年).

文部科学省科研費新学術領域研究(研究領域提案型)(公募研究)「脂質膜の過渡的相分離過程における構造・物性とその機構」手老龍吾,(2009年-2010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開始し,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ペータ(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,イオンチャンネルバイオセンサー素子内に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,というブレイクスルーがあった。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。2009年度は本イオンチャンネルバイオセンサーが「長期間経過観察が可能,多チャンネル観測が可能」という,当該分野において従来に無い新しい重要な特性を有することを実証できた。これにより,2010年度は分子研における最後の1年として,多(16)チャンネル神経細胞ネットワーク素子を完成し,シナプス形成の経過観察というこれまでなされたことの無い実験に挑戦したいと考えている。また,2009年度は助教の手老が一分子蛍光観察の装置を完成した。2010年度は,この装置を用い平面脂質二重膜への新しい応用を展開する。