

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) 生体材料の AFM，SIMS，赤外反射吸収分光（BML-IRRAS）による評価
- b) 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) 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。2010 年度も引き続き，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。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した。視野全体を通常のビデオレートで観察するための均一照明用の励起光路に加えて，励起光を試料位置で集光するための光路を装置中に加えることで最大 2000 fps (frames per second) の高速観察を実現した。これらの 2 つの照明系を用いることでミリ秒・100 nm オーダーから秒・ μm オーダーまでの幅広い時間・空間スケールにおいて，脂質分子の拡散挙動を捉えることができるようになった。幅約 200 nm の単原子ステップピットを持つ $\text{TiO}_2(100)$ 表面上では，ピット内での 100 nm オーダーの距離では脂質の拡散が速く，ピット間をまたいで移動する μm オーダーの距離では拡散係数が減少することを明らかにした。細胞膜内で起きている異常拡散現象を 基板表面ナノ構造を利用して人為的に誘起しうることが示された。
- b) 神経細胞ネットワーク素子の応用として，物理化学の観点から細胞核内反応を調べることに的をしぼって素子開発を進める方針とした。このような研究はこれまでほとんど調べられていない，そのためには，まず安定した測定のできる実用性の高い素子の開発が必須であると考え，2010 年は，超安定電極の開発，小型で集光性能の良いレーザープローブの開発，細胞の位置合わせの容易で確実なマイクロ流路の形成，上面にマイクロ流路，下面にピペット溶液溜めの構造を有するプラスチック基板作成のための，両面ホットエンボス技術の開発，微細貫通孔形成のための Deep X-ray Lithography 技術の開発を進め，これらの技術開発をほぼ完成し，4 チャンネル素子の作成を達成した。素子動作の確認を 2011 年 3 月末までに行う。

B-1) 学術論文

Z. G. SHANG, Y. LI MAO, R. TERO, T. HOSHINO, M. TANAKA and T. URISU, "Clustering Effects of GM1 and Formation Mechanisms of Interdigitated Liquid Disordered Domains in GM1/SM/CHOL-Supported Planar Bilayers on Mica Surface," *Chem. Phys. Lett.* **497**, 108–114 (2010).

T. C. HE, C. S. WANG, T. URISU, T. NAGAIRO, R. TERO and R. XIA, "The PDMS-Based Microfluidic Channel Fabricated by Synchrotron Radiation Stimulated Etching," *Opt. Express* **18**, 9733–9738 (2010).

Y. L. MAO, Z. G. SHANG, Y. IMAI, T. HOSHINO, R. TERO, M. TANAKA, N. YAMAMOTO, K. YANAGISAWA and T. URISU, “Surface-Induced Phase Separation of a Sphingomyelin/Cholesterol/Ganglioside GM1-Planar Bilayer on Mica Surfaces and Microdomain Molecular Conformation that Accelerate A β Oligomerization,” *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1798**, 1090–1099 (2010).

T. Y. CHIANG, T. MAKIMURA, T. C. HE, S. TORII, T. YOSHIDA, R. TERO, C. S. WANG and T. URISU, “Synchrotron-Radiation-Stimulated Etching of Polydimethylsiloxane (PDMS) Using XeF₂ as a Reaction Gas,” *J. Synchrotron Radiat.* **17**, 69–74 (2010).

S. TAKAKUSAGI, K. I. FUKUI, R. TERO, K. ASAKURA and Y. IWASAWA, “First Direct Visualization of Spillover Species Emitted from Pt Nanoparticles,” *Langmuir* **26**, 16392–16396 (2010).

B-2) 国際会議のプロシーディングス

A. ANDO, M. A. SAYED, T. ASANO, R. TERO, K. KITANO, T. URISU and S. HAMAGUCHI, “Protein Patterning by Atmospheric-Pressure Plasmas,” *J. Phys.: Conf. Series* **232**, 012019 (5 pages) (2010).

B-3) 総説，著書

高田紀子，水谷伸雄，青山正樹，鈴井光一，宇理須恒雄，「多チャンネル神経細胞ネットワーク素子の開発」*Molecular Electronics and Bioelectronics*, **21**, 243–246 (2010).

B-4) 招待講演

T. URISU, “Development of *in vitro* Neural Network Device with Photo-Stimulations and Precise Nanofabrication Technologies,” 先端ナノバイオフォーラム，姫路キャスパールホール，2010年11月.

T. URISU, “Development of Neural Network Functional Analysis Device based on the Multi-Channel Planar Patch Clamp Method,” 4th International Symposium of Nanomedicine, Okazaki (Japan), November–December 2010.

手老龍吾，「支持脂質二重膜内での微小構造の形成と分子拡散挙動への影響」第48回日本生物物理学会年会，東北大学，仙台，2010年10月.

手老龍吾，「酸化物基板表面上の平面支持脂質二重膜内での分子拡散挙動のその場観察」膜シンポジウム2010，京都大学，京都，2010年11月.

B-5) 特許出願

特願 2010-204326，「神経細胞機能解析素子およびイオンチャンネル電流の測定方法」宇理須恒雄，鈴井光一，青山正樹，高田紀子，王 志宏，宇野秀隆(大学共同利用機関法人自然科学研究機構) 2010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 (1993–2010).

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 (2008.4–2010.3).

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 (1992–2010).

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 (2004–2006).
 日本表面科学会出版委員 (2005.6–2007.5).

B-10) 競争的資金

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).
 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).
 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).
 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).
 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).
 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).
 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).
 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).
 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、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、というブレークスルーがあった。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さ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。2010年度は、開発する素子をどのように応用するかを検討し、神経細胞の核内反応と神経細胞ネットワーク機能との相関をしらべることに的がしぼられた。このような系の研究はほとんど未開拓であるが、脳科学や脳の難病の研究に非常に有用と考えられる。そのためには、開発する素子の安定動作が重要で、超安定電極、小型レーザープローブ、マイクロ流路による細胞パターンニング、などの技術開発の他、多チャンネル用プラスチック基板の開発などを進めた。4月以降、私は名古屋大学の革新ナノバイオデバイス研究センターに移る予定であるが、引き続き神経細胞ネットワーク素子の開発を続ける予定である。名古屋大学医学部脳神経外科の研究グループとの共同研究が具体化しつつあり、この共同研究を通して、神経細胞核内反応の研究を全力で進めたいと考えている。