

審査の結果の要旨

氏名 前川 侑毅

診断医療で求められる体外診断用医療機器にはバイオセンサ技術が不可欠である。診断対象を検出するバイオセンサには、検出素子、生体環境(血液など)、対象となる生体分子の三つの要素が相互作用するバイオインターフェイスが存在する。バイオセンサの開発・性能改善には、検出素子⇔生体環境、検出素子⇔生体分子、生体環境⇔生体分子といった各界面での相互作用を理解し設計する必要がある。そのため、バイオインターフェイスを構成するセンサ材料、水分子、イオン、生体分子の個々の相互作用を時間変化に応じて統合的に調査する必要があるが実験的には限界がある。本研究では、バイオセンサの中でも半導体バイオセンサに着目し、実時間での分子間相互作用を理論的に計算可能な分子動力学(Molecular Dynamics; MD)法により、半導体/バイオインターフェイス構造を解明することを目的としている。

本学位請求論文は7章から構成されている。

第1章では研究背景を説明し、本研究の位置づけを行っている。生体の機能は電荷を有する分子やイオンの挙動が直接関与する場合が多い。生体由来の電荷を物理因子として計測し定量的に評価する手法は生体機能を簡便に直接計測する手法として期待される。その方法として、本研究では半導体バイオセンサに着目している。半導体バイオセンサは、電界効果トランジスタ(Field Effect Transistor; FET)を検出素子とし、検出部となるゲート表面を水溶液に浸漬することで吸着するイオンや生体分子の電荷変化を電界効果によりソースドレイン電流の変化として検出する原理である。本研究では、FET バイオセンサのゲート表面材料として使用されるSiO₂、生理環境を模擬した塩化ナトリウム水溶液、生体分子としてDNAをシミュレーションセルに設計し、MD 計算により半導体/バイオインターフェイス構造を解明することを研究目的としている。

第2章では、MD 法の原理と本研究に適用する計算方法について記述している。まず、本研究で使用した力場である Condensed-Phase Optimized Molecular Potential for Atomic Simulation Studies (COMPASS)について詳述している。さらに、COMPASS モデルで水分子を作成し、既存の水分子モデルや実験値と諸特性を比較することにより、本研究におけるCOMPASS 力場の妥当性を示している。

第3章では、MD 計算により得られた SiO₂/NaCl 水溶液界面に形成される電気二重層構造について記述している。高濃度の NaCl 水溶液では、電気二重層構造はイオンのみで規定されず、イオンと水分子が密接に相互作用し形成されるものであると結論づけている。すなわち、イオン濃度が高い場合、イオンは完全に電離しておらず、アニオンとカチオンが Bjerrum pair を形成し溶液中に存在するため、電気二重層構造は従来の Stern model と異なる特徴的

な電位分布を示すとしている。この電位分布はイオン濃度の変化に応じて大きく変化し、実験による FET バイオセンサのゲート表面電位変化からも計算結果の妥当性を確認している。以上の結果は、血液や細胞培養計測など高イオン濃度環境における測定では、測定対象以外のイオン濃度の変化を考慮する必要があることを示唆するものである。

第4章では、SiO₂表面に DNA 分子を固定した SiO₂/NaCl 水溶液界面に形成される電気二重層構造の MD 解析結果について記述している。高イオン濃度環境下では、DNA 分子の有無に関わらず、SiO₂/NaCl 水溶液界面の電気二重層構造は変化しないことを示している。これは、DNA 分子の負電荷がカウンターイオンによって完全に遮蔽されたためであり、DNA 分子周囲のイオン雰囲気についての検討が必要であると結論づけている。

第5章では、MD 計算により得られた NaCl 水溶液中における二本鎖 DNA 分子周囲のイオン雰囲気について記述している。DNA 分子周囲における水分子およびイオン分布は、局所的には二重螺旋構造の対称性に起因するものの、NaCl 水溶液/DNA 分子界面から溶液に向かって SiO₂ 表面近傍で見られた電気二重層構造に類似することを明らかにしている。特に、希薄溶液では、DNA 分子に集積する Na⁺と水分子が形成する凝縮相の外側に散漫なイオン雰囲気が出現することを見出している。一方、濃厚溶液においては希薄溶液で見られた散漫なイオン雰囲気は観察されず、Na⁺が DNA 分子の負電荷を完全に遮蔽していることを示している。このことは、第4章で示された DNA 分子の有無に関わらず SiO₂/NaCl 水溶液界面近傍での電位分布が変化しないことを支持するものであると結論づけている。

第6章では、第5章までの MD 計算による結果を先行研究における実験結果と比較し、FET バイオセンサの新たなバイオインターフェイス設計の指針について記述している。これまでの先行研究では、SiO₂のようなセンサ表面での電気二重層構造のみを考慮して FET バイオセンサの検出原理・感度を解釈するが多かった。しかしながら、第4、5章でも示したように、検出対象となる生体分子周囲の水分子とイオン分布、すなわちイオン雰囲気がセンサ表面の電位分布に影響を与える可能性があるとしている。このことは、生体分子の電荷で覆われた磁性粒子を FET バイオセンサに磁石で接近させることで得られた電位変化の実験結果からも妥当であることを示している。特に、電位変化の要因は、生体分子のイオン雰囲気により誘起される酸化物界面でのプロトンの吸着脱離に強く依存する、という新たな測定原理の提案ができた結論づけている。

第7章は総括である。

生体分子を含む固液界面構造を解明する研究は、バイオセンサの反応場で生じる生体分子認識反応の制御と設計において重要である。本研究では、半導体バイオセンサの反応場となる酸化膜と溶液、さらには生体分子として DNA 分子から構成されるバイオインターフェイス構造を分子動力学法に基づくシミュレーションにより明らかにしている。これまで実験的に解明することが困難であった水分子とイオンの挙動から、酸化膜/溶液/DNA 分子の各界面における電荷および電位分布を明らかにし、半導体バイオセンサの検出原理の基盤となる知見を得ている。このことは、今後の FET バイオセンサの開発のみならず、広くバイオインターフェイス設計の基本概念を見出した重要な成果と位置付けることができる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。