

バイオミメティックセンサによって 検出が高速化する

米マサチューセッツ工科大 (Massachusetts Institute of Technology : MIT) マイクロシステム研究所の研究者は、オーストリアの天然資源・生命科学大 (University of Natural Resources and Life Sciences : BOKU) の合成バイオアーキテクチャ研究所のチームとともに、私たちの身体に生まれつき備わっている感覚システムをモデルにしたセンサのプロトタイプを開発している。自然界に存在する細胞受容体のターゲットと同じ分子を検出して識別できることを目指す。

「自然界にある細胞表面の膜にアンカーされている受容体 (レセプタ) の性質から着想を得ている。このレセプタは細胞膜に埋め込まれており、ノイズ対シグナルの中から単一ターゲットのシグナルを検出する。感度と特異度の両方が優れている」と話すのは、MIT メディアラボの主任研究員であるシューグアン・チャン氏 (Shuguang Zhang) だ。チャン氏は現在、生体分子の設計に研究の焦点を当てている (図1)。

研究チームは、生きた細胞ではなく、レセプタのリガンド結合部だけを使ったバイオミメティック・システムをセンサデバイスとして設計している。レセプタは特定のリガンドと結合すると構造が変化すると、チャン氏は説明する。このような変化は、特にグラフェンベースの電気デバイスでは非常に感度の高い電気的手段で検出できる。

センシングの三冠王

新しいプロトタイプのデバイス (図2) は、デザインされた水溶性レセプタの類似物 (アナログ)、S層タンパク質、グラフェンベースの電界効果トランジスタという3つのコンポーネントを組み合わせたものだ。

水溶性レセプタのアナログのモデリングにはQTYコードという設計手法が用いられている。QTYコードとは、本来水に溶けない膜タンパク質を、組成や機能を維持したまま水に溶けるような変異体に変換することである。MIT 主導の研究チームは、本来不溶性の細胞

膜レセプタ (およびその他の膜タンパク質) を、安定性や構造そして生物学的機能を維持したまま水溶性レセプタのアナログに変換するよう設計している。

合成バイオアーキテクチャ研究所の名誉教授であるユーヴェ・スレイタ氏 (Uwe Sleytr) によると、この水溶性レセプタのアナログは、アミノ酸鎖の終端であるC末端にプロテイン A/G が強く結合できるFc (結晶化可能フラグメント) ドメインを持つようにバイオエンジニアリングされているという。プロテイン A/G は組換え融合タンパク質で、プロテイン A やプロテイン G が持つ免疫グロブリン G 抗体 (IgG) ドメインを融合したものである。

センシングデバイスのコンポーネントの1つであるS層タンパク質は細菌が持つ表面タンパク質の一種で、表面に自己集合して2次元結晶格子を形成する。S層タンパク質はグラフェンなどの導電性表面に集まっており、電気計測の基礎として機能する。

プロトタイプのセンサ用に設計された電界効果トランジスタはグラフェンをベースにしている。グラフェンとは、炭素の単原子層でできている2次元格子であり、軽量かつ電流や測定に対して極めて高感度である。

スレイタ氏は、「われわれのチップは2次元格子のグラフェンでコーティングされており、256個の個別のセンシングデバイスが搭載されている」と話す。「正確性と再現性を保証するためにリガンド結合の測定を個別に200回以上行うことができ、データは測定後に結合される」。

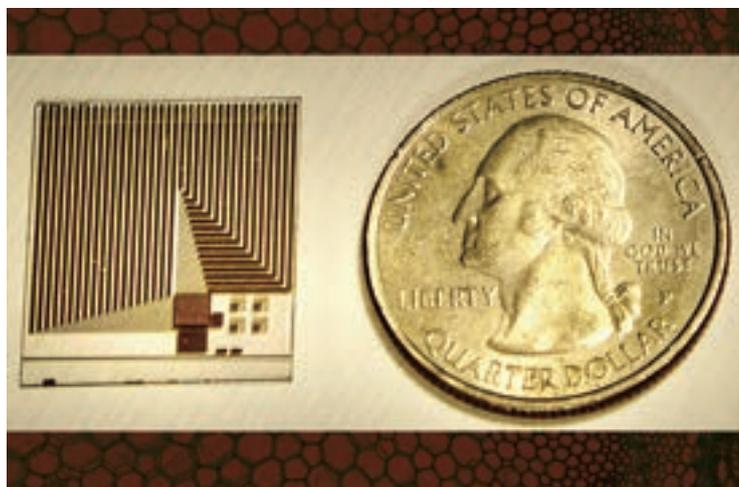


図1 MITと天然資源・生命科学大の研究者らが開発したセンサは、すべての細胞を包んでいる膜から着想を得ている。いつの日か、診断が難しいがんやその他の疾患のスクリーニングに利用できるかもしれない

コンポーネントを組み合わせる

S層タンパク質は高密度のフロアタイルやチェス盤のようなもので、電氣的グラフェン表面の2次元結晶格子配列において、レセプタの結合部がリガンドに向くように、レセプタをほぼ100%上向きに固定して整列させることができる。表面におけるレセプタ密度は非常に高く、1cm²あたり1兆個を超える。

スレイタ氏は、「高級カーペットの繊維が一本一本密集しているのに似ている」と例える。「あるいは、一本一本の草が上向きに生えている芝生のようなものだ」。

細胞膜表面には数百種類のレセプタがあるように、センサのレセプタはIgGのFcと融合されてS層プロテインA/Gに固定される。各レセプタまたはレセプタの組み合わせは音楽CDのように交換でき、さまざまな交換可能なチップをつくることができる。この交換可能なモジュール性が、新しい設計のキーであるとスレイタ氏は述べる。

メリットとデメリット

従来のバイオセンサは、チャン氏が「ボトムアップ型」と表現するアプローチに従っている。対象の分析物を想定し、抗体や、特定の標的分子に結合する人工DNAまたはRNAの短い配列であるアプタマなどのプローブで選択的に検出する。

チャン氏は、「これらのシステムは特定の種類のバイオマーカーを効率的に検出できるが、プローブの入手可能性や特性によって本質的に制約を受ける。さらに、臨床環境でのバイオマーカーの関連性において、スケーラビリティと場合によってはアライメントに関して性能が低くなる」と話す。「天然のレセプタは水溶性が極めて低いと

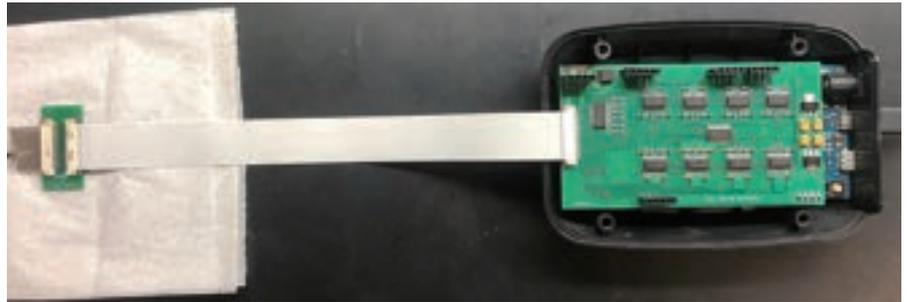


図2 プロトタイプのセンサのテストセットアップ。センサ(左)は小さな回路基板(右)に接続されている。プラスチックに梱包されている回路基板には細長いもので接続されている

いう問題がある」。

MITとBOKUのチームは「トップダウン型」アプローチを採用している。従来のバイオセンシングシステムが抱えるボトルネックを解決するため、モジュラー型のバイオミメティック・アーキテクチャを製作した。

チャン氏は、「標的分析物を検出するプローブを探す代わりに、ヒトの生理学的プロセスにおける重要なレセプタを特定し、それらを再設計して電子デバイスと統合する。これにより、生物物理学的に重要な電気出力を生成できる」と話す。

この「プラグ・アンド・プレイ」アーキテクチャには、膜タンパク質であるS層タンパク質の二重の単層構造が含まれていると、チャン氏は付け加える。シグナル伝達にはグラフェンベースの電界効果トランジスタが使用されている。

チャン氏は、「この構造体は当然マルチモーダルである。超高感度バイオエレクトロニクス検出における基本的な課題の1つである、デバイス表面上で明確に定義されたセンシング構造を得るという課題を克服している」と話す。「トップダウン設計アプローチと全体的なアーキテクチャのモジュール性は、このシステムに前例のないスケーラビリティを与えている。また、電氣的出力と制御を備えつつ生物学的実

態と全く同じように振る舞う、真の多目的電気化学コミュニケーションシステムを作製する可能性を秘めている」。

次は？

研究者は、このセンシングデバイスは家庭で簡単に使えるはずだと言う。心拍数や日々の行動などを測定するウェアラブルデバイスのように、読み取ったデータをスマートフォンに送ることができる。

新しいセンサに携わった元MIT研究員のルイ・チン氏(Rui Qing)は、「理想を述べるなら、人々がこれを毎日、毎週、毎月使うことで、例えば尿、唾液、汗、涙などからさまざまな健康関連分子を非侵襲的に測定できる」と話す。「多くの分子イベントは、身体的症状よりも数か月から数年先駆けて起きている。ほとんどの人は年に1回健康診断を受けるが、その間に何か問題が起きるかもしれない。異常な分子シグナルを早くキャッチできれば、具体的かつ徹底的な検査のためにより早く医療の専門家を訪ねることができる」。

チン氏はさらに、医療現場や家庭で、診断が難しいがんや転移性腫瘍などの疾患をスクリーニングするために、「このシステムによって、簡便なポイント・オブ・ケア検査や精密医療が徐々に可能になることを願っている」と話す。

(Justine Murphy)

LFWJ