

高性能光化学センシング材料、デバイス 及びシステムの開発

グループリーダー 鈴木 孝治

【基本構想】

化学センサーは、その構造中に巧みに工夫された微小の反応場や反応系を持ち、ここでの特異的
反応を利用して目的とする化学物質を選択的に計測することができる便利な分析ツールであり、目的物
質を分離することなく簡便に定量することができる。化学センサーを利用すれば、単に目的とする特定
化学物質の直接測定のみならず、生体での計測や連続した計測が可能である。しかし、化学センサーの
種類は未だ少なく、環境計測や医療計測を中心に社会の多様化や様々なニーズに対応した種々の化学物
質を測定するためのセンサー開発が切望されている。本事業では、“センシング機能を有する新規分子の
創製とそれらを利用した高性能光化学センサーの構築”というコンセプトに基づき、特定の化学物質や化
学環境に感応して光学特性が鋭敏に変化する各種センシング分子材料の創製、及びそれらを利用したセ
ンシングデバイスやシステムの実用化を目的とした研究を推進している。

1. 平成 14 年度の研究目的

プロジェクト 4 年目となる平成 14 年度は、図 1 に示
すような分野融合研究の研究フレームをもとに、新規光
センシング材料の設計・合成、特性評価およびそれら
を利用したセンシングデバイスの開発を行う。以下にその
代表的な研究の方針を示す。

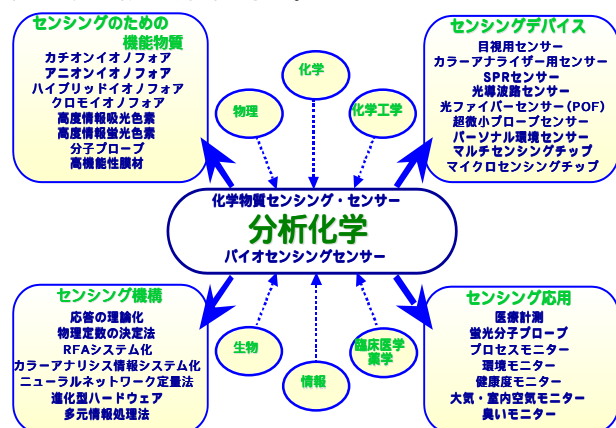


図 1 光を利用する化学センシングシステム開発研究フレーム

(1) 表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いたセンシングデバイス及びシステム

表面プラズモン共鳴センサーは、生体分子間相互作用
をラベルフリーかつリアルタイムに検出することが出来
る分析手法である。しかしながら現状は、被検体が高分
子化合物 (DNA、タンパク質など) に限定される、生体試
料中に多く含まれる他の生体成分の妨害により、検出値
に誤差が生じる、などといった問題点が指摘されている。

そこで、物理的および化学的手法を集約して、今まで
にない高性能の SPR センサー開発を行う。まず、近接場

光学顕微鏡用の光ファイバプローブの作製技術を利用
して、ナノメートル寸法にまで超微細化した微小の SPR
センサーの開発を行う。また SPR 現象と機能性情報色素
の光吸収を組み合わせた光吸収型 SPR センサーの開発を
行う。さらに、二次元イメージング SPR センサーを用い
たマルチチャンネル同時測定を行い、臨床検査や環境用
途のマルチセンサーへの応用を行うと共に、低分子測定
が可能な光吸収型 SPR センサーの原理を適用したイメ
ージング測定センサーへ応用を行う。

(2) オプトード

光検出方式の化学センサーであるオプトードは、高度
化、微小化、多機能化が可能であることなどの利点があり、
今後、臨床分野、環境分野などの多くの分野で、汎
用性が高まると期待されている。そこで、機能性変色色
素およびリガンド (イオノフォアなど) を包括した高分
子薄膜を作製し、アンモニア、硝酸などの環境汚染物質
に反応するイオンオプトードの開発を行う。

さらに、ニューラルネットワーク解析手法を用いた多
成分同時定量モデルを構築することにより、単体のセン
サーでは測定不可能であった複数のイオン種を同時定量
の方法を創生する。この目的のため、複数の機能性色素
およびイオノフォアの組み合わせから最適なものを選び
出すコンビナトリアルアプローチを行うと同時に、セン
シングの方法論およびソフトウェア開発を行う。

(3) 新規センシング材料・デバイス

「目的物以外の物質は捕まえない分子」という独自の
モデル分子型のアイデアから発展させた新規センシング
分子を設計・合成し、その機能評価を行う。例えば、イ
オンの認識の有無をより明瞭かつ高感度に測定するよう
な新規の分子プローブとして、イオノフォアに機能性変

色素あるいは蛍光発光団を導入したクロモイオノフォアおよびフルオロイオノフォアの合成を行い、光の輝度変化さらには色変化を利用し、イオン認識情報を分子レベルで可視化できるイオンセンサーの開発を行う。

また共有結合を介して測定試料をラベル化することにより、高感度な質量分析測定を可能とする試薬（アダクティブプローブ）の開発を行う。さらに、シックハウス症候群の原因物質の一つであるホルムアルデヒドとだけ反応し発色する試薬を開発し、それを利用したセンシングシステムの開発を行う。加えて、生体内のダイナミクスを解析できるマグネシウム蛍光プローブやアルミニウム蛍光プローブを開発し、細胞内のマグネシウムイオンの役割や薬剤としての作用などを解析する。

2. 平成 14 年度の研究成果

第二フェーズである平成 14 年度は、主として光センシング材料および光センサーデバイスの実用化、市販化に向けた研究を推進している。中でも、表面プラズモン共鳴センサー（NTT、NTT-AT、SIC など）マグネシウム蛍光プローブ（和光純薬など）、アダクティブマスプローブ（和光純薬など）、ホルムアルデヒドセンシング試薬（関東化学など）、シックハウスガスセンサー（理研計器など）においては、企業との共同研究を実施しており、既にいくつかの製品の市販化が決定している。

(1) 表面プラズモン共鳴(SPR)を用いたセンシングデバイス及びシステム

近接場光学顕微鏡用の光ファイバプローブの作製技術を利用することにより、図 2 に示すようなマイクロメーター寸法にまで微細化した SPR センサーを開発し、マイクロ流路を流れる有機溶媒の屈折率変化を測定した。その結果、溶媒の屈折率と SPR シグナルとの間には、

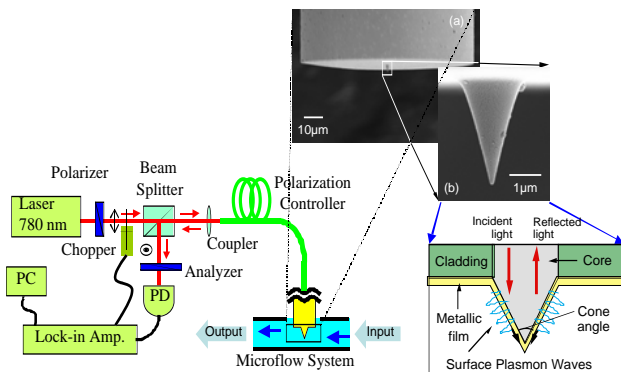


図 2 超微細化 SPR センサーとマイクロフロー検出系

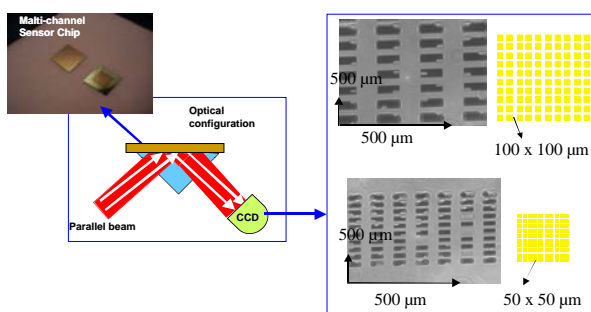


図 3 二次元イメージング SPR 装置の光学配置とイメージング像

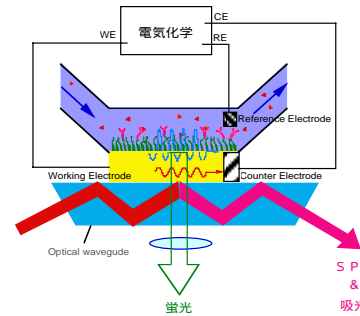


図 4 光導波路型 SPR 装置の模式図

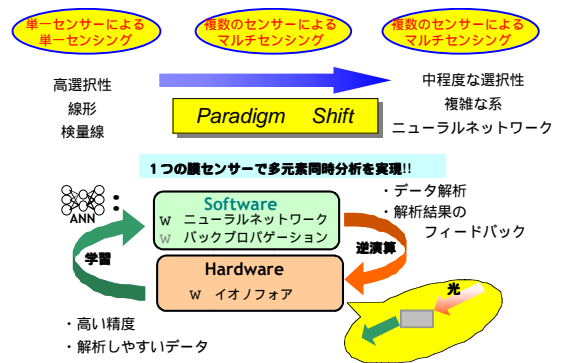


図 5 スマートケミカルセンサーシステム

良好な直線関係が成立した。また図 3 に示すような SPR 現象を画像として観測できる二次元イメージング SPR センサーの開発を行い、Windows 上で簡単に操作をすることができ、光学系の配置を全自動でセッティングすることが出来た。さらに、感度の面においても、10 μm の分解能を達成することに成功し、酵素反応を観測することにも成功した。また、図 4 に示すような光導波路の特徴と SPR 現象を組み合わせた光導波路型 SPR センサーを設計し、SPR 法と同時に、吸収、蛍光、電気化学測定を行うことが出来るシステムの開発も行っている。

(2) 高機能情報色素およびオプトードの開発

ニューラルネットワークを用いたコンビナトリアル化学センシングを利用した多成分同時定量法を提案した。またこの方法を基に、図 5 に示すような 1 つの膜から多成分同時定量を実現するスマートケミカルセンサーシステムを提案した。その結果、8 種類の色素と 3 種類の重金属イオンを組み合わせた系を構築し、金属イオン濃度を変化させたときの吸収スペクトルをコンピュータに学習させることにより、精度よく各金属イオン濃度を定量することに成功した。

(2) 新規センシング材料研究

(i) 蛍光ラベル化プローブ

マグネシウムイオンは、酵素反応、ホルモンの分泌、筋肉の収縮など、カルシウムイオンと同様、生体に不可欠なイオンであり細胞内のエネルギー通貨である ATP あ

るいは記憶と学習の観点から注目されている NMDA と結合し、種々の酵素反応を制約していることが知られている。そこで本研究ではマグネシウムイオンに対して有効な配位サイトとして知られている β -ジケトン構造を有するクマリン誘導体と、蛍光団としてフルオレセインを組

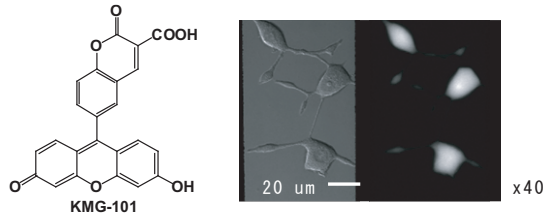


図6 マグネシウム蛍光プローブ(KMG-101)と細胞イメージング像

み合わせた化合物(KMG-101)を設計・合成し、その特性を評価した。その結果、図6に示すように KMG-101 はマグネシウムイオンと錯形成したときのみ、蛍光スペクトルに顕著な変化が観察された。さらに神経類似細胞(PC-12細胞)に投与したところ、KMG-101 は細胞内に均一に分散し、マグネシウムイオンの動態が一部明らかとなった。

加えて、土壤汚染やアルツハイマー疾患との関連があると指摘されているアルミニウムに高感度な蛍光プローブの開発にも成功した。

(ii) アダクティブ MS プロープ

LC/MS は化学、生物学を始めとした様々な分野で頻繁に利用されている汎用性の高い分析機器である。LC/MS において高感度検出を行うための必要条件として試料の高いイオン化効率が挙げられる。通常行われる手法として、液体クロマトグラフィーの移動層に酸性物質あるいは無機塩を添加する方法が用いられているが、使用する移動層との組み合わせによっては感度が低下したり、装置の汚染を引き起こることが知られている。そこで図7のように、あらかじめ電荷(4級アミン)を有するラベル化試薬(アダクティブ MS プロープ)を設計・合成し、サンプルの高感度検出を行った。これまでに、カルボキシル基、アミノ基、ホルミル基及び水酸基を持つ試料をラベル化する目的として、4種類の MS プロープの合成を行い、その特性評価を行ったところ、ラベル化することにより、高感度定量が可能となった。このような試薬は、生化学、医学、環境科学などの分野で広く使われると考えている。

(iii) アダクティブ反応プローブ

シックハウス症候群の原因物質であるホルムアルデヒドのみと反応し、発色する分析試薬を設計・合成した。また、開発した試薬を利用して、ホルムアルデヒドモニタを開発した。その結果、厚生労働省の定める室内濃度指針値である 0.08ppm レベルを約 5 分で計測することが出来るハンディーなセンサーが完成した。このセンサーは、ベンゼン、トルエンなどの妨害物質の影響を受けることなく、正確にホルムアルデヒド濃度を検出すること

ができる。簡便で濃度直読式のため、シックハウス問題に関する室内環境のモニターとして数多く利用されることが見込まれている。

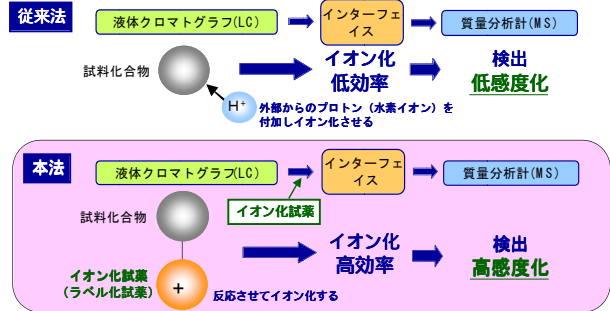


図7 アダクティブマスプローブを利用した高感度質量分析法の概念図

以上のように本事業では、分子自身が機能を持つ化学センシング分子の開発、及びそれらを利用したセンサーデバイスの開発まで幅広く研究し、図8のようなニーズに適合して、様々な化学物質を巧みにしかも簡便に測定できる化学センサー、バイオケミカルセンサーの開発を進めている。

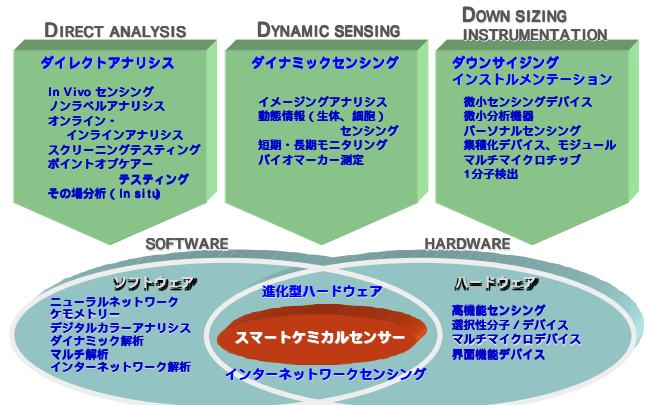


図8 化学センサー・センシングシステム開発研究の展開

< 研究員 >

- 鈴木孝治 (グループリーダー・慶應義塾大学理工学部・教授)
- Daniel Citterio (科学技術振興事業団・科学技術特別研究員)
- 栗原一嘉 (KAST・地域結集研究員(常勤))
- 鈴木祥夫 (KAST・地域結集研究員(常勤))
- 本田亜希 (KAST・地域結集研究員(常勤))
- 岡部浩昭 (科学技術振興事業団・科学技術特別研究員)
- 岩澤尚子 (KAST・地域結集研究員(非常勤))
- 柿崎佳子 (KAST・地域結集研究員(非常勤))
- 宮崎真抄子 (KAST・地域結集研究員(非常勤))
- 田中さえみ (KAST・地域結集研究員(非常勤))