

学位論文及び審査結果の要旨

氏 名 羽中田 祥司

学位の種類 博士(工学)

学位記番号 工府博甲第496号

学位授与年月日 平成28年3月24日

学位授与の根拠 学位規則(昭和28年4月1日文部省令第9号)第4条第1項及び横浜国立大学学位規則第5条第1項

学府・専攻名 工学府 物理情報工学専攻

学位論文題目 **Supersensitive bio-marker sensing using photonic crystal nanolaser**
(フォトニック結晶ナノレーザによる超高感度バイオマーカーセンシング)

論文審査委員 主査 横浜国立大学 教授 馬場 俊彦
横浜国立大学 教授 荻野 俊郎
横浜国立大学 教授 國分 泰雄
横浜国立大学 教授 荒川 太郎
横浜国立大学 准教授 大矢 剛嗣
横浜国立大学 准教授 西島 喜明

論文及び審査結果の要旨

本論文は、極微小半導体レーザであるフォトニック結晶ナノレーザのバイオセンサ応用において、医療用バイオマーカータンパク質を高感度センシングすることに成功したことを報告している。バイオマーカー検査は、癌、アルツハイマー病などの重度疾病を早期発見できる可能性をもつ。もし極微量タンパク質を捉えることができれば、疾病の罹患や進行と強く関連するバイオマーカーが検出できるようになる。ただし一般に生体試料には大量の不純物が含まれており、そこから微量の目標タンパク質を選択的に検出しなければならない。本研究は、これまでのナノレーザバイオセンサでは実現されていなかった、高感度と高選択性を併せもつバイオセンシングを実証した。選択検出の基本的な手順として、ナノレーザ表面にあらかじめ目標タンパク質と特異結合する分子を修飾する。本研究は、まずモデルとなるタンパク質に対してこのような修飾条件を最適化した。具体的には牛血清アルブミン(BSA)、ストレプトアビジン(SA)という汎用タンパク質に対してそれぞれ特異結合する抗BSA抗体とビオチンを修飾し、選択検出を確認した。特にSAについては100zM以下の超低濃度からの検出が観測され、しかも不純物としてBSAを1 μ M混入させた試料にお

いても、選択比は 10^{13} と極めて大きかった。ただし SA とビオチンの特異結合は、通常のタンパク質の抗原抗体反応に比べて親和定数が 6 桁大きく、これがそのまま実際のバイオマーカーに適用できるかどうかはさらに調査が必要だった。そこで次に実際のバイオマーカーとして前立腺特異抗原 (PSA) を目標にし、その抗原抗体反応の検出を試みた。汎用的なタンパク質定量法である酵素結合免疫反応法 (ELISA) により希釈濃度を校正し、ナノレーザにおける PSA の検出限界を調査したところ、 1fM 以下が評価された。これは ELISA よりも二桁以上も高感度であり、特に前立腺癌の術後の再発モニタリングに有効な値である。また SA のときと同様に、BSA を混合した不純物試料に対してもセンシングを試したところ、表面活性剤であるエタノールアミンによって不純物の吸着を抑えることにより、 10^{10} という高選択比が可能になった。これはヒト由来の血液試料を千倍に希釈しても、ELISA を凌駕する感度を保持できることを意味する。以上より、本論文はナノレーザバイオセンサを医療応用に結びつける基本的な性能の実証を報告しており、博士論文として十分に価値があるものと判断される。