

## 体外受精卵を客観的に安全に評価できる半導体バイオセンシング技術の研究開発とその生殖補助医療分野への新たな展開

東京大学大学院工学系研究科 坂田 利弥

〈トピック〉 生殖補助医療の現場において、体外受精卵の客観的、定量的指標に基づく評価・選別法の創出が求められるなか、我々が推進する半導体バイオセンシング技術により、受精卵を安全に客観的に評価可能となった。また、本研究により、これまで異分野で平行して発展してきた生殖補助医療分野と半導体分野が交差し、新しい原点、座標軸を持った分野の創出、改革が起きたと考える。

〈概要〉 生殖補助医療技術 (Assisted Reproductive Technology; ART) が不妊症の治療に導入されるようになり、同時に産婦人科医以外の技術者の役割が重要となってきている。ART では体外受精-胚移植を実施する上で、いかにして良好胚を選択するかが最も重要となる。良好な胚移植の選択には、短時間でかつ非侵襲で実施される必要があるため、割球の均一性やフラグメンテーションの割合を基にした顕微鏡下での形態的特徴により判断することが一般的である。しかしながら、この選択法は、技術者による熟練した技術が必要となり主観的な手法であるため、選択後の着床率および発生率に対する効果については十分な確証が得られておらず、客観的、定量的で安全性に優れた新たな評価法の提案が望まれている。

一方、エレクトロニクスの分野で半導体産業は1970年代から急速に発展し続け、デバイスサイズはムーアの法則に従ってnmスケールまでに小型化し続けている。しかしながら、更なるスケールダウンを実現するには現状のシリコンベースのデバイスだけでなくカーボンナノチューブなどナノスケールの機能性材料の利用が必要であると言われている。同時に小型化・集積化とは別に半導体デバイスの異分野への応用が議論されバイオ分野への展開が期待されている。そのような背景の中、これまでに我々の研究グループは、シリコン(Si)を基板とした電界効果トランジスタにより、遺伝子、タンパク質、細胞の機能計測を実施し、半導体バイオセンシング技術によるバイオ分析の可能性について実験的に明らかにしてきた[参考文献 1-3 など]。図1の模式図に示すように、半導体バイオセンシングデバイスはSi(n型あるいはp型)をベースに厚さ100nm程度のSiO<sub>2</sub>/Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>をゲート絶縁膜とした構造である。測定原理として、ゲート絶縁膜表面を測定溶液に浸漬し、ゲート電位(V<sub>G</sub>)は測定溶液に挿入されたAg/AgCl参照電極により制御されている。例えば、ゲート絶縁膜表面にDNAのような水溶液中で負電荷を有する分子が、あるいは、正電荷を有する水素イオンが吸着すると、これらの分子、イオンの電荷とSi中の電子が薄い絶縁膜を挟んで静電的に相互作用する。その結果、Si表面のチャネル部での電子密度が変化、すなわちドレイン電流(I<sub>D</sub>)が変化するため、ゲート絶縁膜表面での電荷を有する分子やイオンの吸着を電氣的に検出することができる。このように、本原理を用いることにより、分子やイオン固有の電荷を検出できるため非標識での検出が可能となり、特に、細胞の膜表面から出入りする分子やイオンの電荷を非侵襲で直接モニタリングすることが可能となる。また、従来の半導体加工技術を利用すると一つの小型チップの上に複数の検出部をアレイ化し複数のサンプルの並列解析が可能、測定回路を組み込んだ安価な測定系を実現できるため光学系など高価な装置を必要としない、などもこのデバイスの利点である。

このように、半導体バイオセンシング技術の利点である“細胞の膜表面から出入りする分子やイオンの電荷を非侵襲で直接モニタリングすることが可能”が、ARTで求められている“良好な胚移植の選択には短時間でかつ非侵襲で実施される必要がある”、“客観的、定量的で安全性に優

れた新たな評価法の提案”という課題を克服するのに最適なバイオセンシング技術であると考えられる。本講演では、上記の異分野融合を提案し、生殖補助医療技術としての半導体バイオセンシング技術の有用性が得られたので報告する(参考 図2)。

<キーワード>

- 生殖補助医療技術 (Assisted Reproductive Technology; ART)  
体外受精や顕微授精のように卵子と精子を体外で受精させる医療技術のこと。
- 電界効果トランジスタ (Field Effect Transistor; FET)  
ゲート、ソース、ドレインの3端子からなる半導体デバイス。ゲート電極に電圧をかけることでソース-ドレイン端子間の電流を制御するトランジスタのこと。ソース、ドレインは主にシリコンなどの半導体中に作製される。
- バイオセンシング  
生体組織、細胞、生体分子などの機能解析のため計測・測定を行うこと。

<参考文献>

1. Toshiya Sakata, Masaki Ihara, Izumi Makino, Hiroshi Ueda, and Yuji Miyahara, “Open sandwich-based immuno-transistor for label-free and highly sensitive detection of low molecular weight antigen”, *Analytical Chemistry*, in press (2009).
2. Toshiya Sakata and Yuji Miyahara, “Non-invasive monitoring of transporter-substrate interaction at cell membrane”, *Analytical Chemistry*, 80, 1493-1496 (2008).
3. Toshiya Sakata and Yuji Miyahara, “DNA sequencing based on intrinsic molecular charges”, *Angewandte Chemie International Edition*, 45, 2225-2228 (2006).

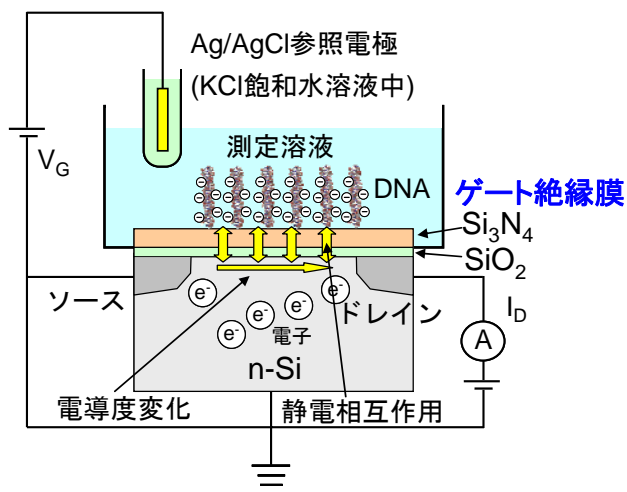


図1 半導体バイオセンシングデバイスの基本構造

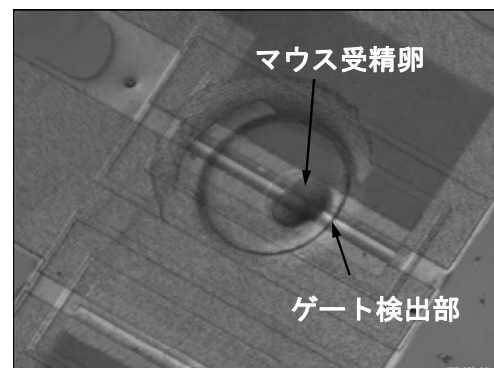


図2 半導体バイオセンシングデバイス表面におけるマウス受精卵

<連絡先>

〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1 工学部8号館731号室  
 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻  
 Tel&Fax: 03-5841-1842  
 e-mail: [sakata@biofet.t.u-tokyo.ac.jp](mailto:sakata@biofet.t.u-tokyo.ac.jp)