

DNA修飾金ナノ粒子で高感度検出

医工連携の実践者③④ 座古保 愛媛大学教授

金ナノ粒子の水溶液は、粒子が分散しているときは赤色、凝集しているときは青紫色になる。標的分子のみの有無によって、粒子の分散や凝集の状態変化が起こるようであれば、比色センサーとして使える。

分散や凝集の際に働くのが、粒子表面に修飾された分子同士の電位や化学結合だ。この表面修飾分子として、1本鎖DNAは使い勝手がよいと考えられている。まず、DNAの末端にチオール基があると、金表面と強固に結合して直立する。また標的分子と特異的に結合する立体的形状を取れたり（DNAアプタマー）、標的が1本鎖DNAであれば相補的な1本鎖で捕まえたりできる。ただし肉眼で判定するには、かなり多くの標的分子が必要だ。

こうしてDNA修飾金ナノ粒子

2週間滞在できるように手配してくれた。ついでにニューヨークやサンディエゴ、サンフランシスコの関係者を巡って約1カ月過ごし、改めて研究は面白いと感じた。初めての海外しかも一人旅だったが、ESSでの活動のお陰か英語には不自由しなかった。

西村氏の後任教授には、理化学研究所・生化学システム研究室（遠藤勲主任研究員）の副主任研究員だった長棟輝行氏が着任した。4年生と修士課程（94年に化学生命工学専攻へ改組）で制限酵素のアミノ酸組み替えシミュレーションを続けて96年、博士課程へ進んだ。

同課程3年目に入る頃、このまま続けても、博士号取得に必要な原著論文を書けそうにもないと気づいた。指導を担当した学生と、タシパク質を一度壊しフォールディングし直して活性を復活させる実験に取り組んでおり、そのデータで論文を書くことに方針変更した。1報目が出たのは4年目の3月で、5年目の3月に滑り込みで何とか学位を取得した。

学位取得のメドが立ったとき、すでに新卒就職活動のリミットは過

による検出の高感度化をリードしてきたのが、座古保・愛媛大学大学院理工学研究科教授（下写真）だ。

19年、20年と東ソーと共同で関連特許を出願、成立させている。25年に入ってからも、標的DNAと相補的なDNAを修飾した金ナノ粒子による凝集の検出感度に関わる因子を報告した論文が、2月の『Langmuir』誌、3月の『Scientific Reports』誌と立て続けに掲載された。

3年生で研究を開始

座古氏は72年、大阪府茨木市で生まれた。5歳下に弟がいる。生後間もなく東京さらに千葉市へ転居、小学校卒業まで過ごした。

84年、父が三重大学教育学部助教授へ転職（91年に教授、92年から大阪大学工学部教授）として、4月からどうしようと考えていたら、船津高志・早稲田大学理工学部助教授（02年から教授、04年から東大大学院薬学研究科教授）の研究室のポスドク公募を見つけた。実はテーマをフォールディングの実験に変更したばかりの頃、タンパク質のフォールディングを助ける分子シャペロンを1分子蛍光イメージング法で計測してメカニズムを明らかにするというのがあり、そのエレガントさに感銘を受けたことがあった。すぐに応募、幸い2年契約で採用された。

ラボの同僚たちが評価の高い雑誌への論文掲載を勝ち取っていく一方、座古氏はなかなか成果を出せなかった。契約満了直前、ようやくプレフォルテインとシャペロニンという分子シャペロンの相互作用解析の結果が出て、03年4月からも船津氏が引き続き雇ってくれることになった。ここから流れが変わり、論文を次々と出せるようになった。

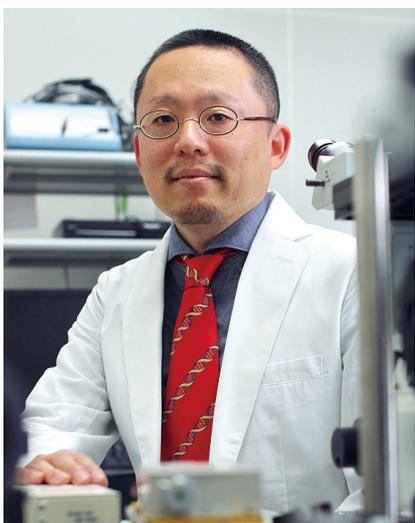
はじめはうまくいかず

船津氏の1分子蛍光イメージング法は、輝点の明るさの変化を蛍光顕微鏡で経時的に観察し、分子の状態や相互作用を精密に計測するといったものだった。ある学会でポスター発表していたら、理研・遠藤ラボで長棟氏と働いたことがある西村研OBの養王田正文・東京農工大学助教授（当時）から1分子計測技術を生かした共同研究に誘われ、船津氏も許してくれた。

大阪大学工学部教授）して単身赴任した。残りの家族は大阪電気通信大学の教員だった祖父そして祖母と大阪府高槻市で同居、座古氏は私立高槻中学、私立洛星高校へと進んだ。長期休みに父の研究室を訪ねては学生たちから相手をしてもらい、研究を面白そうだなと感じた。読書が好きで、図書館でたまたま『ご冗談でしょう、フリンマンさん』を見つけて読み、将来は研究者になりたいと思った。90年、現役で東京大学理科一類へ進学した。その入学直前に家族で日光旅行をして訪日客と触れ合い、英語は得意科目だったのに口々に会話できなかったことが悔しくて、ESSに入った。よい友人にも恵まれ、活動に打ち込んだ。気づくと生物学への関心が高くなっており、3年生からは扱う講座のあった工学部化学工学科へ進

ら大阪大学工学部教授）して単身赴任した。残りの家族は大阪電気通信大学の教員だった祖父そして祖母と大阪府高槻市で同居、座古氏は私立高槻中学、私立洛星高校へと進んだ。長期休みに父の研究室を訪ねては学生たちから相手をしてもらい、研究を面白そうだなと感じた。読書が好きで、図書館でたまたま『ご冗談でしょう、フリンマンさん』を見つけて読み、将来は研究者になりたいと思った。90年、現役で東京大学理科一類へ進学した。その入学直前に家族で日光旅行をして訪日客と触れ合い、英語は得意科目だったのに口々に会話できなかったことが悔しくて、ESSに入った。よい友人にも恵まれ、活動に打ち込んだ。気づくと生物学への関心が高くなっており、3年生からは扱う講座のあった工学部化学工学科へ進

ら大阪大学工学部教授）して単身赴任した。残りの家族は大阪電気通信大学の教員だった祖父そして祖母と大阪府高槻市で同居、座古氏は私立高槻中学、私立洛星高校へと進んだ。長期休みに父の研究室を訪ねては学生たちから相手をしてもらい、研究を面白そうだなと感じた。読書が好きで、図書館でたまたま『ご冗談でしょう、フリンマンさん』を見つけて読み、将来は研究者になりたいと思った。90年、現役で東京大学理科一類へ進学した。その入学直前に家族で日光旅行をして訪日客と触れ合い、英語は得意科目だったのに口々に会話できなかったことが悔しくて、ESSに入った。よい友人にも恵まれ、活動に打ち込んだ。気づくと生物学への関心が高くなっており、3年生からは扱う講座のあった工学部化学工学科へ進



は、プレフォルテインとシャペロニンの相互作用解析を続け、05年に『FEBS Letters』誌、06年に『Journal of Molecular Biology』誌で報告した。さらに、シャペロンが働きかける対象であるアミロイドの構造解析も始めた。08年に専任研究員へと昇進。アミロイドを形成しやすいタンパク質のインスリンが還元されて出来るアミロイドは無傷の線維と構造が異なり毒性も低いことを09年の『Biophysical Journal』誌に、また毒性のあるアミロイド構造のほうが細胞と接しやすいうことを12年の『ChemBioChem』誌に、プレフォルテインがアミロイドβ（Aβ）の線維化を抑制し、無毒性Aβ凝集体の形成に寄与す

ら大阪大学工学部教授）して単身赴任した。残りの家族は大阪電気通信大学の教員だった祖父そして祖母と大阪府高槻市で同居、座古氏は私立高槻中学、私立洛星高校へと進んだ。長期休みに父の研究室を訪ねては学生たちから相手をしてもらい、研究を面白そうだなと感じた。読書が好きで、図書館でたまたま『ご冗談でしょう、フリンマンさん』を見つけて読み、将来は研究者になりたいと思った。90年、現役で東京大学理科一類へ進学した。その入学直前に家族で日光旅行をして訪日客と触れ合い、英語は得意科目だったのに口々に会話できなかったことが悔しくて、ESSに入った。よい友人にも恵まれ、活動に打ち込んだ。気づくと生物学への関心が高くなっており、3年生からは扱う講座のあった工学部化学工学科へ進

ることを13年の『Biochemistry』誌に報告した。このアミロイドの構造解析では特許を2件出願しており、現在でも2本柱のひとつとして研究が続いている。

前田ラボでは他にも、近赤外線によるバイオイメージングを専門とする曾我公平・東京理科大学准教授（当時、本コーナー第4回に登場）と共同研究、近赤外線を受けて可視光を発するアップコンバージョンナノ蛍光体をプロンプトとして使えるよう、PEGで表面修飾し水中の分散安定性を飛躍的に高めて8年の『Journal of Materials Science』誌に報告した。翌年には腫瘍細胞をターゲットにできる蛍光体を仕上げ、『Biochemical and Biophysical Research Communications』誌に報告し、NEDOの若手研究タレント・革新的融合分野に「無機NIR蛍光体を用いた新規がん医療診断技術の開発」が採択されたことから医師とも接点ができ、医工連携研究の面白さとやり甲斐に気づいた。最終的には、蛍光体が診断と治療の両方に使える（セラノステイクス）と10年の『Journal of Nanomaterials』誌で、あるいは大腸腹腔鏡手術の

摘出部位検出に使えると16年の『Surgical Endoscopy』誌で提案した。ただし現職へ異動してからは休止状態だ。

せっかくだから金粒子も

そんな座古氏が金ナノ粒子研究にも手を出すことになったのは、せっかく前田ラボにいたのに触らないのはもったいない、と考えたからだ。この「せっかくだから」精神、どうやら両親から受け継いだらしい。

10年頃、前田氏が東大に持っていたラボの中国人留学生を指導するように言われた。金ナノ粒子と船津研で学んだ1分子計測の技術を組み合わせたら何かできないかと考えていたこともあり、散乱光の輝点強度を暗視野で観察することにした。結果、通常の比色より高感度に一塩基多型を検出できるとわかり、13年に『Chemical Communication』誌で報告した。

ちょうど愛媛大学が分析化学研究室の教授を公募していたことから、この高感度検出を武器に応募、15年に採用されて現職に就いた。

異動後もすぐ成果が出て、まずアミロイドのほうで16年、田中克典・理研準主任研究員（当時、本コーナー第25回に登場）と共同研究してAβの線維化を抑制する物質を発見、『Advanced Science』誌に報告した。その後も知見は深まり、過硝酸（PNA）がアミロイドのβシート化を抑制し無毒化すると、23年の『Biochemical and Biophysical Research Communications』誌と3月の『Chemical Physics Letters』誌で報告している。

一方の金ナノ粒子研究も順調に進み19年、散乱光による金ナノ粒子凝集観察の利点を『Analytical Sciences』誌で報告し、Hot Article Award、Most Cited Paper Awardを受賞した。

21年、標的でないのに金ナノ粒子を凝集させてしまうカナマイシンのような夾雑物がサンプル中に含まれる際でも、その影響を受けずに標的を検出できる「DNAブラシ法」を開発して21年の『RSC Advances』誌で報告した。

23年、エチレングリコール水溶液を凍結させることで金ナノ粒子に修飾する1本鎖DNAの密度を制御することに成功し、その密度が低いほど標的1本鎖DNAの検出感度は高くなる『RSC Advances』誌で報告した。

24年末には、スマートフォン活用の暗視野顕微鏡を開発、単一クラスターレベルで金ナノ粒子の観察をした結果、C反応性タンパク質（CRP）を臨床上有用なカットラインで簡易検出できたと『Sensors & Diagnostics』誌で報告している。

積み上がった座古氏の知見を生かせば、例えばインフルエンザが発症後1日経たないと抗原検査の感度不足で偽陰性になって服薬が遅れてしまうような問題はクリアできる。既存検査の置き換えは開発コストに見合う市場を期待しづらいものの、例えばアルツハイマー病の早期マーカーが血中から見つかったりすれば、夢は広がる。

「せっかくだから」精神は今も健在で、大学内での異分野共同研究を促すリサーチ・ユニット制度が発足すると早速手を挙げ、18年から「先端ナノ・バイオ分析研究ユニット」のリーダーを務めている。

ロハスメディア 川口恭