



バイオセンサの将来性

石森 義雄



バイオセンサという言葉聞いて、皆様は何を思い浮かべるでしょうか？生もののセンサ？バイオアッセイ？何か生物が関わっているセンサ？などなど……。たとえば温度センサや湿度センサのように、測る対象が明確になっている物理センサは、すぐにイメージできると思います。しかしバイオセンサというと、何か抽象的でつかみどころがないように思われてしまいます。これはひとえに定義が明確でないからだだと思います。生体関連物質を使ったセンサをバイオセンサと呼ぶと定義したとしても、ペプチドやDNA断片などを生体関連物質と呼べるのでしょうか？しかし、DNAプローブを使った遺伝子センサ（特定の遺伝子配列を持つ遺伝子を測定するセンサ）はバイオセンサの一種に含まれるのです。もっとバイオセンサが汎用化していろいろな所で使われるようになれば、徐々にこうした疑問は解消されるかもしれませんね。

さて私の専門は、バイオセンサなのです。大学院時代から今まで一貫してバイオセンサに関連する研究をしてきました。そこで私の経験を下に、これからバイオセンサ研究はどうなっていくのか、皆様に考えていただきたいと思います。

大学院時代

大学の学部時代には高分子工学科という学科に所属しておりました。ちょうど第一次石油ショックを経験し、これからの石油化学・高分子化学は衰退してしまうのではないかと勝手に考えてしまい、大学3年から理学部に足を運ぶようになりました。独学で生化学や核酸化学などの生物関連の学問を勉強するようになりました。大学院は資源化学研究所という所で過ごしました。まだバイオセンサやバイオテクノロジーという言葉もないような時代でした。所属した研究室では、バイオセンサやバイオテクノロジーの走りになるような幅広い研究が行われていました。私は超音波・光・電気などの物理エネルギーを利用して生物反応を制御するという仕事を行いました。たとえば、超音波を照射しながらグルコース酸化酵素（GOD）生産性の黒カビを培養すると、ある周波数・ある強度の超音波の照射下では、GODを菌体外に漏出しながら生育することを見いだしました。GODは菌体内酵素ですので、黒カビの堅い殻を破壊しなければ取り出す

ことはできませんでした。したがって黒カビを培養しながらGODが取り出せることは工業生産的には意義があると考えたのです。この研究では、培地中のGOD濃度を測定するために、グルコースセンサを作製することにしました。といっても、小型の酸素電極の電極表面に付ける酸素透過膜の内側に試料の培養液を一定量滴下するという簡単なものでした。この電極をグルコースの液に漬けると、GODの働きでグルコースが酸化分解され、同時に溶存酸素濃度が減少します。この減少量（電流値の減少量）からGODの濃度を見積もろうと考えました。私が作った初めてのバイオセンサだったのですが、試料の滴下にコツが必要で、なかなか再現性のある実験結果が得られなかったことを覚えています。温度センサなどの物理センサと比べて、データのバラツキが大きいと感じました。やはり生物材料をセンサに使うには、まだまだ改善の余地があることを実感した時代でした。

企業研究の時代

大学院博士課程の3年の時に、ふとしたきっかけである企業を訪問することになりました。たまたま所属研究室に助手の空きがなかったため、数年間外に出て修行をしてこい、と指導教官に言われたためです。その企業から研究生を受け入れていたというつながりで、無理やり見学させてもらいました。と言いますのも、その年の博士の採用枠はすでに埋まっていたからなのです。採用されないのなら、と見学時に受けた簡単な面談で、私の夢みたいなことを好き勝手に話させてもらいました。帰りがけに再度、担当者の方から本年度の採用はないと念を押されたため、大学に戻ってすぐにポスドクとして採用してくれそうな米国の先生に手紙を書いたことを覚えています。米国の大学からはすぐに採用の返事は来たのですが、それと前後して、何と見学に行った企業からも研究所に採用するという連絡が来たのです。指導教官に相談したところ、これから先の企業とのお付き合いもあるから、当面就職しておけ、数年したら戻してやるからと言われました。先生のその言葉を信じて、腰掛け気分ですべての企業に就職しました。どうせ数年でお別れなのだからと、かなり馬力をかけて多くの仕事をこなした記憶があります。

その企業に入って最初に与えられた仕事は、何と血中のグルコース濃度を測るグルコースセンサの開発でした。GODを混合したコラーゲンの膜を作製し、これを酸素電極の表面に固定化して使いました。コラーゲンをグルタルアルデヒド（GA）という試薬で架橋化する条件を最適化することが仕事でした（GODの漏出防止）。こちらの仕事は均一な酵素固定化膜を得ることが容易であったため、一枚のロット内でのセンサのバラツキは減少しました。しかしGA処理によりGOD活性の低下が認められ、せいぜい2ヶ月の寿命しか達成できませんでした（目標は1年以上）。このような状況の時に、ある電気メーカーから半導体技術を応用した使い捨てのグルコースセンサが発売されてしまいました。半導体技術を使っているので、個々のセンサの性能のバラツキは非常に小さく、使い捨てであるためGODの寿命（活性低下）も気にする必要はありません。私にとっては、まさに目からウロコの技術開発でした。長寿命の実現が難しいのであれば使い捨て型にする、という発想に私は驚いたのです。センサという固定概念に捕らわれたために、私にはまったく思いもよらないアイデアでした。次に私は、抗体を使った免疫センサの開発に携わりましたが、やはり長期間の保存ができず、実用化までには至りませんでした。

厳密に言えば、実用化の一手手前で座礁してしまったということになります。すなわち、実試料（血清）を使った免疫センサの評価試験において、あるガン患者の試料だけが異常に高い測定値を出してしまったのです。医療分析の世界では、原因不明の異常値が出るような分析装置は使うことができないのです。

これらの経験に懲りた私は、次の開発には安定な物質（寿命や活性低下がない物質）を使いたいと考えようになりました。そこで、活性低下を気にしなくてもよいDNAプローブによる遺伝子の電気化学的検出法（遺伝子センサ）の開発に挑戦しました。こちらは、グルコースセンサでの経験を教訓に、電気化学的DNAチップという形で実用化されつつあります。

今の仕事

現在私は科学技術振興機構（JST）の研究開発戦略センター（CRDS）という所で仕事をしています。なぜここで働くようになったのか私にもよく分かりません。ある日、上司に呼ばれてCRDSでの面接試験を受けに行つてこいと言われたわけです。まだCRDSがどのような組織であるかもまったく知りませんでした。幸いにも面接

試験に合格できて、その後CRDSへ出向という形で勤めることになりました（1年以上になります）。ここではナノテクノロジーユニットというセクションに所属しておりますが、バイオセンサも当然私の担当です。CRDSの仕事は、ある技術分野を決めてその技術を俯瞰し、その中から国の投資が必要な研究課題を提言するというものです。もともと親組織であるJSTは、主に大学や研究機関にファンディングする機関です。比較的若手の研究者を対象とした「さきがけ」や大規模な戦略研究課題をグループで解決する「CREST」などのプログラムが有名です。つまりCRDSでは、これらのプログラムとして取り上げるべき研究課題を提案しているのです。ただしCRDSのミッションとしては決してJSTだけを提言対象としているわけではなく、経産省や農水省、厚労省などの省庁や内閣府に対しても提言を行うことがあります。

さて、CRDSの立場からバイオセンサ開発を見てみるとどうなるでしょうか？まず、技術の俯瞰をしましょう。確かに前述のグルコースセンサのように実用化され、大量に使用されているバイオセンサもありますが、まだまだ実用化されていないものもたくさんあります。この原因を探っていくと、バイオセンサの信頼性向上に関する研究課題が残されていることが分かります。自分で研究しているときには、大きな可能性を秘めていると思っていたのですが、やはり寿命を含めたセンサの低信頼性が実用化のネックになっていると思うのです。しかし、バイオセンサでなければ測れない項目もたくさんあります。したがって今後は、信頼性向上のように、バイオセンサに関する基礎的な研究に重点的に国が投資することが重要だと考えます。潜在的に日本のバイオセンサ開発技術は大変高いと思います。基礎・基盤研究で世界をリードすることで、さらに競争力のある産業へと変身させられると思われます。このように重点的な国の支援を実施することで、バイオセンサの将来は非常に明るいものに変わるはずですが、現在の仕事では、直接研究はできません。しかし、自分たちが重要であると思われる研究課題を選択することで、研究者の視点をその分野に移すことができます。したがって、間接的に研究開発を実施していると自分では思っております。私自身は、企業での開発研究しか経験してきませんでしたので、基礎・基盤研究の重要性をあまり認識してきませんでした。CRDSでの仕事を通じて、本当の技術力は基礎・基盤研究が支えているものであることを痛感しております。