

## 超微量質量バイオセンサー

安部 智子

水晶は安定かつ高精度に周波数を制御出来る電子部品として、我々の身近な電子機器に必要な不可欠なものとなっている。水晶振動子は人工水晶から切り出した水晶板の両面に電極を取り付けた形をした素子で、逆圧電効果（ある種の結晶に電圧を加えると機械的なひずみを生じる現象）により一定の周波数で振動する。QCMは quartz crystal microbalance（水晶振動子マイクロ天秤）の頭文字をとったもので、水晶振動子の電極上に付着した物質の質量に応じて発振周波数が定量的に減少する特性を利用し、ピコグラムからナノグラムレベルの微量な質量変化を発振周波数変化としてモニターすることでリアルタイムに質量変化を測定する方法である。この周波数変化量と付着物質の質量との関係が1950年代に報告されて以降、水晶振動子センサーは薄膜を作製する際の膜厚計、無機・有機ガスを検出するための化学センサーとして広く用いられてきた。しかし、1980年代に水晶振動子が液相中でも発振可能であることが示されると、液体状態でのセンシングに関する研究が盛んに行われるようになった。そのため、化学、生化学、微生物学といったさまざまな分野でもQCMが使われるようになってきたが、近年特に注目されているのがバイオセンサーとしての応用であり、生物に由来する分子の相互作用を利用して特定の物質のみとの結合を検出する方法として用いられている。QCMバイオセンサーに用いられる分子としては抗体やDNAなどがある。たとえば、抗体を利用する場合には、振動子電極の表面上に固定化する抗体の種類を変えることでさまざまな抗原物質を計測できる。環境中の有害物質、唾液や血液など体液中に増加する疾患マーカー、食物に含まれるアレルゲン物質などを検出するためのセンサーとして期待されている。

日本では、日本電波工業やセイコー・イージーアンドジー、イニシウムなどが高感度なQCMセンサーシステムを発売している。これまで市販のQCM装置に用いられている水晶振動子は、基本周波数が9 MHzのものが一般的であった。基本周波数27 MHzのセンサーは9 MHzのセンサーよりも9倍の検出感度を持つ。溶液中で27 MHzや30 MHzの発振を測定出来るシステムが開発されたことにより<sup>2)</sup>、これまで変化量が小さすぎて測定困難であった生体内のさまざまな分子の相互作用の様子なども経時的に周波数変化として検出できるようになった。酵素1分子の反応にもすべて質量変化が伴うので、QCMにより周波数変化をモニタリングすれば、基質が酵素に結合する速度や生成物が酵素から解離する速

度も、周波数変化の速度によりリアルタイムに直接求めることができるようになる。QCMを用いた測定の応用については、イニシウムや日本電波工業が多くのアプリケーションをホームページ上で公開しているので参照されたい<sup>3,4)</sup>。

QCMは典型的な検出法を越える多くの利点を持っている。検出範囲が広く(1 Hz-30 MHz)、レスポンスも早い。そして、測定対象の分子に余計な人工的ラベル(標識)を付加する必要がない。近年、QCMが細胞の機能情報(たとえば、生細胞における分析物の薬学的効果など)を伝達するための二次センサーとして、つまりCell-basedバイオセンサーの開発に応用されている例が報告されている<sup>5)</sup>。培養細胞のいくつかの特徴、たとえば、細胞接着や増殖速度、細胞-基質相互作用のモニタリングなどである。従来の技術と比較して、初期細胞接着過程に関してもさらなる詳細が得られる可能性がある。

QCMは基本的に共振周波数により質量変化を測定する微量天秤として使用される場合が多いが、水晶振動子の特性(振幅、位相、インピーダンスなど)を測定し、付加質量以外の情報を得ることも可能である。これらの得られた特性から、吸着している物質や溶液の粘弾性解析や物性評価を行う手法も提案されている<sup>3)</sup>。弾性、粘性、膜圧などの物性値を算出する手法が開発され、つまり、従来の粘弾性測定器では解析できなかった膜表面の分子レベルでの粘弾性解析も可能となった。微量天秤としての利用だけでなく、さまざまな特性変化を総合的にリアルタイムで測定できる方法への発展が期待される。

また、現在いくつかの企業から市販されているQCMシステムは測定に必要な恒温槽や攪拌装置、周波数カウンター、発振回路などが一体型になっているものが多く、またデータ解析に必要なソフトも独自に開発され付属している。そのため、非常に精密ではあるが高価である。水晶振動子は単純な回路で安定した高感度発振が期待できる素子であるため、安価に身近に使用できるシステムとして今後QCMが開発されていくことも期待したい。

- 1) Marx, K. A.: *Springer Ser. Chem. Sens. Biosens.*, **5**, 371 (2007).
- 2) 古澤ら: *化学と生物*, **40**, 269 (2002).
- 3) <http://www.initium2000.com/application/>
- 4) <http://www.ndk.com/jp/products/search/napicos/index.html>
- 5) Wang, P. and Liu, Q.: *Cell-based biosensors-principles and applications*, p.207, Artech House (2009).