

酵素の力を効果的に引き出す新材料を開発し バイオセンサー性能を飛躍的に向上させることに成功

酵素の力をより効果的に引き出す新しい材料を開発しました。これにより、ヘルスケアなどに使われる電気化学バイオセンサーにおいて、酵素の反応効率と長期にわたる安定性を向上させることができました。また、その成果として、デバイス性能を飛躍的に向上にさせることに成功しました。

酵素は、人間の体内や自然界において、化学反応を助ける重要な役割を果たしています。しかし、そうした酵素をセンサーなどの電子デバイスで活用するには、酵素と電極の間で電子をやり取りする仕組みを作る必要があります。これが、従来の技術ではとても難しい課題でした。

本研究チームは今回、「金属有機構造体（MOFs）」という特別な材料を使うことで、この課題を解決しました。MOFsは金属と有機分子が組み合わさってできた、細かい網目のような構造を持つ材料で、ガス吸着などの分野で利用が進められています。MOFs自体は電気を流しませんが、この表面に電子を流す材料（メディエータ）を修飾しました。修飾した材料は、酵素と電極の間で電子をスムーズにやり取りできる「電線」のような役割を果たしてくれます。さらに、MOFsの設計に工夫を加え、酵素が働く場所（活性部位）に電子が届きやすくなるようにしました。また、酵素が壊れたり、測定が不正確になったりしないよう、ナノスケールにおける適切な構造を確保し、そこに酵素を保持できるようにすることも重要なポイントでした。

この新しい技術により、従来よりも効率的で長期間にわたって安定して計測できる酵素センサーが実現できるようになりました。将来的に病気の診断や環境のモニタリング、さらには持続可能なエネルギー技術など、さまざまな分野で活躍する可能性がある成果です。本研究チームは、今回の研究が科学の進歩だけでなく、人々の暮らしをより良くする一助になると信じています。

研究代表者

筑波大学数理物質系

辻村 清也 教授

研究の背景

酸化還元酵素^{注1)}はその高い選択性と触媒効率から、電極反応と組み合わせて活用する試みが、医療診断や環境モニタリング、エネルギー変換などの分野で広く注目されています。酵素を電子デバイスに応用するには、酵素と電極との間で電子を効率的にやり取り（電子伝達）できる仕組みが必要ですが、特に酵素の活性部位^{注1)}が分子内部に深く埋まっている場合は、電子伝達の促進が技術的に困難でした。

そこで、活性部位に近接できる低分子の酸化還元分子がメディエータ^{注2)}として用いられてきました。例えば、自己血糖測定装置においては拡散可能なメディエータが用いられていました。しかし、連続計測などより広範な応用を目指すには、メディエータを電極上に酵素とともに固定化する必要があります。これまで、共有結合などによる化学修飾を用いた酵素とメディエータの固定化が試みられてきましたが、これには複雑な工程や材料が必要で、適用できる酵素にも制約が伴いました。

そうした中、本研究チームは、金属有機構造体（MOF）^{注3)}に注目しました。MOFは非常に大きな表面積を有する材料で、エネルギー変換やガス分離の分野でそのポテンシャルが認識されてきましたが、バイオエレクトロケミストリーの分野での応用はまだ限定的です。本研究チームは今回、上記の課題に対して、MOFをメディエータの担体とし利用し、酵素と電極間の効率的な電子伝達を実現する新しいアプローチを提案しました。

研究内容と成果

本研究では、電子伝達を担うメディエータ分子の担体としてMOFを利用します。メディエータを高密度に組み込んだ**酸化還元活性のあるMOFs (redox-active MOF、以下 raMOF)**を設計することで酵素との効率的な電子移動を実現し、**酵素電極性能を飛躍的に向上させることに成功しました**。raMOFの設計においては、以下の点を特に重視しました。

1. 金属-リガンド組み合わせの最適化と酸化還元（レドックス）分子の選択

金属イオンと有機分子（リガンド）を適切に選択することで、電子伝達分子の高密度化と構造安定性の両立を実現しました。今回は、コバルトとメチルイミダゾールからなるMOFsを材料として選択しました。また、raMOFのレドックス分子として、1,2-ナフトキノン-4-スルホン酸を選択しました。レドックス分子のスルホニル基とコバルトの間で結合ができ、レドックス分子がMOFの表面に修飾できました（参考図A,B）。1,2-ナフトキノンの酸化還元部位が外側を向いていることで、溶液側に存在する酵素と良好に反応することを確認しました。さらに、このraMOFの製造には、自己組織化とリガンド交換を組み合わせた柔軟な手法を採用しました。これにより、従来の共有結合による固定化を超える設計の自由度を得ることができました。

2. 構造制御によるアクセス性の向上

MOFがraMOFとなる時に大きく構造が変化し、ナノスケールの凹凸ができます。そのサイズは酵素の担持に適しており、これにより酵素の活性部位への電子アクセス性を向上させました。また、MOFの表面に修飾されたレドックス分子間での電子移動メカニズムを解明しました。これにより、表面のレドックス部位の密度を最適化することで、電子伝達速度や酵素との反応性を制御できることを示しました。さらに、この修飾された酸化還元分子の酸化還元反応は、分子が溶液中に溶解している状態よりも非常に安定であることが分かりました。

3. 応答電流の安定性向上

酵素電極は、酵素とカーボンナノチューブとraMOFを炭素電極上に修飾することで得られます（参考図C）。さらに安定性と生体適合性を向上させるために、キトサンという天然ポリマーを用いて表面をコ

ーティングしています。すべて水系で、有機溶媒を用いない環境に優しいプロセスで酵素電極を得ることができます。

酵素電極の応答性とその安定性は従来技術と比較して飛躍的に向上しました。電極—MOF—レドックス分子—酵素のそれぞれにおいて、適切に調節されたお互いを引きつける力が働いているため、構成成分の機能を保持し、容易に脱離もしません。この技術はグルコースを酸化する酵素や乳酸を酸化する酵素に適用でき、グルコースや乳酸の濃度を長期間にわたって連続計測するセンサが実現できることが期待できます。効率も良いために、センサの小型化にも適しています。

今後の展開

今回の研究は、酵素電極の性能を大幅に向上させる可能性を示すものです。この技術は、従来の酵素センサやバイオ燃料電池の他にも、より高い耐久性が求められる医療用インプラントセンサなどの新しい分野への応用が期待されます。また、raMOF とカーボンナノチューブと酵素を混合し炭素や金属などの電極上に滴下するだけで酵素電極を得られるため、より低コストでデバイス製造が可能となり、使い捨て型のウェアラブルセンサへの応用が広がります。今後は、さらに高性能な raMOF の設計や実際のデバイスへの組み込みに向けた研究を進め、最終的には、医療やヘルスケア技術の進展に貢献する持続可能なバイオエレクトロニクス技術の実現を目指します。

用語解説

注1) 酸化還元酵素と活性部位

酸化還元反応を促進する生体触媒を酸化還元酵素という。また、酵素で実際に酸化還元反応が起きている部位を活性部位と呼ぶ。活性部位は酵素の分子内部に埋もれている場合が多く、電極との電子のアクセスが難しくなるので、メディエータ^{注2)}を用いる。

注2) メディエータ

酵素の活性部位と酸化還元反応し、電位運搬を担う酸化還元分子のこと。通常の使い捨て型血糖センサーでは、可溶性で拡散性のある分子が用いられている。しかし、連続計測を行うためには、メディエータを電極上に酵素とともに固定化する必要がある。この固定技術がボトルネックとなっていた。

注3) 金属有機構造体 (MOFs)

金属イオンと有機分子 (リガンド) が規則的に結合して形成される多孔質材料。構造の制御が容易で、触媒やガス貯蔵などに利用されている。しかし、一般に電気を通さないため、MOFs そのものを電極材料として利用することはできないかった。

参考図

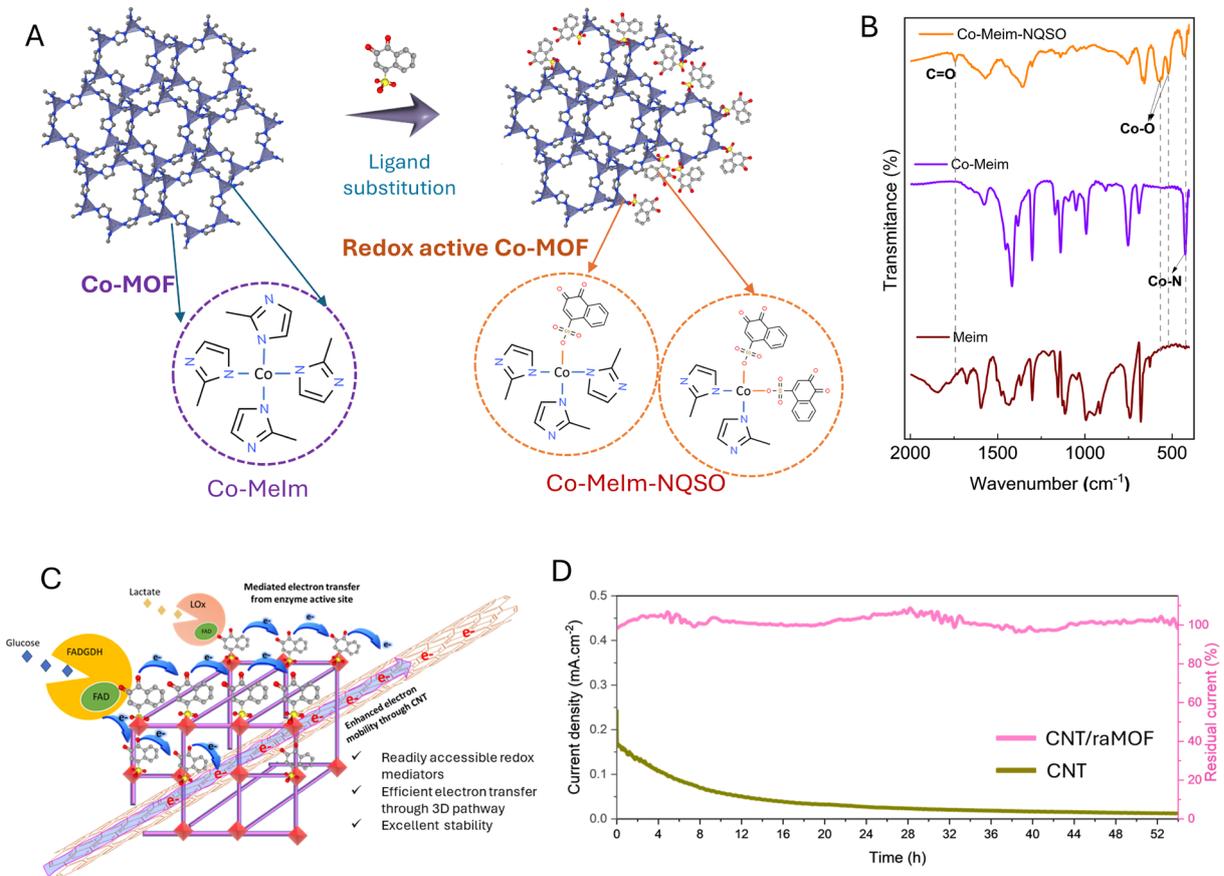


図1 (A) 左：MOFの構造。右が今回開発したレドックス活性のあるMOF。MOFの表面に酸化還元分子を修飾している。(B) 赤外分光によりレドックス分子がMOFを構成しているコバルトと結合していることを確認した。(C) の酸化還元活性を有するMOFと酵素（ここではグルコースを酸化するグルコース脱水素酵素）とカーボンナノチューブの複合体の反応模式図。(D) グルコースの酸化電流の時間依存性を調べた結果。MOFを含まないカーボンナノチューブと酵素を用いた電極と比較して、raMOFが存在することで大きな電流が安定して得られた。

掲載論文

【題 名】 Rational Design of Redox Active Metal Organic Frameworks for Mediated Electron Transfer of Enzyme

(酵素の媒介電子移動のためのレドックス活性メタル有機構造体の合理的設計)

【著者名】 Muhammad Rezki (筑波大学 国際マテリアルズイノベーション学位プログラム)、Md Motaher Hossain (筑波大学 技術補佐員)、Thomas Kouyou Savage (筑波大学 生命農学学位プログラム)、Yoshihide Tokunou (筑波大学生命環境系 助教)、Seiya Tsujimura (筑波大学数理物質系 教授)

【掲載誌】 Materials Horizons

【掲載日】 2024年12月19日 (オンライン先行公開)

【DOI】 <https://doi.org/10.1039/D4MH01538J>

問合わせ先

【研究に関すること】

辻村 清也 (つじむら せいや)

筑波大学数理物質系 教授

URL: https://www.ims.tsukuba.ac.jp/~tsujimura_lab/

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp