

# バイオイメージング用金ナノ粒子の開発

## ◇ ポイント ◇

- ① 糖誘導体を利用した金ナノ粒子の簡便な合成法を開発
- ② 糖鎖からタンパク質に至る各種生体分子の簡便かつ安定な固定化を実現
- ③ 各種診断・検査薬としての広い応用に期待

## ◇ 概要 ◇

高知大学 教育研究部 総合科学系複合領域科学部門 渡辺 茂 准教授は、粒子表面に生体分子を容易に固定化できる金ナノ粒子の開発に成功した。この金ナノ粒子は、還元剤および表面保護剤としてチオグルコースを採用しており、粒子表面がチオグルコースで被覆されている。さらに、その一部が酸化されて形成したカルボキシル基が粒子表面に存在し、分散安定性と表面の反応性の向上を実現した。

これまで生体内の抗原の分布や動きを観察するため、抗体等を粒子表面に担持させた金ナノ粒子（“免疫金コロイド”）が用いられてきた。このような金ナノ粒子では、生体分子が静電的な結合力を介して無秩序に吸着させられており、粒子表面からの脱離や吸着後の機能喪失が問題となっている。また、分子量の小さな生体分子は、金-硫黄結合を介して固定化する必要があり、チオール基を含む分子だけしか固定化できないなど担持できる分子が限られていた。今回開発した金ナノ粒子は、従来の金ナノ粒子に比べて、分子の大きさに関係なく幅広い生体分子の固定化を可能にすることが期待される。本技術は、3月10日付化学工業日報に掲載された。

## ◇ 開発の社会的背景 ◇

バイオイメージング<sup>1)</sup>技術の発展にともない、生体分子と結合し視覚化するプローブ<sup>2)</sup>の開発に高い関心が寄せられている。ナノメートルサイズの金ナノ粒子は、可視から近赤外領域の光と相互作用し、その溶液は鮮やかな赤色を呈している。金ナノ粒子のモル吸光係数<sup>3)</sup>は、色素分子の数万~十数万倍にも相当する。このような視認性に優れた金ナノ粒子をプローブとして利用すれば、飛躍的な感度向上が期待できる。さらに、粒子表面には多様な生体分子を集積化することが可能であり、精密な分子認識能はプローブの選択性を高めることができる。

## ◇ 研究の経緯 ◇

現在市販されている金ナノ粒子の多くは、クエン酸などイオン性分子で表面が保護されており、電解質が多く含まれる生体試料中では、静電遮蔽効果<sup>4)</sup>のために分散安定性に乏しい。これまでは安定性を高めるために、水溶性ポリマーで粒子表面を修飾するなどの方法がとられてきた。しかし、過度の安定性向上は機能の発現を阻害するなど安定性と機能を両立させるには至っていない。そこで、生体分子の構造安定化能に着目し、表面を糖のような水溶性の生体分子で修飾した金ナノ粒子を開発した。

## ◇ 研究の内容 ◇

開発された金ナノ粒子は、沸騰させた塩化金酸水溶液にチオグルコース水溶液を加え、30分程度加熱するだけで作ることができる（図1）。さらに、粒子表面にはカルボキシル基(-COOH)が自然発生的に形成されており、これを活性化することでアミド結合(-NHCO-)を介して、多様な生体分子を粒子表面に固定化できる（図2）。

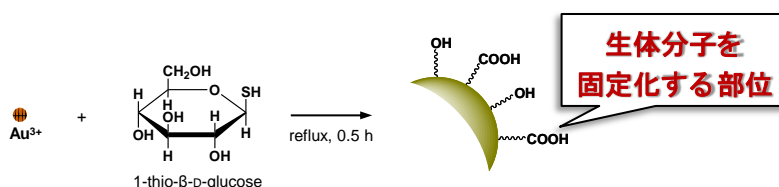


図1. チオグルコース保護金ナノ粒子の合成法

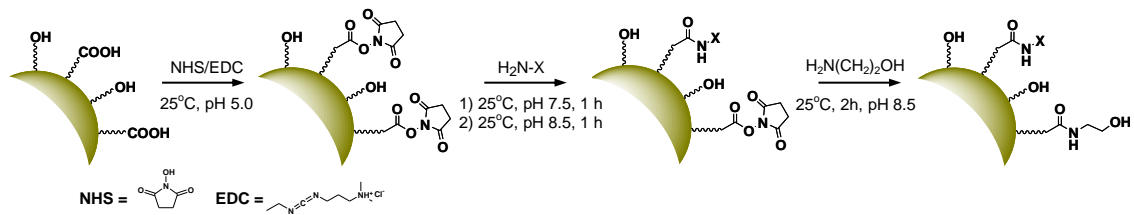


図 2. 粒子表面に生体分子を固定化する方法

図 3 は、粒子表面に単糖を固定化した金ナノ粒子が、レクチン<sup>5)</sup>の比色検出薬として働くことを示している。マンノース修飾金ナノ粒子の水溶液にマンノースと特異的に結合するレクチン (Concanavalin A) を添加すると凝集が誘起され、水溶液は赤色から紫色へと変化する。検査薬と試料を混ぜるだけで色調変化を通じて生体分子を検出できることから、煩雑な処理も高額な分析機器も必要としない診断・検査薬としての応用が期待できる。

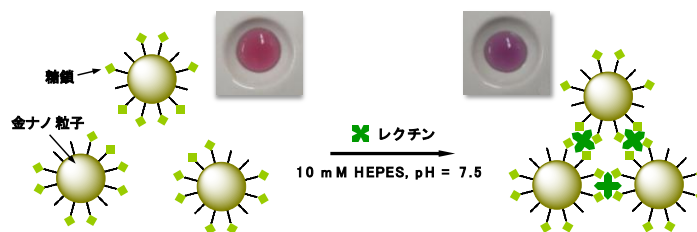


図 3. マンノース修飾金ナノ粒子を利用したレクチンの比色検出。マンノースと特異的に結合するレクチン(Con A)が存在すると金ナノ粒子が凝集し、溶液の色が赤色から紫色へと変化する。

#### ◇ 今後の予定 ◇

今回開発した金ナノ粒子は、バイオ分野での応用の可能性を評価するために量産化技術を確認し、サンプル出荷を行う予定である。抗体、レクチン、糖鎖など多種多様な生体分子を固定化した金ナノ粒子を作製し、癌、心疾患、糖尿病などの“生活習慣病”をはじめインフルエンザなどの“ウイルス”を対象とした新たな検査薬（検査キット）への応用用途を開発する。

#### ◇ 用語の説明 ◇

##### 1) バイオイメージング

DNA やタンパク質など細胞内で働く生体分子の分布を捉え、その動態を可視化する技術。

##### 2) プローブ

プローブとは、標的分子と特異的に反応・結合し、その前後で色や蛍光など検出可能な物性を大きく変化させる機能性分子。

##### 3) モル吸光係数。

物質が光を吸収する程度を示す指標として用いられる単位。1cmの厚みをもつ 1M の溶液を光が通過したとき、通過した光の強度 ( $I$ ) と入射した光の強度 ( $I_0$ ) の比の対数 ( $\log_{10}(I_0/I)$ )。

##### 4) 静電遮蔽効果

金ナノ粒子の表面にはイオン性分子が吸着し、静電反発によって粒子同士の凝集を抑制している。しかし、塩などの電解質を添加すると対イオンが粒子表面に結合し、電荷が中和される。その結果、静電反発が解消されナノ粒子は凝集する。

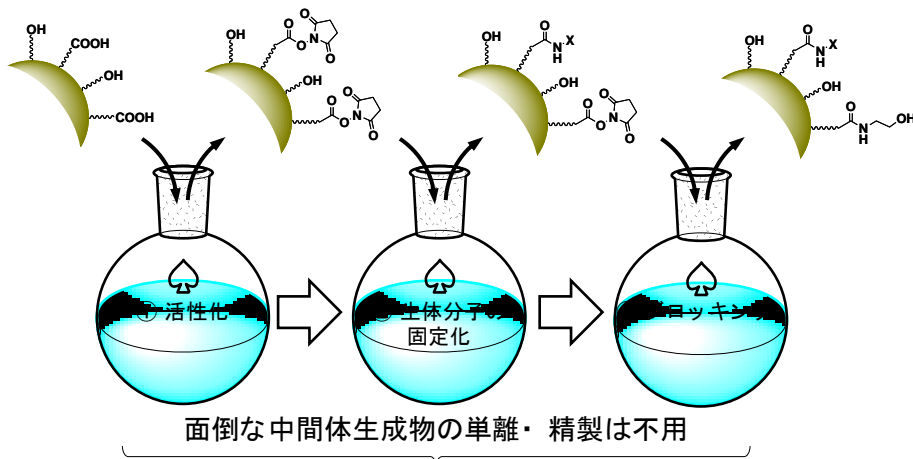
##### 5) レクチン

糖鎖と結合する酵素や抗体以外のタンパク質。

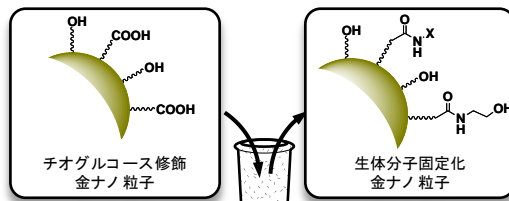
#### 問い合わせ

高知大学教育研究部総合科学系複合領域部門

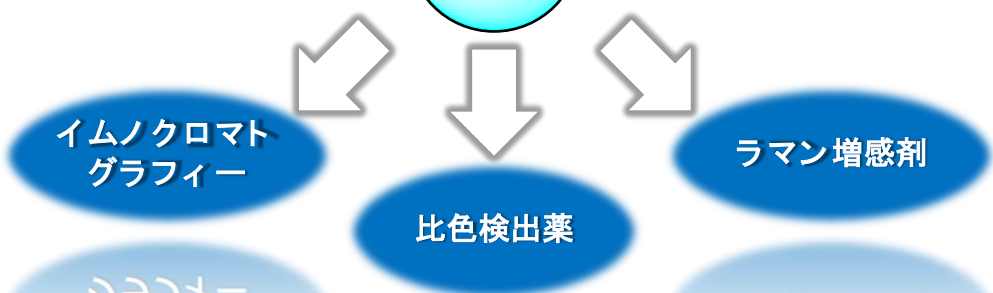
渡辺 茂 研究室 e-mail: watanabe@kochi-u.ac.jp



**One-pot反応**



簡便 & 効率的!!



**ナノ粒子イメージング技術の開発へ**