

固体ナノポアによる次世代DNAシーケンシング

産業科学研究所 バイオナノテクノロジー研究分野

准教授 筒井 真楠


<https://researchmap.jp/makusu>


研究の概要

ナノポア技術は、ナノメートルスケールの微小孔（ナノポア）にDNAを通し、イオン電流の変化から塩基配列を読み取る解析法である。現行の生体ナノポア型シーケンサでは、脂質二重膜に埋め込まれたタンパク質製ナノポアと、分子モーターとして機能する酵素分子が用いられてきたが、耐久性や大量製造の点で課題があった。そこで本研究では、半導体プロセスで作製される堅牢な固体ナノポアに着目し、生体ナノポアに匹敵する極微小孔を簡便かつ高歩留まりで形成することを目指して、金属イオンの析出・溶解反応を利用した孔径精密制御のための新技術を開発した。

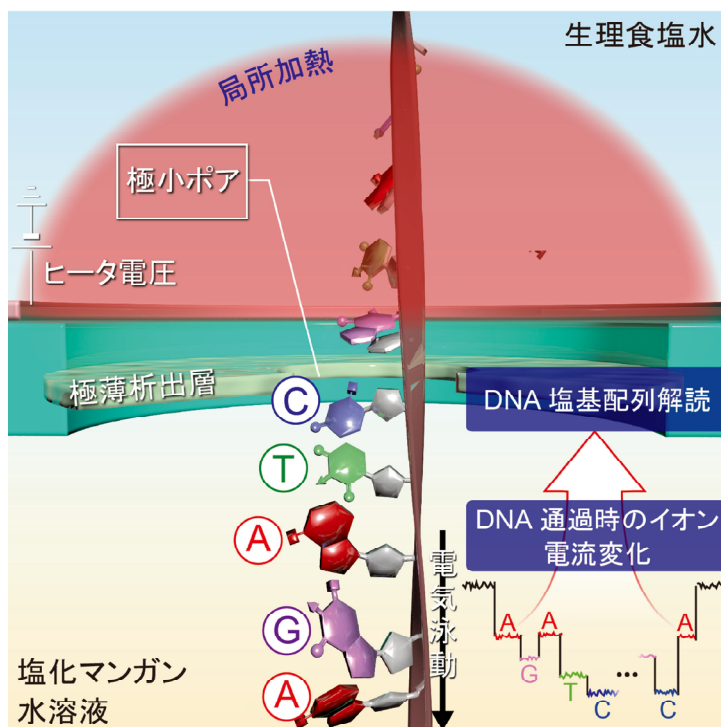
研究の背景と結果

次世代の遺伝子解析を担うナノポアシーケンシング法は、一本鎖DNAをナノメートルサイズの孔に通し、その通過に伴うイオン電流変化から塩基配列を読み取る技術である。従来は、生体由来のナノポアとモーター酵素を用いて二本鎖DNAの解裂を実現していたが、これらの生体分子は機械的に脆弱であり、生産性や長期安定性に課題があった。そこで我々は、半導体プロセスで作製可能な固体ナノポアに着目し、電場操作によって金属リン酸塩を可逆的に析出・溶解させることで、孔径を超高精度に制御する技術を開発した。さらに、ポア周囲に埋め

込んだ白金ナノヒータによって孔内を局所加熱し、長鎖DNAをその場で一本鎖化する新手法を確立した。その結果、4万塩基を超えるλファージDNAやプラスミドDNAの解裂および1分子検出に成功した。このように、ナノスケールでの温度制御と電場制御を組み合わせることで、従来は困難とされた固体ナノポアによる高効率・高精度なDNA配列解析が現実のものとなりつつある。現在は、量産可能なナノポアチップの開発と、固体ナノポアを用いた低消費電力・高信頼性のシーケンサ装置の社会実装に向けた研究を進めている。

研究の意義と将来展望

本技術では、電圧パルスで孔径をリアルタイムに調整し、検出対象にとって最適なサイズのナノポアを形成できる。これにより、DNA塩基の1分子識別が可能になることを確認している。また、白金製コイル状ナノヒータをナノポア近傍に配置し、局所的なジュール加熱でDNAを通過直前に一本鎖化する方法も確立した。加熱領域を極小化することで凝集を抑え、省電力で処理できるのが特徴である。これらの技術により、酵素を使わずに長鎖DNAを高速・高精度に読み取る固体ナノポア型シーケンサの実現が近づいた。将来的には、がんの早期検出や個別化医療などへの応用を期待している。本成果はNature Communications (2025) およびACS Nano (2025) に報告され、特許出願も進めている。



特許 PCT/JP2025/039039

論文 Tsutsui, Makusu; Hsu, Wei-Lun; Hsu, Chien et al. Transmembrane voltage-gated nanopores controlled by electrically tunable in-pore chemistry. Nat. Commun. 2025, 16, 1089. doi: 10.1038/s41467-025-56052-0
Tsutsui, Makusu; Hsu, Wei-Lun; Yokota, Kazumichi et al. On-site unzipping of single-molecule DNA in a spot-heated nanopore. ACS Nano. 2025, 19, 28900. doi: 10.1021/acsnano.5c09740

参考URL

キーワード ナノポア、DNA、NEMS、電気化学、ナノ流体