

学 位 論 文 の 要 旨

Graphene Field-Effect Transistor Biosensor Based on Avidin-Biotin Interaction (アビジン-ビオチン相互作用に基づくグラフェン電界効果トランジスタバイオセンサ)

氏 名 王 識宇 (Shiyu Wang) 印

グラフェンの極端な電気的特性とさまざまな有機高分子との適合性により、グラフェンは理想的なバイオセンシングプラットフォームになる。高度なナノ製造装置の開発に伴い、さまざまな GFET バイオセンサが登場した。この論文ではグラフェンの非常に高いキャリア密度とアビジンとビオチン化生体分子間の独自の相互作用を組み合わせることにより、生体分子の迅速、高感度、高特異性、低コストの定量化検出のための新しい GFET バイオセンシングプラットフォームを提案した。電流 I_{ds} の変動を監視することにより、ビオチン化生体分子を 0.4pM レベルで検出できる。 I_{ds} 値と特定の標的生体分子の濃度との関係は 1 対 1 で対応できるため、電流 I_{ds} 値から標的生体分子の濃度を迅速に推定できる。アビジン-ビオチン技術によるビオチン化生体分子の幅広い結合能力により、本 GFET はさまざまなバイオマーカーおよび生体分子の検出に使用できる。

グラフェンは炭素の一種であるが、素材としてはまったく新しいもので、これまでで最も薄いだけでなく、最も強いものでもある。電気の導体として、銅と同様に機能する。その優れた電気的特性と最も薄い厚さ (2次元材料) に基づいて、グラフェントランジスタは超高感度の生物学的および化学的センシングプラットフォームとして期待されている。

アビジン-ビオチン技術 (最も強力な既知の非共有相互作用) は、さまざまな種類の ELISA (酵素結合免疫吸着測定法) キット、ポリマーベースの検出、およびさまざまな種類の疾患に関連する個別のバイオマーカーを検出するための標識免疫センサに広く適用されている。(例えば癌やインフルエンザなどに対してである)。ここでは、グラフェン電界効果トランジスタ (GFET) でアビジン-ビオチン技術を採用し、サブピコモル (pM) 範囲でビオチン化タンパク質やヌクレオチドなどのビオチン化生体分子の特異的検出を実証した。さまざまなタンパク質やヌクレオチドと結合した後でも、ビオチン標識は強い親和性と特異性でアビジンとの結合能力を維持できる。したがって、この新しい高速検出プラットフォームには、リアルタイムの検出の可能性がある。特に大規模なエピソード検出とポイントオブケア検査では、この新しいタイプのセンサプラットフォームは独自の利点を発揮することが期待できる。

本論文の第 1 章では、最初にグラフェン FET バイオセンサの研究背景と研究動機を紹介した。次に、グラフェン FET バイオセンサに関する以前の研究に基づいて、特定の分子の pM レベルの迅速な検出の研究目的を示した。最後に、主な調査方法と基本的な知

識も、調査プロセス全体を通じて提示した。第 2 章では、グラフェンの応用とさまざまな分野でのその潜在的な応用に関連する最近の研究を幅広く紹介した。第 3 章では、グラフェンの電気的特性を紹介し、グラフェン電界効果トランジスタセンサに関連する電氣的理論的基礎を示した。上記の理論に基づいて、グラフェン FET センシングの分野で 2 つの重要な推論を提案した。この章の最後に、グラフェンの低温特性についても示した。第 4 章では、グラフェンの調製方法を体系的に示した。同時に、グラフェンの準備に関する経験から得られた知見も示した。第 5 章では、グラフェン電界効果トランジスタとグラフェン電界効果トランジスタをベースにしたバイオセンサの研究成果について示した。第 6 章では、アビジン-ビオチン技術に基づくグラフェン電界効果トランジスタバイオセンサに関する研究結果の要約を示した。

現在、臨床的検出が直面している最も直接的な問題は、特に現在の COVID-19 パンデミックの状況において、既存の検査方法のほとんどが PCR や ELISA を含む迅速な検査を達成できないことである。上記の考察に基づいて、GFET バイオセンサは、従来の検出方法と比較して超高感度および特異性で特定の生体分子の迅速な定量的検出を達成できる新しいタイプのバイオセンサとして、臨床診断のための潜在的に信頼できる基礎を迅速に提供し、大規模なエピソードの迅速なスクリーニングを達成することが期待される。GFET バイオセンサは 10 年前に発明されたが、この論文では新しいセンシングプラットフォームとして、グラフェン FET バイオセンサの基本的な知識と将来の方向性を示している。

学 位 論 文 の 要 旨

Graphene Field-Effect Transistor Biosensor Based on Avidin-Biotin Interaction
(アビジン-ビオチン相互作用に基づくグラフェン電界効果トランジスタバイオセンサ)

氏 名 王 識宇 (Shiyu Wang) 印

Graphene's extreme electrical properties and compatibility with different organic macromolecules make graphene to be an ideal biosensing platform. With the development of advanced nanomanufacturing equipment, various GFET biosensors have emerged. By combining the extremely high carrier density of graphene with the unique interaction between avidin and biotinylated biomolecules, we have proposed that the novel GFET biosensing platform for rapid, high-sensitive, high-specific, and low-cost quantify detection of biomolecules. By monitoring the variation of the current I_{ds} , the biotinylated biomolecules can be detected under 0.4pM levels. Since the relationship between the I_{ds} value and the concentration of the specific target biomolecules can be one-to-one correspondence so that the concentration of the target biomolecule can be rapidly estimated from the current I_{ds} value. Because of the wide range of conjugation capability of biotinylated biomolecules through avidin-biotin technology, the present GFET can be employed for the detection of various biomarkers and biomolecules.

Graphene is a form of carbon, and as a material it is completely new - not only the thinnest ever but also the strongest. As a conductor of electricity, it performs similarly to copper. Based on its excellent electrical properties and the thinnest thickness (2-dimensional material), graphene transistors are expected as an ultrasensitive biological and chemical sensing platform.

Avidin-biotin technology (the strongest known non-covalent interaction) has been diffusely applied in different types of ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kits, polymer-based detection, and labeled immunosensors for detecting distinct biomarkers related to different kinds of diseases (such as cancer and influenza). Here we employed avidin-biotin technology in graphene field-effect transistor (GFET) and demonstrated the specific detection of the biotinylated biomolecule such as biotinylated protein and nucleotide in sub-pico molar (pM) range. Even after being conjugated with various proteins and nucleotides, the biotin label can still maintain the binding ability with avidin with strong affinity and specificity. Therefore, this novel rapid detection platform

has real-time detection potential. Especially for large-scale epidemic detection and point-of-care testing, this new type of sensor platform is expected to exert its unique advantages.

Chapter 1 briefly introduces graphene FET biosensor research background and research motivation at first. Then based on previous research on graphene FET biosensors, the research objective of pM-level rapid detection for specific molecules is proposed. Finally, the main research methods and basic knowledge are also presented during the entire research process. Chapter 2 extensively introduces recent research related to the application of graphene and its potential applications in various fields. Chapter 3 introduces the electrical properties of graphene and provides the relevant electrical theoretical basis for graphene field-effect transistor sensors. Based on the above theoretical, I proposed 2 important inferences in the field of graphene FET sensing. At the end of this chapter, the low-temperature characteristics of graphene are also briefly introduced. Chapter 4 systematically introduces the preparation method for graphene. At the same time, some of my personal experiences with graphene preparation are also inserted in this chapter. Chapter 5 describes my research result of the graphene field-effect transistor and the biosensor based on the graphene field-effect transistor in detail. Chapter 6 summarizes my research results about the graphene field-effect transistor biosensor based on avidin-biotin technology.

At present, the most direct problem facing clinical detection is that most of the existing testing methods cannot achieve rapid testing, including PCR and ELISA, especially in the context of the current COVID-19 pandemic. Based on the above considerations, the GFET biosensor, as a new type of biosensor that can achieve rapid quantitative detection of specific biological molecules with ultra-high sensitivity and specificity compared with traditional detection methods. To quickly provide a potentially reliable basis for clinical diagnosis, and is expected to achieve rapid screening for large-scale epidemics.

Therefore, the GFET biosensor, as an emerging sensing platform that has only been invented for a decade, I hope that this dissertation provides the basic knowledge and future directions of graphene FET biosensors.