

Title	Nano-Gap-Based Single-Molecule Measurement for Molecular Discrimination
Author(s)	Ryu, Jiho
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/96402
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Jiho Ryu)

Title

Nano-Gap-Based Single-Molecule Measurement for Molecular Discrimination
(分子識別のためのナノギャップを用いた一分子計測)

Abstract of Thesis

This thesis explores innovative approaches to broaden the application of single-molecule measurements across diverse fields. Departing from conventional methods of chemically bonding molecules to electrodes, the focus is on measuring single molecules freely diffusing in solution, presenting both challenges and opportunities for future research.

Chapter 1 introduces the significance of single-molecule measurements and discusses their methodological content, including recent advancements in machine learning for data analysis. Chapter 2 provides a theoretical foundation of single-molecule measurement and overview of machine learning algorithms, while Chapter 3 outlines experimental procedures and the application of machine learning in data analysis. The primary contributions of this thesis include pioneering measurement strategies and analytical methods aimed at enhancing discrimination accuracy of structurally similar molecules and simplifying traditional techniques.

Chapter 4 outlines how molecular modification of nano-gap electrodes significantly improves the discrimination accuracy for molecules. Chapter 5 explores the use of chemical environment changes to effectively discriminate molecules. Chapter 6 introduces a novel approach for single-molecule discrimination utilizing a new machine learning algorithm that addresses the limitations of conventional methods.

These findings propel single-molecule discrimination forward and extend its applications across biomolecular analysis, disease diagnosis, environmental monitoring, etc. Further research is warranted to validate methodologies, refine data analysis, and develop user-friendly implementations. In conclusion, this thesis establishes a foundation for advancements in molecular analytical methods, contributing to the evolution of single-molecule measurement techniques, and fostering innovation in scientific exploration and technological development.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (JIHO RYU)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	谷口 正輝
	副 査	教授	中澤 康浩
	副 査	教授	松本 卓也

論文審査の結果の要旨

本論文では、1nm 以下の電極間距離を持つナノギャップ電極を用いて、電極-1 分子-電極接合（1 分子接合）を形成し、1 分子接合の電気計測により、1 分子を高精度に識別する手法の研究を行った。本論文の新たな知見は、以下のように要約される。

1 分子接合に基づく 1 分子計測は、DNA や RNA などの塩基配列を決定する新たな分析手法を開拓するとともに、これまでの手法では検出が困難であった化学修飾塩基分子の識別を可能にした。一方、1 分子計測で得られる電流-時間波形は、1 分子の大きさ、構造、電荷、および電子状態の情報を持つものの、それらの情報を解析的に抽出し、定量評価することが困難であった。電流-時間波形そのものを機械学習する手法の導入は 1 つの電流-時間波形で 1 分子識別を可能にしたが、類似構造の分子種の高精度識別は課題であった。そこで、1 分子電気伝導度に影響を与える電極-分子間相互作用と計測環境の pH を制御する計測手法と、機械学習に基づくデータ解析法の両面から、1 分子識別精度を向上させる手法の原理構築を目的とした。

1 分子接合の電気伝導度が、電極-分子間の電子的な相互作用に強く依存することに着目し、対象分子と水素結合を形成するメルカプト酢酸で電極表面を修飾した。対象分子として、分子両末端にカルボン酸を持つアスパラギン酸と片方にのみカルボン酸を持つロイシンを用いた。1 分子計測で得られた電流-時間波形の機械学習により、非修飾電極と修飾電極を用いたときの 2 分子識別精度は、それぞれ、55%と 79%であった。水素結合を介した分子認識の導入により、電極-分子間の電子的相互作用の強さの制御が可能となり、強い分子認識能は、高い識別精度を与えることを明らかにした。

溶液の pH は対象分子の電子状態を変化させるため、識別が困難な分子種も適切な pH の選択により、高精度な識別が可能になると期待される。本論文では、類似構造を持つドーパミンと L-ドーパを対象分子とした。pH7.6 の溶液における計測では、電流-時間波形の機械学習を用いた 2 分子の識別精度は 54%であったが、pH3 の溶液では、83%の 2 分子識別精度を達成した。pH3 の L-ドーパでは、プロトン付加による分子内環化反応が生じていることが量子化学計算から示唆され、分子構造と電子状態の変化が、大きな電流挙動の違いの原因と考えられた。この結果は、計測環境の変化が識別精度を向上させる手法になることを明らかにした。

化学平衡にある分子のように、個別に分離・抽出できない分子種もある。この場合、1 種類の分子から得られる電流-時間波形の機械学習を行うことができない。そこで、混合溶液から分子種を判別する手法を開発した。この手法は、カーネル密度推定と無ラベルデータ分類アルゴリズムを利用した機械学習であり、2 種類の分子種を対象とする場合、2 種分子の異なる混合比を持つ溶液の計測データのみで学習が可能となる。2 種の核酸分子の混合溶液の計測から、本手法の混合比の推定精度が、従来法より向上することを見出した。本手法は、これまで解析が困難であった分子種の 1 分子計測も可能にすると期待される。

本論文で得られた結果は、ナノギャップ電極を用いた電氣的な 1 分子計測の分野に大きく貢献し、1 分子レベルの分析手法の原理確立に寄与すると期待される。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値があるものと認める。