



報道関係各位

平成28年12月22日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「水素イオンセンサーを用いて生体膜のバリア性を評価する新手法の開発」 — ナノメディシンの安全性評価に期待 —

【ポイント】

- 細胞を保護する生体膜の乱れを迅速かつ高感度に計測する技術の開発は、細胞工学やナノマテリアルの安全性を担保するうえで重要です。
- 本研究では、最小分子である水素イオン(プロトン)の漏出を電氣的に計測することによって、生体膜に形成される分子サイズの空孔を検出する新しい方法を開発しました。
- 本手法は、従来法では検出不可能な極微な細胞膜障害性を計測する方法論を提供するとともに、機能性ペプチドやナノマテリアルの生体膜透過機構の解明に貢献することが期待されます。

東京医科歯科大学生体材料工学研究所の合田達郎助教、宮原裕二教授らの研究グループは、細胞膜のダメージを高感度かつリアルタイムに計測する新たな手法を開発しました。この研究は、文部科学省新学術領域研究「ナノメディシン分子科学」(#26107705)、中谷医工計測技術振興財団「開発研究助成」、科学技術振興機構(JST)戦略的創造推進事業 CREST「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」などの支援のもと遂行され、その研究成果は、国際科学雑誌 *Acta Biomaterialia* (アクタ バイオマテリアリア)に、2016年12月9日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

細胞の皮膚とも例えられる生体膜は、厚さ6-10ナノメートル(nm:10億分の1メートル)の自己組織化リン脂質二重膜からなり、細胞質を外界から隔離して細胞微小環境を維持するための保護膜です。生体膜は、水分子やステロイドホルモンなどの低極性分子は透過するものの、電解質イオンや荷電分子・高分子は透過しない半透膜としての性質を有します。近年、細胞工学やナノテクノロジーの進展にともない、バリアである生体膜を越えて、細胞質に機能性分子や核酸医薬を送達する技術開発が盛んにおこなわれています。同時に、これらの新技術や新材料に対する細胞毒性や生体適合性を担保することが求められています。しかし、細胞膜のダメージを評価する従来法は、感度が十分であるとは言い難く、生体材料とナノ材料との相互作用により形成される極微な生体膜の乱れを検出することは困難です。

【研究成果の概要】

直径 0.1 ナノメートル程度の水素イオンは実在する分子のなかで最も小さい分子ですが、正常な生体膜を透過することはありません。この性質に着目し、本研究チームでは、生体膜に形成される微小な空孔を検出するために、水素イオン(H^+)の細胞外漏出を電氣的に計測する新しい測定法を開発しました。生体膜近傍の局所的な水素イオン濃度(pH)を正確に測定するために、pH センサーである半導体デバイスの上に培養細胞を直接播種しました。細胞の代謝にともなう pH 変動を除外するために、塩化アンモニウムを外部刺激として加えた際の pH 変動から生体膜イオン漏出を評価する、アクティブな計測法を見出しました(図 A-B)。実証実験として細胞毒性を有する化合物を様々な濃度で細胞に作用させたところ、わずか 1~3 分間で生体膜の乱れを検出することに成功しました(図 C)。また、従来法として、生体膜から漏出する直径 6 ナノメートル以上のタンパク質であるヘモグロビンを計測する赤血球溶血試験を同じ化合物に対しておこない、研究グループが開発した測定法と比較しました。その結果、20 分間のヘモグロビン漏出度からでも検出できない分子サイズの空孔形成を、水素イオンの細胞外漏出の計測によって短時間かつ高感度に検出できることが明らかとなりました(図 D)。また、本手法により得られた結果と、溶血試験結果との間には高い相関関係が見られました。

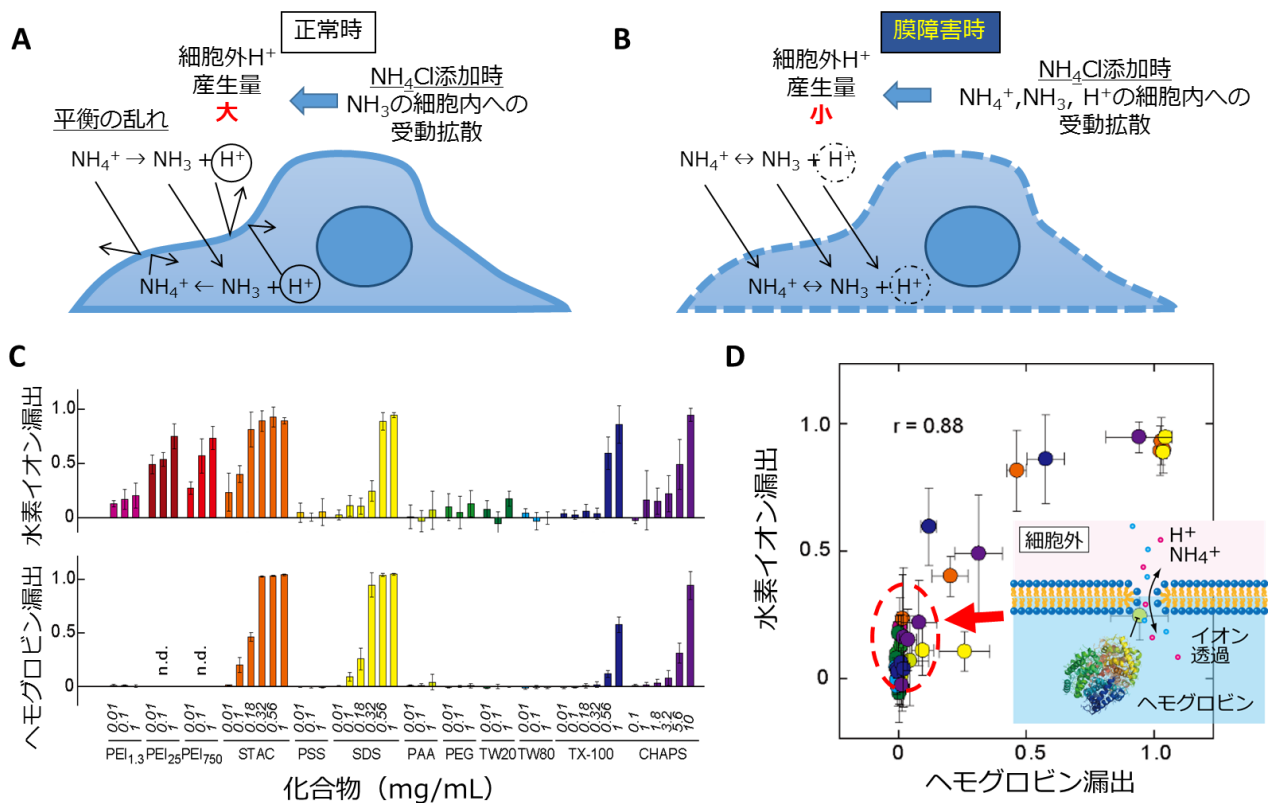


図. 水素イオン漏出による生体膜障害性の評価。A. 正常な生体膜。B. イオン漏出時。C. 化合物を暴露した際の水素イオン漏出度とヘモグロビン漏出度。D. 水素イオン漏出とヘモグロビン漏出の相関プロット。

【研究成果の意義】

生体膜の乱れを迅速かつ高感度に検出する本手法は、ナノメディシンに用いられる様々な機能性ナノマテリアルの安全性を評価するのに適しています。また、半導体デバイスの小型化・高集積化能を生かして、高スループットな創薬スクリーニングへ応用することも可能であると考えられます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 バイオエレクトロニクス分野

合田 達郎(ゴウダ タツロウ)

宮原 裕二(ミヤハラ ユウジ)

TEL:03-5280-8097 FAX:03-5280-8135

E-mail: goda.bsr@tmd.ac.jp または miyahara.bsr@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp