



細胞膜にかかる圧力に応答可能な 人工カリウムイオンチャネルを開発

— 次世代バイオセンサーや難治性疾患治療への応用に期待 —

【要点】

- 触覚の知覚などに関わる天然の機械受容チャネルと同様の圧力応答性を示す人工イオンチャネルを作製
- フッ素原子を含む環状の両親媒性分子を合成。カリウムイオンを選択的に輸送
- 多様な生命現象の根幹を担う、イオンチャネルと同様の機能を有する人工分子の開発によって、高性能なバイオセンサーの開発や難治性疾患の治療に期待

【概要】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系の佐藤浩平助教、佐々木峻大学院生（研究当時）、松田涼利大学院生、および金原数教授らの研究グループは、横浜市立大学、東京大学と共同で、フッ素原子を含む環状の**両親媒性分子**（用語1）を新たに合成することによって、細胞膜にかかる圧力に応答しながらカリウムイオンを選択的に通過させる**人工イオンチャネル**（用語2）を世界で初めて作製した。

イオンチャネル（用語3）は、細胞の表面上に数多く存在するイオンの通路で、外界からの多様な刺激に応じて開き、イオンを通過させることによって、さまざまな生命現象の制御に関わっているタンパク質である。なかでも**機械受容チャネル**（用語4）は、細胞膜にかかる圧力など物理的な刺激に応答するもので、外界からくる触覚の知覚や、体内における血流の変化の検知に深く関わっていることが知られている。

本研究グループでは、ベンゼン置換体を柔軟鎖で結んだシクロファン型の環状分子を設計しながら、フッ素原子を導入。圧力に対する応答性とカリウムイオンの選択性を同時に実現する、従来にない人工イオンチャネルを完成させると同時に、カリウムイオンを選択的に輸送する仕組みも解明した。

今回開発に成功した人工イオンチャネルを利用することで、新たなバイオセンサーの開発や、イオンチャネルが関係する難治性疾患の治療法の確立に繋がることが期待される。

本研究成果は米国科学誌 *Journal of the American Chemical Society*（米国化学会誌）のオンライン版に6月21日（アメリカ東部時間）に掲載されるとともに、掲載号の **Supplementary Cover** にも選出された。

●研究の背景

イオンチャネルは筒状をしたイオンの通路で、我々の体を構成する細胞の表面上に多数、存在しているタンパク質である。イオンチャネルは電位の高さ、圧力、特定物質の有無など外界からのさまざまな刺激に応じてその通路を開放。細胞膜を介し、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンといった多様なイオンのうち特定のイオンを通過させることによって、細胞間における信号伝達や筋肉収縮の調節など、さまざまな生命現象の制御に関わっている。

生体内で重要な役割を果たすこのイオンチャネルの仕組みを人工的に再現することにより、イオンチャネルの異常によって生ずる重篤な疾患の治療や、高感度なバイオセンサー開発へ応用する可能性が生まれる。そこで現在までに、天然のイオンチャネルの機能を人工分子によって模倣する試みが数多くなされてきた。

なかでも細胞膜にかかる圧力に応答する機械受容チャネルは、外界からくる触覚の知覚や、体内の血流の変化の検知に深く関わる重要なものであるが、それと同様の機能を人工的に実現することは極めて困難であり、とりわけ圧力に応じて特定のイオンを輸送する機能を付与することはこれまで実現不可能であった。

本研究の中心を担った金原研究室では、過去 10 年以上にわたり人工イオンチャネルの開発に尽力して取り組んできた。そこで今回の研究では、この機械受容チャネルの働きを模倣する人工イオンチャネルの開発を行うべく研究を進めた。

●研究の手法と成果

①既存研究の成果を発展させた人工の機械受容チャネルの設計

イオンチャネルは水をはじく疎水性の膜の中に、イオンが通過できる親水性の開口部を形成し、イオンの輸送を行っている。金原研究室ではこれまでに、この天然のイオンチャネルと同様の構造的特徴を持った両親媒性分子を用いて、多様な機能を有する人工イオンチャネルの開発を実現した。さらに、天然のチャネルタンパク質の構造中には存在しないフッ素原子を両親媒性分子に導入することで、機能の拡張に成功している。

今回の研究では、新たな方法として分子を環状に設計しながら、フッ素原子を導入することで、圧力に対する応答性と、特定のイオンを通過させる性質を両立できるのではないかと考えた。そこで、ベンゼン置換体を柔軟鎖で結んだ、適度な分子運動性を持つシクロファン型の、フッ素原子を含む環状の両親媒性分子を設計した（図 1）。

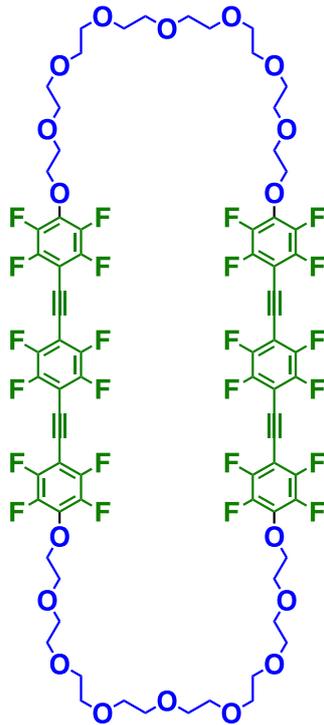


図1 本研究で新たに開発した環状両親媒性分子の構造

②環状両親媒性分子の合成と、脂質二重層への導入

続いて、前過程で設計したフッ素原子を含む環状の両親媒性分子を合成した。さらに、この分子を、細胞膜と同じ構造を持つ脂質二重層（用語5）へと導入したところ、人工イオンチャンネルを形成し、膜にかかる圧力に応答してイオンを輸送することが明らかとなった（図2）。

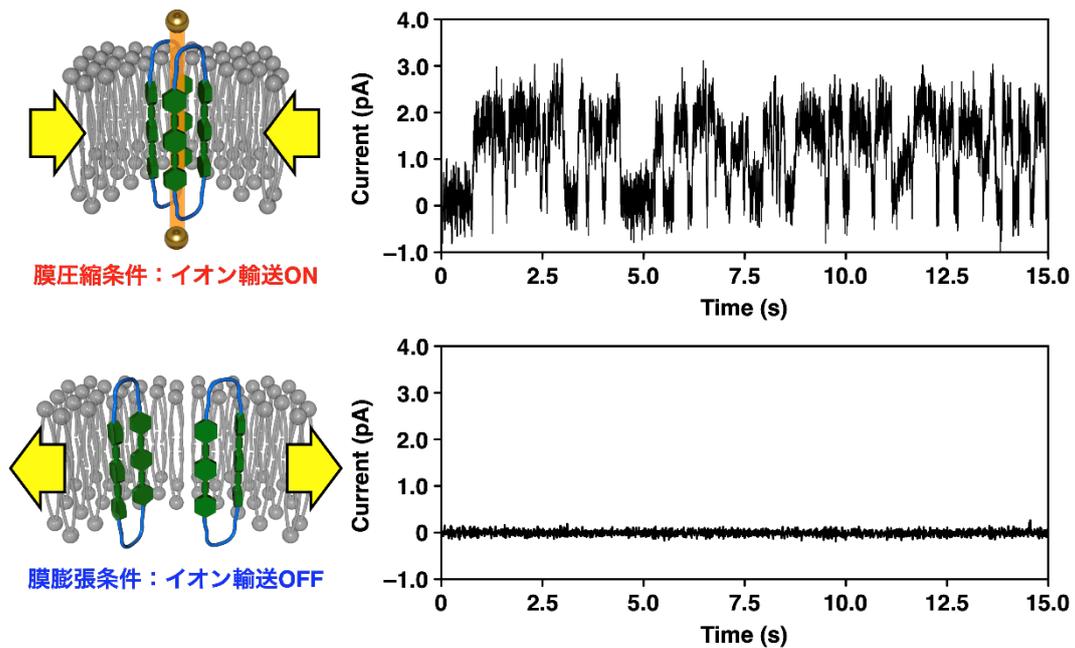


図2 膜にかかる圧力に応じたイオン輸送能の変化。電流値が変化している時間において、イオンが輸送されていることを示している

③カリウムイオンの選択的な輸送機能のメカニズム解明

また、イオンの輸送に応答して発光する分子を用いて、さまざまなイオンの輸送速度を検証したところ、カリウムイオンを用いた際に発光が顕著に増大するという結果が出たことにより、今回開発した人工イオンチャネルが、カリウムイオンを選択的に輸送できることも明らかとなった。そこで、分子シミュレーション（用語6）によって解析を行った結果、人工イオンチャネル内部のフッ素原子がカリウムイオンを取り囲むことによって、この選択性が実現されていることが見出された（図3）。

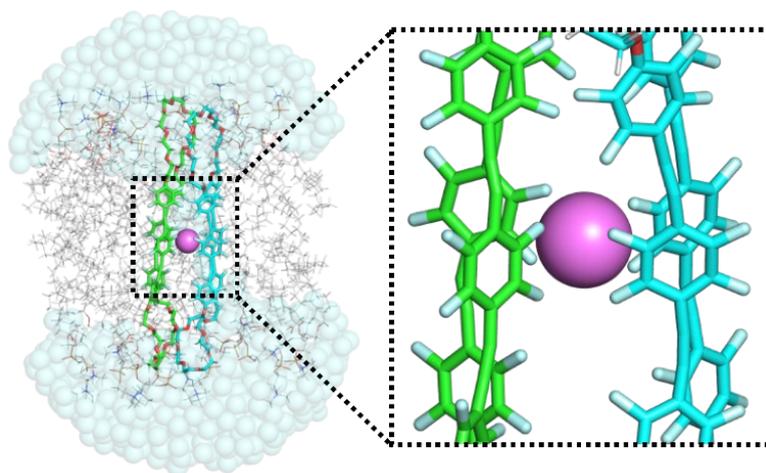


図3 分子シミュレーションにより明らかとなった、フッ素原子によってカリウムイオンが取り囲まれる様子

●社会的インパクト

本研究は、2021年ノーベル医学・生理学賞の対象ともなった機械受容チャネルの洗練された機能を、人工分子によって実現できた点が極めて意義深く、人類のものづくり技術が到達できる究極例を示しながら、今後の応用の可能性を開いた。

例えば、今回開発に成功した人工イオンチャネルが、体内環境のわずかな変化を検知する、より高度なバイオセンサーの開発に繋がり、さまざまな疾患を未然に防ぐことができるようになることが期待される。

また、我々の体内のイオンチャネルに異常が生じることで、イオンチャネル病（用語7）と呼ばれる難治性疾患が生じることが知られているが、人工イオンチャネルに異常が生じたイオンチャネルの機能を肩代わりさせることで、そうした疾患の治療法の確立にも繋がっていくことが期待される。

●今後の展開

我々の体内には、驚くほど複雑な構造を有する分子が数多く存在し、生命現象を緻密にコントロールしている。そこではさまざまな機能を持ったイオンチャネルが、重要な役割を担っている。ただし天然のイオンチャネルと比較すると、現在、世界で広く研究されている人工イオンチャネルが作用する仕組みはいまだ解明されていない部分も多く、機能

の再現も限定的である。生体分子の構造と機能に着目し、有機合成化学を武器として、従来にはない機能を有する新物質の開発に挑戦する金原研究室では、今後も有用な機能をもつ多様なイオンチャネルを人工的に再現すべく、研究を継続していく。

【用語説明】

- (1) **両親媒性分子**：水との親和性が高い親水性の部分と、水との親和性が低く、水をはじく疎水性の部分とを併せ持った分子。天然のイオンチャネルと、同様の構造的特徴を有している。
- (2) **人工イオンチャネル**：トンネル状の細い穴を形成し、細胞膜を介してイオンを輸送する人工物質。バイオセンサーや難治性疾患の治療への応用が期待されている。
- (3) **イオンチャネル**：身体を構成する細胞の表面に存在する情報伝達機構の一種。筒状のタンパク質でできたイオンの通路で、外部からの刺激に応じて開き、イオンを通過させる。ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの各種イオンに対し、それぞれ選択的に通過させるイオンチャネルがあり、生体機能の維持に重要な役割を果たす。
- (4) **機械受容チャネル**：細胞膜にかかる圧力など物理的な刺激に応じて開き、イオンを輸送するイオンチャネル。2021年ノーベル医学・生理学賞の対象研究分野としても知られる。
- (5) **脂質二重層**：脂質分子が向かい合うことで形成される、疎水性部分と親水性部分からなる二重の層状の膜。ほぼ全ての生物の細胞膜の基本構造でもある。
- (6) **分子シミュレーション**：数値計算により、分子の動きを解析する手法。
- (7) **イオンチャネル病**：イオンチャネルの機能に異常が生じることで、神経や筋肉の機能が損なわれる疾患。

【論文情報】

掲載誌：*Journal of the American Chemical Society*

論文タイトル：Supramolecular Mechanosensitive Potassium Channel Formed by Fluorinated Amphiphilic Cyclophane

著者：Kohei Sato, Ryo Sasaki, Ryoto Matsuda, Mayuko Nakagawa, Toru Ekimoto, Tsutomu Yamane, Mitsunori Ikeguchi, Kazuhito V. Tabata, Hiroyuki Noji, Kazushi Kinbara

DOI：10.1021/jacs.2c04118

【問い合わせ先】

東京工業大学 生命理工学院 生命理工学系 教授

金原 数

Email: kinbara.k.aa@m.titech.ac.jp

TEL: 045-924-5781

FAX: 045-924-5836

【取材申し込み先】

東京工業大学 総務部 広報課

Email: media@jim.titech.ac.jp

TEL: 03-5734-2975

FAX: 03-5734-3661