

令和元年6月18日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19041

研究課題名(和文)電気化学的pH制御によるミトコンドリア中ATP合成の制御

研究課題名(英文) Mitochondrial ATP synthesis controlled by pH modulator

研究代表者

三宅 丈雄 (Miyake, Takeo)

早稲田大学・理工学術院(情報生産システム研究科・センター)・准教授

研究者番号：50551529

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、申請者がこれまでに開発した電気化学式バイオトランスデューサを用いて溶液中ないしは電極表面のpHを制御することで、生きたミトコンドリアの膜内外で生じるプロトン濃度勾配を外から制御し、それに伴うATP合成を制御することに成功した。これら実現により、本研究がイオン(ここでは水素イオン)を介してデバイスと生体素材が双方向に情報伝達できる革新的インタラクティブバイオ界面を創出する礎になると、申請者は考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトなどの生体素材は、柔らかく、化学物質で機能するのに対し、ヒトが作るデバイスは、硬く、電子輸送で機能する。「この相反する素材を如何にして統合するか？」は、近年のウェアラブルデバイス開発市場と相俟って、世界中で関心が高い研究テーマである。申請者は、この課題にいち早く気づき、電気信号を溶液中の水素イオン濃度(pH)信号に変換する革新的デバイスの開発に加え、本デバイスを生体(ミトコンドリア)が既に持つイオン機構と連結されることで、ミトコンドリア内機能(ATP合成)を世界で始めて制御することに成功した。

研究成果の概要(英文)：In nature, protons (H⁺) play an important role in biological activities such as in mitochondrial ATP synthesis, which is driven by a H⁺ gradient across the inner membrane, or in the activation of acid sensing ion channels in neuron cells. Bioprotonic devices directly interface with the H⁺ concentration (pH) to facilitate engineered interactions with these biochemical processes. Here we develop a H⁺ biotransducer that changes the pH in a mitochondrial matrix by controlling the flow of H⁺ between a conductive polymer of sulfonated polyaniline and solution. We have successfully modulated the rate of ATP synthesis in mitochondria by altering the solution pH. Our H⁺ biotransducer provides a new way to monitor and modulate pH dependent biological functions at the interface between the electronic devices and biological materials.

研究分野：バイオイオントロニクス分野

キーワード：電気化学式バイオトランスデューサ pH制御 ミトコンドリア ATP合成 電子・イオン制御 プロトン輸送

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

近年、電子制御が主であったエレクトロニクスにイオン制御機構を加えることでデバイスに新たな機能を誘発させる学際研究“イオンエレクトロニクス”が注目されている。これら電子とイオンを制御する技術開発は、半導体分野における利用に加え、生体/デバイス間でイオン通信を創出するコア技術としての期待が高く、これら新学術分野をバイオイオンエレクトロニクス(バイオエレクトロニクスとイオニクスの融合)と呼ぶ。このような背景の中、申請者は、前職 University of Washington にて水素吸蔵金属で知られるパラジウム Pd を用いたマイクロ電極を作製し、溶液中プロトンを Pd に脱吸着可能な電気化学的手法を確立させた。これにより溶液中のプロトン濃度を電流値で計測することが可能となり、酵素ロジック反応によって変化する溶液中 pH を測ることに成功した。さらに、プロトンと親和性の高い本電極を用いて、溶液中の pH を制御する電気化学式 pH 制御システムを世界で始めて実現させた。これにより、pH 応答性生体素材の機能を自在に制御し得るツールを得た。ミトコンドリアは、生体のエネルギー源である ATP を合成する重要な機能を有しており、さらに、最近では医学分野においても注目され始めている(詳細は研究計画に記述)。ATP 合成過程では、如何にして膜内外におけるプロトンの濃度勾配を誘発させるかが重要であり、この濃度勾配誘発を申請者のプロトニックデバイスで制御することができれば、多くのミトコンドリア研究に役立てることができると考えた。しかし、不安定なミトコンドリアを扱える技術を申請者は有しておらず断念していたが、共同研究者(太田)と出会いによって本研究課題「ミトコンドリア内 ATP 濃度のプロトニック制御」の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、水素イオン(プロトン)と親和性の高い Protode 電極およびスーパーキャパシタ電極を組み合わせることで溶液中 pH を制御できる電気化学的バイオトランスデューサを開発し、これら外からの pH 刺激によって生きたミトコンドリア内部の ATP 合成を制御するチャレンジを試みる。

3. 研究の方法

申請者が提案した電気化学的 pH 制御によるミトコンドリア中 ATP 合成の制御の研究計画は、①各素子の基本性能の向上と集積化により pH 制御システムを改善させること、②ミトコンドリアの操作技術およびミトコンドリア内 ATP 合成をデバイスで制御することである。

4. 研究成果

①においては、以下の2つの成果を得た。

- ・電気化学的 pH 制御システムの構築：申請者は、これまでに溶液のプロトン(H⁺)と親和性の高い Pd protode 電極およびカーボンナノチューブによるスーパーキャパシタ電極を組み合わせることで溶液中の pH を制御できる電気化学的バイオトランスデューサの開発に成功した。本研究では、希少価値が高く、かつ還元電位が高い Pd 電極を導電性高分子に置き換えることで、オール有機物で構成できる生体に安全な pH 制御システムの実現に成功した。

- ・ミトコンドリアの単離技術および機能評価：ここでは、細胞をすりつぶすことな

く、細胞膜だけを穏やかに壊し、細胞外へミトコンドリアを単離する革新的なダメージフリー精製法を開発した。

②においては、以下の成果を得た。

・電気化学 pH 制御によるミトコンドリアの ATP 合成および酸素呼吸を評価：ここで使用するミトコンドリアは、純度や活性の高い動物(主にブタ)の心臓から単離されたものであり、植物のジャガイモなどから単離したものと比較して約 100 倍活性が高い。また、単離したミトコンドリアにおいて、pH を 8.3 から 7.4 へと変化させると、ATP 合成が 1.64 倍大きくなることを確認し、これら pH 変化による ATP 合成は ATP 合成酵素由来の変化であることを確認した。最後に、申請者が開発した Protode 電極と組み合わせることで、電気化学的 pH 制御によってミトコンドリアから合成される ATP 量を制御することに成功した。

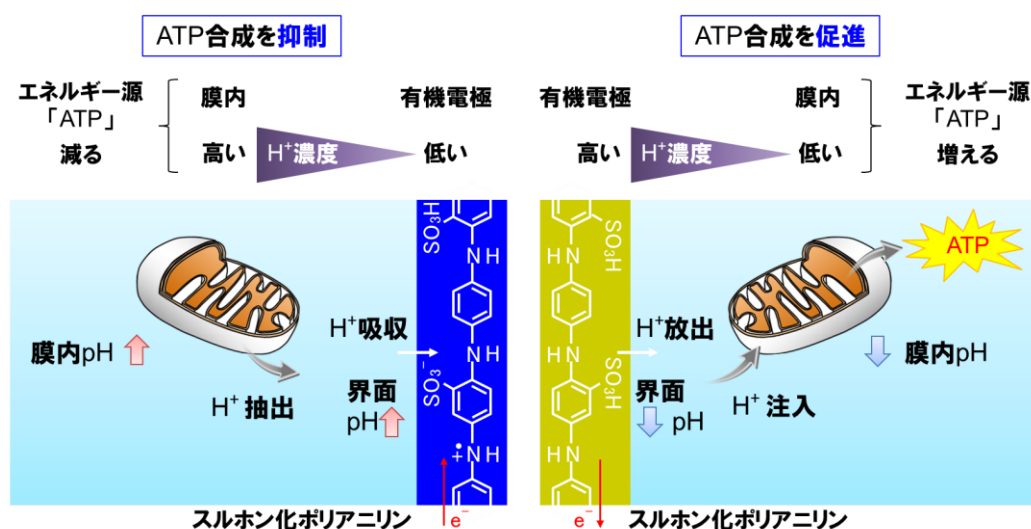


図 1. 本研究のコンセプトと研究成果

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Ziyi Zhang, Hiroko Kashiwagi, Sawako Kimura, Shuyi Kong, Yoshihiro Ohta, Takeo Miyake. "A protonic biotransducer controlling mitochondrial ATP synthesis", Scientific Reports 8 10423, 2018.

[学会発表：招待講演を主に記載] (計 7 件)

1. 三宅丈雄“生体素材とイオンでつながるバイオトランスデューサの開発” 第 28 回日本 MRS 年次大会, 2018 年 12 月 18 日
2. Takeo Miyake : " Mitochondrial ATP Synthesis Controlled by Protonic Biotransducer" 2018 MRS fall meeting November 25-30, 2018
3. 三宅丈雄“Biotransducer for interactive communication with biology” Invited talk in Hubei University of Chinese Medicine 2018 年 10 月 15 日
4. Takeo Miyake: "A protonic biotransducer controlling mitochondrial ATP synthesis" Biosensors 2018 June 13th, 2018
5. 三宅丈雄, “生体に調和する生体に調和するバイオ発電デバイスの開発と今後の展開”, シーエムシー出版主催セミナー, 2017 年 6 月 21 日
6. 三宅丈雄, ”革新的バイオイオンエレクトロニクスを開発”, 応用物理学会有機分子・バイオエレクトロニクス分科会研究会, 「有機分子・バイオエレクトロニクスの最新動向と応用展開」 2017 年 6 月 7 日

7. 三宅丈雄, “酵素/カーボンナノ電極を用いたバイオ発電デバイスと生体応用”, 応用物理学会第 78 会秋季大会フレキシブル環境発電デバイスの新展開, 2017 年 9 月 5 日-8 日

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 太田 善浩

ローマ字氏名 : Ohta Yoshihiro

所属研究機関名 : 東京農工大学

部局名 : 工学研究科

職名 : 准教授

研究者番号 (8 桁) : 10223843

(2) 研究協力者

研究協力者氏名 :

ローマ字氏名 :

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。