16p-C6-9

人工脂質二分子膜 hERG チャネルチップの開発

A hERG Channel Chip Based on Artificial Lipid Bilayers

東北大院医工 [1]，東北大通研 [2]　○平野 愛弓 [1]，石成　裕 [1]，木村 康男 [2]，庭野 道夫 [1,2]

Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku Univ. [1], RIEC, Tohoku Univ. [2]

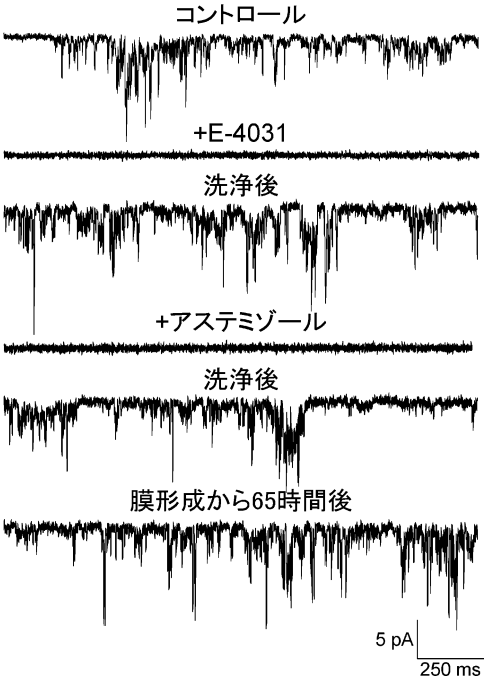
°Ayumi Hirano-Iwata[1], Yutaka Ishinari[1], Yasuo Kimura[2], Michio Niwano[1,2]

E-mail: ahirano@bme.tohoku.ac.jp

【緒言】近年，重篤な副作用を頻発するイオンチャネルが心筋に見つかり，新薬開発において，この human *ether-a-go-go*-related gene（hERG）チャネルに対する臨床試験前の *in vitro* での副作用評価が必須となったことから，創薬分野において，イオンチャネル電流を評価することの重要性が高まっている．人工脂質二分子膜にイオンチャネルを包埋した人工細胞膜は，薬物作用の新たな評価系として注目されてきたが，脂質二分子膜の脆弱性がその発展の障壁となってきた。一方我々は，シリコン（Si）チップ中に作製した微細孔内での膜形成を行うことにより，機械的強度の高い二分子膜を形成できることを報告してきた。[1,2] 本研究では，この二分子膜に hERG チャネルを包埋し，hERG チャネルに対する薬物作用の長時間計測について検討したので，[3] ここに報告する。

【実験】 Si_3N_4 を積層した Si 基板に，フォトリソグラフィ及び等方性ウェットエッチングにより微細孔を作製した。この基板表面に熱酸化膜及びテフロン層を被覆し，[2] 基板表面を疎水化した後 Monolayer Folding 法により脂質二分子膜を形成した。hERG を発現した Chinese hamster ovary (CHO)より hERG チャネルを抽出してこの膜中へと包埋し，単一チャネルおよびマルチチャネル電流に基づいて典型的薬物に対する反応性を評価した。

【結果・考察】 観測された hERG 単一チャネル電流は，11 pS (120 mM KCl)の単一チャネルコンダクタンスを示し，同条件で報告された生体膜中のコンダクタンスと同等の値を示した．次に多数個のチャネルが包埋された膜に基づいて，hERG に対する薬物反応性の評価を行った結果，特異的阻害剤の E-4031 および hERG への副作用から使用禁止となった抗ヒスタミン剤のアステミゾールによってチャネル電流の抑制が観測され（図），生体膜中の同様の薬物反応性をシリコンチップ中に再現することに成功した．今後は，hERG チャネル包埋膜をアレイ化した high throughput スクリーニング法への展開が期待される．



図： hERG チャネルに対する薬物作用

[1] Ayumi Hirano-Iwata, *et al*, *Langmuir*, **26**, 1949–1952 (2010).

[2] Azusa Oshima, Ayumi Hirano-Iwata, *et al*, *Micro and Nanosystems*, **4**, 2-7 (2012).

[3] Azusa Oshima, Ayumi Hirano-Iwata, *et al*, *Anal. Chem.*, **85**, 4363-4369 (2013).

© 2013 年　応用物理学会