

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部分子薬理学教室

山田 充彦

私たちの教室では、イオンチャネルの生理学・薬理学の研究を行っています。イオンチャネルとは、細胞内外液に含まれるイオンを細胞膜を介して通過させるための膜蛋白質です。イオンがイオンチャネルを介して移動すると細胞膜の内外の電位が変わり、これが信号となって神経伝達、筋収縮、ホルモン分泌が起こります。またこれ以外の細胞にもイオンチャネルは広く存在し、細胞の増殖・分化・死、炎症、免疫応答にも関与しています。私たちは、特に心筋のL型Ca²⁺チャネル(LTCC)に興味を持ち研究を行っています。

1. 心不全におけるLTCCの機能異常に関する研究

近年の薬物療法の発展にも関わらず、心不全の生命予後は悪く、本邦の成人の重要な死亡要因です。したがって、心不全の病態生理をより詳細に研究し、さらに新しい治療法を開発することが急務です。心不全では、過剰な交感神経活動による心室筋細胞のβアドレナリン受容体刺激が、病態形成に重要な役割を果たしています。我々は、図1のようにβアドレナリン受容体アゴニストであるイソプロテレノールを慢性投与した心不全モデルマウスの心室筋細胞で、興奮収縮連関の要であるT管のLTCC(LTCC)の活性が約半分に低下し、表面細胞膜のLTCC活性が上昇していることを初めて見出しました。T管のLTCC活性の低下は、心不全における心収縮力の低下に寄与していると思われます。さらに我々は、β₂アドレナリン受容体とM₂ムスカリン性受容体によって活性化されたG_{i/o}蛋白質が、蛋白脱リン酸化酵素(PP)2Aを活性化してT管のLTCCの過剰な脱リン酸化を生じてその活性を低下させ、PP1を抑制して表面細胞膜のLTCCの脱リン酸化を阻害してその活性を上昇させていることも見出しました。今後、β₂アドレナリン受容体またはM₂ムスカリン性受容体に対する阻害薬を用いた心不全の治療法を考案してゆきたいと考えています。

2. LTCCのクラスタリング機構に関する研究

心筋のLTCCとリアノジン受容体は、形質膜・筋小胞体接合部でクラスタリングし、機能的複合体を形成しています。LTCCの接合部への局在は、心室筋の迅速で効率的な興奮収縮連関に不可欠ですが、その局在を決定する機構は明らかになっていません。この機構を明らかにするために、骨格筋芽細胞株GLTをモデルとして用いた研究を行っています。GLTは骨格筋LTCCのα_{1S}サブユニットを先天性に欠損したマウスから樹立された細胞株です。

この細胞にα_{1S}サブユニットを強制発現させると、リアノジン受容体とのクラスタリングが観察出来ます。また、心筋LTCCのα_{1C}サブユニットを発現させても、同様にクラスターを形成することが明らかになっています。最近私たちは、心筋LTCCがリアノジン受容体とクラスターを形成するためには、チャネルを構成するα_{1C}サブユニットのC末端の近位側のアミノ酸配列が必要であることを明らかにしました。この機構をさらに詳細に解析することで、心筋や骨格筋の興奮収縮連関の分子基盤を明らかにできると考えています。

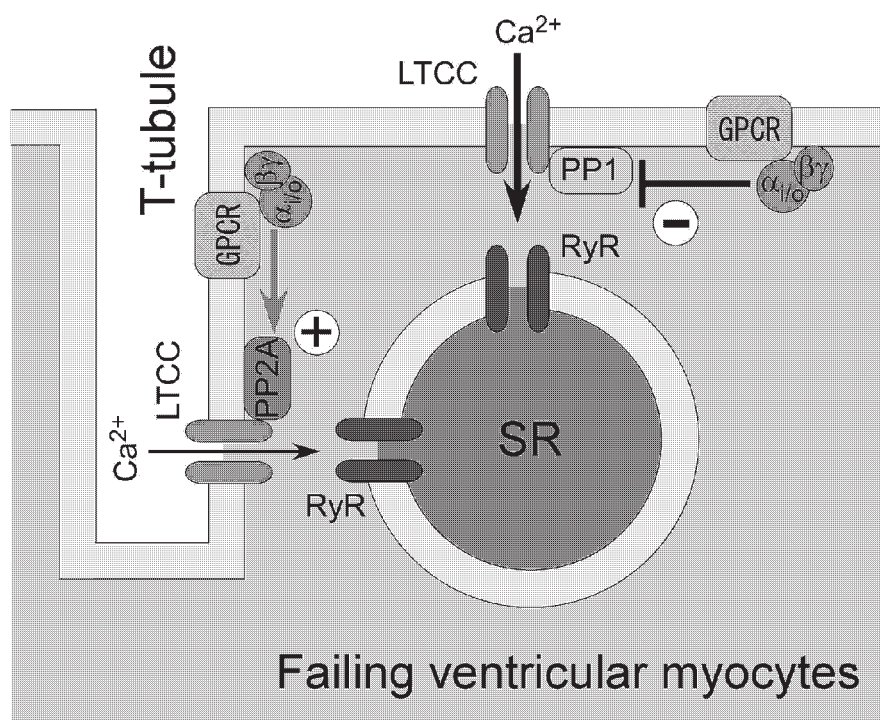


図1 心不全におけるL型Ca²⁺チャネルの異常