

29【F】1000

電位依存性 L 型カルシウムチャネルの開閉制御機構

Molecular mechanisms underlying the gating regulation of voltage-dependent L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels.

○赤羽 悟美<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東大院薬)

カルシウムイオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) は細胞の機能発現・生存・増殖・死に関わる重要なシグナル分子である。電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルは細胞外シグナルを細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルへ変換する膜蛋白であり、 $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの時間・空間制御の第一ステップである。カルシウム (Ca) 拮抗薬は血管平滑筋などの電位依存性 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルに結合して  $\text{Ca}^{2+}$  流入を遮断することにより血管を拡張し降圧作用を示す。L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを遮断するペプチド毒は致死的な毒性を示すのに対し、Ca 拮抗薬は正常部位の  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルへの結合親和性は低く病変部位の  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルに高親和性に結合し特異的に奏効する。しかしながら、これらの薬物が  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの開閉を調節するメカニズムは未だ明らかではない。電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルは  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル本体である  $\alpha_1$  サブユニットと修飾サブユニットにより構成される。最近、電位依存性  $\text{K}^+$  チャネルの X 線結晶回折による三次元構造モデルが示され、電位依存性イオンチャネルの開閉機構の解明に突破口が開かれた。 $\text{Ca}^{2+}$  チャネルは  $\text{K}^+$  チャネルと共通のメカニズムで膜電位変化を感知してチャネルが開くが、 $\text{Ca}^{2+}$  イオンを選択的に透過させる機構は  $\text{K}^+$  チャネルとは大きく異なる。我々は、L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル  $\alpha_{1C}$  サブユニット ( $\text{Ca}_v1.2$ ) においてジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の結合と開閉制御に重要な役割を果たす分子内ドメインを同定した。本シンポジウムでは、創薬のターゲットとしての L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの開閉および局在の制御機構に関する我々のデータを紹介し、今後の課題について論じたい。