

29【F】1040

レドックスセンサーTRPチャネルの活性化機構とその薬理学・生理学的意義 Pharmacological and physiological and physiological significance of redox-sensing TRP Ca²⁺ channels

○森 泰生¹, 原 雄二¹, 吉田 卓史¹(¹京都大学工学研究科)

神経細胞などにおいて活性酸素種 (ROS)、一酸化窒素 (NO) により活性化されるチャネルが存在し、急激なカルシウムイオン (Ca²⁺) 上昇を介した細胞死が惹起される。一方で微量の ROS や NO は、適切な Ca²⁺動員による軸索伸長やシグナル伝達亢進などをもたらす、細胞の生存に必要不可欠な因子として機能する。我々は細胞の運命を決定づける、ROS や NO 適用、すなわちレドックスレベルの変化により惹起される形質膜越えの Ca²⁺流入機構の分子基盤解明を試みた。その結果、TRP (transient receptor potential) チャネルホモログである TRPM2、TRPC5 がレドックス状態を感知する Ca²⁺チャネルの分子実体であることを見出した。HEK293 細胞への一過的発現系を用いた検討から、活性化機構として TRPM2 チャネルは酸化ストレスに伴う細胞内のβ-NAD⁺ や ADP-ribose の濃度上昇、TRPC5 チャネルは細胞質側に存在するシステイン残基の酸化によりそれぞれ活性化されることを明らかにした。本発表では遺伝子欠損マウスを用いた結果を踏まえ、レドックスセンサーとして機能する TRP チャネル群の生理的意義も報告したい。