

GS01-5 GIRKチャンネル阻害作用をもつクロペラスチンの作用選択性および作用部位の特定

○向井 大貴¹, 白崎 哲哉¹, 鷲頭 麻美¹, 本田 宗吉¹, 副田 二三夫¹, 高濱 和夫¹

¹熊本大院薬

近年我々は、非麻薬性中枢性鎮咳薬が中枢ニューロンにおいてG蛋白質共役型内向き整流性K⁺(GIRK)チャンネルの活性化電流を強く抑制することを発見した。さらに、これら中枢性鎮咳薬が、鎮咳有効量の範囲で、脳梗塞後の排尿障害、薬物誘発性多動、環境ホルモン胎仔期曝露による学習障害、さらには難治性のうつ様症状を改善することも、それぞれの難治性モデル動物を用いて明らかにしてきた。本研究では、第一に、上記の多彩な薬理効果が、GIRKチャンネルに対する抑制作用を介して発現しているのか否かを追究する一環として、TREK, IRK, ROMK, 膜電位依存性のNa⁺やK⁺チャンネルといった様々なチャンネルに対するCPの作用を電気生理学的に調べ、GIRKチャンネルに対する作用の選択性について検討した。検討には急性単離縫線核ニューロン、COS-7細胞発現系を用いた。CPのGIRKチャンネルに対するIC₅₀値(0.86 μM)と比較して、TREKはその20倍大きく、膜電位依存性Na⁺, K⁺チャンネル活性化電流においては非常に弱く、IRKやROMKは100 μMでも作用を示さなかった。CPは各種受容体やトランスポーターへの親和性が低いという過去の報告とあわせると、CPはGIRKチャンネルに対し比較的選択的に抑制する可能性が示唆される。第二に、CPがGIRK1細胞内領域と相互作用するというNMR解析の結果をもとに、点変異体を作成し、CPのGIRKチャンネルにおける作用部位の解明と抑制メカニズムの追及を行った。その結果、チャンネルのインナーポア領域にその作用部位があること、PIP₂との親和性を低下させることでGIRKチャンネル電流が抑制されることが強く示唆された。したがってCPの中枢疾患改善作用は、少なくとも一部GIRKチャンネルの抑制を介している可能性がさらに強くなった。