

27W-am01

TASK1-TALK2 異種 2 量体形成によるチャネル機能の多様化

○鈴木 良明¹, 堤 香菜子¹, 宮本 達也¹, 山村 寿男¹, 今泉 祐治¹ (¹名市大院薬)

[目的] Two-pore-domain K^+ (K_{2p})チャネルは、pH や温度、揮発性麻酔薬など多様な刺激によって活性化し、静止膜電位の形成に寄与する。現在までに 15 種類のサブタイプが同定されており、同種 2 量体形成によりチャネル孔を構成する。さらに、異なるサブタイプ間で異種 2 量体を形成することで、多様な機能を獲得すると想定されるが、異種 2 量体に関する報告は極めて限られている。そこで我々は発現部位が重複し、細胞外 pH や揮発性麻酔薬ハロタンに対して異なる感受性を持つ TASK1 (TWIK-Related Acid-Sensitive K^+ channel)と TALK2 (TWIK-Related Alkaline pH-Activated K^+ channel)に着目し、TASK1-TALK2 新規異種 2 量体のチャネル特性の変化とその生理的意義を解明することを目的とした。

[方法] 蛍光タンパクを標識したヒト TASK1 あるいは TALK2、または TASK1-TALK2 タンデム体を、ヒト胎児腎由来(HEK)293 細胞に一過性発現させて以下の実験を行った。(1) 蛍光イメージング法による異種 2 量体形成能の解析。(2) ホールセルパッチクランプ法による電流特性解析。

[結果及び考察] (1)より、TASK1 と TALK2 が細胞膜上で異種 2 量体を形成することを明らかにした。また、TASK1-TALK2 間と各同種サブタイプ間の結合親和性に有意な差はなかった。(2)より、TASK1-TALK2 タンデム体の細胞外 pH 感受性およびハロタン感受性は各チャネル同種 2 量体と異なることが明らかとなった。TASK1 及び TALK2 は、共に発現する脳や心臓、膵臓などにおいて異種 2 量体を形成することで、細胞内外の環境変化に対するより精密な反応が可能になると考えられる。また、異種 2 量体形成による薬物感受性の変化は、 K_{2p} チャネルをターゲットとした創薬を行う上で重要な知見になりうる。