

GS01-4 血管平滑筋 Ca²⁺ マイクロドメインを構築する複合体分子基盤のナノイメージング解析

○佐伯 尚紀¹, 鈴木 良明¹, 山村 寿男¹, 竹島 浩², 今泉 祐治¹

¹名市大院薬, ²京大院薬

平滑筋細胞では、筋小胞体膜上のリアノジン受容体 (RyR) を介した自発的 Ca²⁺ 放出 (Ca²⁺ スパーク) が、近傍の細胞膜上の大コンダクタンス Ca²⁺ 活性化 K⁺ (BK_{Ca}) チャネルを活性化させて膜電位を制御する。我々は脂質ラフトの一種であるカベオラが、これらのシグナル分子複合体を形成する中心的な構造基盤であり、Ca²⁺ マイクロドメインとして機能することを見出した。本研究ではさらに、細胞膜と小胞体膜間を架橋して近接構造 (結合膜構造) を形成する構造タンパク質・ジャンクトフィリン (JP、筋発現型; JP2) に着目した。平滑筋において JP2 は、カベオラに対して結合膜構造を形成すると仮定し、*in vitro* におけるナノイメージング技術を駆使して、その機能の解明を目指した。まず、共免疫沈降法により血管平滑筋での JP2 とカベオリン 1 (cav1、カベオラ構成因子) の分子間相互作用を見出した。次に、全反射蛍光顕微鏡を用いた可視化解析により、Ca²⁺ スパーク発生部位が JP2、cav1 分子の約 400nm 以内に多く局在することが示された。さらに、JP2 のノックダウンにより、cav1-RyR の共局在率は有意に低下した。同様に、JP2 は BK_{Ca} チャネルとも分子間相互作用し、これらの共局在形成はカベオラの欠損によって有意に減少した。以上より、血管平滑筋で JP2 は、カベオラやそこに局在する BK_{Ca} チャネルを筋小胞体膜上の RyR と結び付け、膜間シグナル伝達を効率化する Ca²⁺ マイクロドメインを形成することが示された。