

AL03 疾患治療標的および創薬標的としてのイオンチャネル分子機能解明
Physiological and Pathophysiological Functions of Ion Channels as a Target of Drug Therapy and Discovery

今泉 祐治 (Yuji IMAIZUMI)

名古屋市立大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University)

イオンチャネルは神経・筋・分泌腺などの興奮性細胞において活動電位発生・伝搬、伝達物質放出、収縮、ホルモン分泌などの重要な機能を支える膜タンパクであり、その分子機能の変調は即、疾患や病態に結び付く。非興奮性細胞においても、細胞の増殖、分化、死の制御など様々な細胞機能にイオンチャネル活性が深く関与していることが徐々に明らかとなってきた。

平滑筋は血管・消化器・泌尿器など多くの内臓の主要な構成要素として、組織の張力発生や臓器運動などを担っており、関連する疾患も多い。そのため多くの医薬品の作用点として重要である。平滑筋は骨格筋・心筋と同様に細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 上昇により収縮する。平滑筋での Ca^{2+} 動員機構は興奮性の異なる臓器ごとに多様であるが、電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VDCC) などの細胞膜上に分布する各種イオンチャネルの種類と密度により興奮性の多様性が明確に説明できることを示した。そして平滑筋細胞内の筋小胞体からリアノジン受容体を介して局所的に生じる一過性 Ca^{2+} 遊離 (Ca^{2+} スパーク) の高速画像と、 Ca^{2+} スパークにより近傍の大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル (BK_{Ca}) が活性化されて生じる一過性外向き電流 (STOCs) の同時記録を技術的に可能とし、過分極と筋緊張低下の関係を解明した。また活動電位発生時の $[Ca^{2+}]_i$ 負帰還調節機構を解明した。さらに1分子可視化解析を行い、 Ca^{2+} スパークをSTOCsへシグナル変換する装置としての Ca^{2+} マイクロドメインの分子構成とカベオラ構造の関係を解明した (図1)。

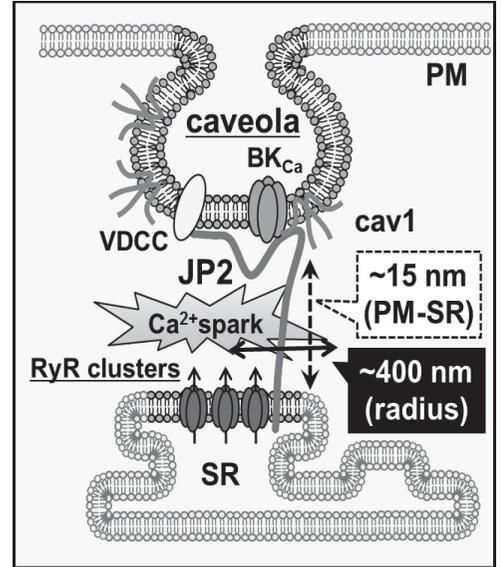


図1 Ca^{2+} マイクロドメインに集積する機能分子複合体

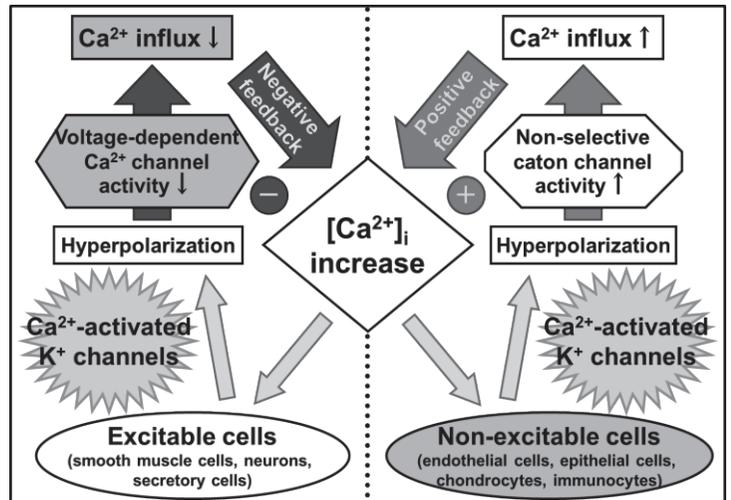


図2 正および負の細胞内 Ca^{2+} 濃度制御機構

興奮性細胞において、 $[Ca^{2+}]_i$ 上昇は、 BK_{Ca} を含む各種の Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル (K_{Ca}) を活性化し、過分極を引き起こし、VDCC活性抑制と $[Ca^{2+}]_i$ 低下を生じさせる為、 K_{Ca} は $[Ca^{2+}]_i$ 負帰還機構を担う重要分子である。一方、非興奮性細胞 (内皮、上皮、軟骨、免疫系細胞など) では、 K_{Ca} 開口による過分極は、電位非依存性の非選択的陽イオンチャネルを介した Ca^{2+} 流入を増加させ、 $[Ca^{2+}]_i$ を増加させる。すなわち、 K_{Ca} チャネルは正帰還の $[Ca^{2+}]_i$ 制御機構を担う (図2)。この K_{Ca} を含む正帰還 Ca^{2+} 制御機構が非興奮性細胞に普遍的に存在し、細胞増殖・分化や細胞死の調節に重要な役割を果たすことを明らかにした。

また各種イオンチャネル機能変化や制御機構変化と病態の関係を多くの疾患モデル動物を用いて明らかにするとともに、治療薬の標的とすべきイオンチャネルに対する創薬に向けて、有用な新規高効率探索法を開発し (日米欧中の特許取得)、化合物スクリーニングを展開しつつある。

これまで指導を賜った先生方と多くの共同研究者の方々に心からの感謝を捧げます。