

SCIENCE TOPICS

心筋収縮系の再構築による Frank-Starling 機構の解明

東京慈恵会医科大学細胞生理学講座 照井貴子

心臓の一回拍出量を決定する重要な内因性機構に Frank-Starling 機構があります。この機構は、摘出心筋レベルで張力が筋長とともに増大するという“筋長効果”に置き換えて考えることができます。その分子メカニズムの詳細は未だ明らかにされていません。心不全患者より摘出した心筋では筋長効果が減弱しているほか、 Ca^{2+} に対する感受性が変化していることが報告されており、心筋症を来す原因として、収縮制御タンパク質トロポニンの遺伝子変異が指摘されています。我々は、

このトロポニンに注目し、細胞膜を除去したブタ心筋線維を用いて、内因性のトロポニンを外因性のウサギ骨格筋由来トロポニンに入れ替えることによって収縮系の再構築を行いました。その結果、トロポニン入れ替えにより心筋の筋長効果が減弱し、骨格筋と同程度になることが分かりました。したがって、トロポニンが Frank-Starling 機構の調節に関与していることが明らかになりました (*J. Gen. Physiol.* **131** : 275–283, 2008)。

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

心筋 α_1 アドレナリン受容体刺激による Ca^{2+} チャンネルの制御メカニズムを解明

東京慈恵会医科大学細胞生理学講座 大内 仁

心筋細胞の興奮と収縮には、細胞膜に存在する L 型 Ca^{2+} チャンネルを通して細胞内へカルシウムイオン (Ca^{2+}) が流入することが重要です。交感神経終末部から遊離される神経伝達物質ノルアドレナリンは、心筋の細胞膜に存在する α_1 及び β アドレナリン受容体を刺激して、 Ca^{2+} チャンネルの機能を調節しています。 β 受容体を介した Ca^{2+} チャンネルの制御機構は、以前より詳細に研究がなされてきましたが、 α_1 受容体刺激によって Ca^{2+} チャンネルが、どのようなメカニズムで調節されているのか、近年まで明らかとなっていないでいました。今回、私たちは、ラット心室筋細胞を用いて、 α_1 受容体を刺激したときに Ca^{2+} チャンネルがどのようなメカニズムで調節されているのか、詳細を明らかに

しました。本研究により、心筋細胞膜には α_{1A} 及び α_{1B} 受容体という異なった二種類の α_1 受容体があり、それぞれの受容体を刺激すると、複雑な情報伝達経路を介して Ca^{2+} チャンネルに働きかけ、 Ca^{2+} 流入量を増加、あるいは減少するという正反対のはたらきを示すことが初めてわかりました。今回、私たちは、 α_1 アドレナリン受容体刺激が心臓の機能を調節しているメカニズムの一部を解明しましたが、これが基礎となり、 α_1 アドレナリン受容体刺激による心臓生理機能の制御メカニズムの全容が解明されるものと考えています (O-Uchi J et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* **102**: 9400-9405, 2005. O-Uchi J et al., *Circ Res.* 2008 in press).

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

神経細胞内 Ca^{2+} 誘起性 Ca^{2+} 放出の精緻な調節機構の発見

自然科学研究機構生理学研究所機能協関研究部門 秋田天平

同じ神経に電気信号が高頻度に発生すると、次第にその神経には信号が発生しにくくなる場合があることが知られており、その機序として信号発生時の神経細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が不可欠であることが分かっています。最近私たちは、細胞内小胞体からの Ca^{2+} 誘起性 Ca^{2+} 放出 (CICR) がその上昇を調節する要因であることを明らかにしました (J. Physiol., **586** : 3365-3384, 2008)。CICR を担うライアノジン受容体という蛋白質分子と、そこから出てきた Ca^{2+} を直ぐそばで感知して CICR を

止める抑制分子が細胞内に多数密集して存在することにより、神経細胞上に電気信号が発生すると直ちに CICR が起こり、その後例えば信号が継続していても、CICR は約 100 分の 2 秒以内にほぼ停止 (不活性化) して過剰な Ca^{2+} 濃度上昇を防いでいることが分かりました。また、不活性化後に信号が継続する時間が長いほど、信号終了後も微弱な CICR が続いて細胞内に Ca^{2+} が残り続ける時間が長くなり、それが次の電気信号を一層発生しにくくする原因となることも判明しました。

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/> を参照]

生理科学分野における最近の会員各位ご自身やその関連分野における目立った研究成果や論争について、学会ホームページ (HP) に簡単に判りやすい解説として取り上げ、生理学会内外に広く生理学の重要性を訴えております。会員の皆様の奮ってのご投稿および候補著者のご推薦をお願いいたします。

なお、その HP 掲載のお知らせのため、テキストは本誌にも自動的に転載・紹介しております。但し、図は直接学会 HP をご参照いただきますようお願いいたします。編集・広報幹事