



京都大学大学院医学研究科細胞機能制御学

助教

竹内 綾子



この度は第11回日本生理学会奨励賞を頂き大変光栄です。選考委員の先生方をはじめ関係各位に厚く御礼を申し上げます。

私とNa, Kポンプの出会いは、京都大学細胞・生体機能シミュレーションプロジェクトで始まりました。当時私は、Na, Kポンプによる心筋細胞容積調節の機序について研究を進めており、複数のチャネルやトランスポータの相互作用によるダイナミックな細胞応答を紐解くことに没頭していました。その仕事がまとまった頃、Na, Kポンプ研究の第一人者であるRockefeller大学Gadsby教授のところへ行ってみないか？とのお話を頂きました。「木を見て森を見ず」ともいいますが、それは木を知ってこそその言葉です。それまで細胞全体の恒常性という観点から研究してきましたが、一つの対象、Na, Kポンプをより深く理解したいという思いがあり、渡米しました。

Na, Kポンプによる $3\text{Na}/2\text{K}$ の交換は、細胞内外からポンプのイオン結合部位に至る通路が交互に開閉するコンフォメーション変化によりおこります。つまりNa, Kポンプは2つのゲートが交互に開閉する一種のイオンチャネルとして捉えられます。私のテーマは、イオンが細胞外からポンプの結合部位にいかにかに到達し、細胞内へ至るかを明らかにすることでした。そのキーワードが「パリトキシン」と「ホモロジーモデル」です。パリトキシンがNa, Kポンプに結合すると両ゲートが同時に開口し非選択的陽イオンチャネルに変化するため、大きな電流を記録できます(outside-out

patchで数百pA!)。ポンプの基本特性はパリトキシン結合の影響を受けないため、パリトキシン結合型Na, Kポンプのイオン通過経路はインタクトなそれを反映すると考えられます。この特性を利用して、パリトキシン結合型Na, KポンプによるNa電流を指標として膜貫通部位のシステムスキャンを行い、イオン通過経路に寄与するアミノ酸を包括的に調べました。その結果を同じファミリーに属するSERCAの結晶構造を基に構築したホモロジーモデルにマッピングしたところ、細胞膜外から内へ至る1本の連続した通路を可視化することができました。ひたすら変異体を作成し、同じ実験の繰り返しにいささか辟易していたところに、美しく可視化された経路が現れたときの感動は忘れられません。

末筆ですがGadsby先生、生理学の面白さを教えて下さいました立命館大学の野間昭典先生、京都大学の松岡達先生に深く感謝致します。今後、より深く森を見る研究ができればと思います。

#### 略歴

2003年	京都大学大学院薬学研究科博士課程修了
2004-2005年	京都大学細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト研究員
2005-2007年	京都大学大学院医学研究科 細胞機能制御学 助手
2007-2008年	Rockefeller 大学研究員。
2009年	現職