

## 電位依存性 H<sup>+</sup>チャネル 2 量体会合領域の結晶構造とその機能的意義

大阪大学大学院医学系研究科統合生理学 藤原祐一郎

我々の体は細菌を退治する際に、武器として活性酸素を作っています。この活性酸素産生を維持するのが、2量体となり機能する電位依存性 H<sup>+</sup>チャネルです。しかしこれまで、「どのように2量体化するのか?」「なぜ2量体になるのか?」といったことはわかっていませんでした。

我々は、電位依存性 H<sup>+</sup>チャネルが2量体に会合する領域を同定し、その原子構造を解析しました。決定された構造は2量体コイルドコイル構造を呈

しており、併せて行ったタンパク質の温度特性の解析と電気生理学的機能解析から、このコイルドコイル領域の熱安定性がチャネル機能の温度特性を決めるものであることを明らかにしました。この細胞内コイルドコイル領域を介して2つの H<sup>+</sup>チャネルが互いに抑制をかけて機能している事を明らかにしました。

2012年5月8日付 Nature Communications 誌, NHK 朝のニュース, 朝刊各紙に掲載

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

## シナプス小胞の開口・回収バランスを支える PKG 依存性逆行性メカニズムの生後発達

沖縄科学技術大学院大学細胞分子シナプス機能ユニット 江口工学

神経細胞間の接点「シナプス」の前末端に集積するシナプス小胞には神経伝達物質が高濃度に蓄積されており、この小胞がシナプス前末端の膜に融合することによって神経伝達物質が開口放出されることが良く知られています。伝達物質を放出後、小胞膜はエンドサイトーシスによって前末端内に回収され、シナプス小胞として再形成後、シナプス伝達に再利用されます。シナプスが高頻度の伝達を長時間維持するためには、シナプス小胞の開口と回収のバランスをとる仕組みが必要ですが、その詳細は明らかではありませんでした。今回、筆者らはラット脳幹の聴覚中継巨大シナプス calyx of Held において、小胞の開口と回収をバランスさせる逆行性制御メカニズムを明らかにしま

した。この制御機構は、(i)伝達物質グルタミン酸によるシナプス後膜 NMDA 受容体の活性化、(ii) NO の産生、放出、(iii)シナプス前末端 PKG の活性化、(iv) PIP<sub>2</sub> の動員、(v) エンドサイトーシスの加速、という一連のシグナル連鎖によって作動することを突き止めました。この逆行性制御機構は、生後2週齢以降、PKG の発現上昇に伴って作動を開始し、高頻度入力を高信頼性に伝える高速シナプス伝達機能の生後発達に貢献するものと考えられます。

Eguchi K, Nakanishi S, Takagi H, Taoufiq Z, Takahashi T.: Maturation of a PKG-dependent retrograde mechanism for exocytotic coupling of synaptic vesicles. *Neuron* **74**: 517-529, 2012.

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

## 電位依存性ホスファターゼ VSP は、膜電位の違いによってイノシトールリン脂質の基質選択性を変化させる

大阪大学大学院医学系研究科統合生理学 黒川竜紀, 岡村康司

VSP は、膜電位変化を感知する電位センサーと、イノシトールリン脂質を脱リン酸化する酵素を持ち、電位依存的に酵素活性を変化させる (Nature, **435**: 1239–1243, 2005)。これまで、VSP はイノシトールリン脂質 (PI (3, 4, 5) P<sub>3</sub> と PI (4, 5) P<sub>2</sub>: 括弧内の数字はイノシトール環状のリン酸の位置を示す) の 5 位のリン酸を脱リン酸化することがわかっていたが、3 位のリン酸を脱リン酸化するかは不明であった。今回、蛍光プローブタンパク質を用いて細胞膜イノシトールリン脂質の動態を解析したところ、VSP は PI (3, 4) P<sub>2</sub> の 3

位のリン酸を脱リン酸化することがわかった。面白いことに、膜電位が 0mV では PI (3, 4, 5) P<sub>3</sub> の 5 位のリン酸の脱リン酸化が優勢であるが、60 mV では PI (3, 4) P<sub>2</sub> の 3 位を脱リン酸化する反応が優勢であった。VSP は膜電位に依存して酵素活性量を調節するだけでなく、基質特異性を変化させるユニークな特性を持つことが示された。

Kurokawa T, Takasuga S, Sakata S, Yamaguchi S, Horie S, Homma KJ, Sasaki T, Okamuka Y. : PNAS **109**: 10089–10094, 2012

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

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の覧に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております