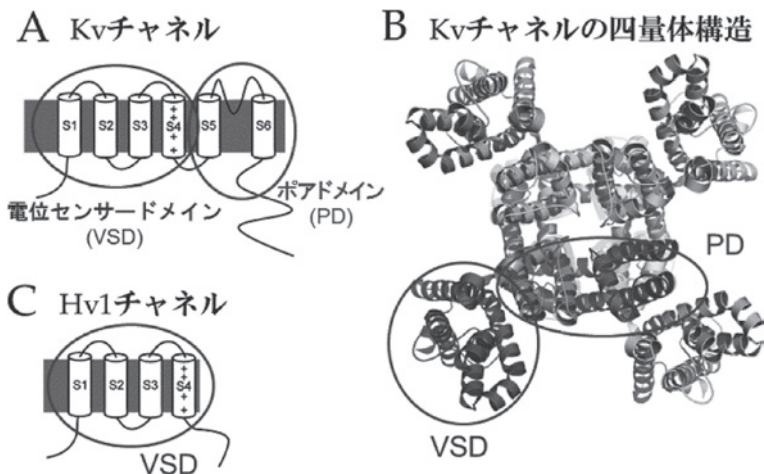


多様化する電位センサーの機能と制御機構 (S23)

電位依存性イオンチャネルは、Hodgkin-Huxley の時代から、もっともよく研究されてきたイオンチャネルであると言える。神経での興奮伝導やシナプスでの伝達物質放出はもとより、心臓や骨格筋などの筋肉細胞、腎臓や膵臓などの各種臓器、あるいは免疫系など、体中の様々な組織・細胞で生理的に重要な役割を担っている。この「クラシックな」電位依存性イオンチャネルの分子骨格は、6回の膜貫通領域を基本ユニットとして、それが4回反復する形で構成される。電位依存性カリウムチャネル (Kv チャネル) では4量体を形成し、電位依存性ナトリウムチャネルと電位依存性カルシウムチャネルでは基本ユニットが4つ直鎖状につながり、一つのイオンチャネルが構成される。それぞれの基本ユニットの最初の4つの膜貫通領域 (S1~S4 セグメント) は電位センサードメインと呼ばれ、いくつかの正電荷 (アルギニン、リジン残基) を抱えた S4 セグメントがその膜電位差を感知する機構の中心的な役割を果たしていると考えられている (図 A&B)。脱分極時に S4 セグメントが細胞外に向かって動くことは、電位センサーの構造変化に由来するゲート電流の存在や、Voltage-clamp fluorometry などによって実験的に明らかにされてきた。さらに近年の MacKinnon らによる電位依存性カリウムチャネル KvAP や Kv1.2 の結晶構造解析により、その姿 (少なくとも open state) が明らかになりつつある。昨年発表された Jensen らによるコンピュータシミュレーションでは、脱分極によって S4 セグメントが細胞外に向かって動くさまが動画の形で鮮明に描き出されている。

このように電位センサードメインの構造と機能については、かなり理解が進んできているが、その一方で近年電位センサードメインの新たな機能や制御機構が明らかになりつつある。Kv チャネルの一種 KCNQ1 は、修飾サブユニット KCNE1 によって非常にゆっくりとした開閉機構をもつイオンチャネルに変化する。これは KCNE1 の結合によって電位センサーの動きが大きく変化することによって起きると考えられ、電位センサーを介したイオンチャネル制御機構の顕著な例の一つである。さらに最近新たに分子同定された電位依存性ホスファターゼ (VSP) および電位依存性プロトンチャネル (Hv1 (VSOP) チャネル) の発見は、従来の電位依存性イオンチャネルに共通して存在していたポアドメイン (S5~S6 セグメント) を欠いており、電位センサードメインが独立のコンポーネントとして働きうることを明確に示した (図 C)。特に Hv1 はプロトンが透過するという機構を有しており、電位センサードメインが持つ新しい機能として注目を集めている。

このような状況の中、電位センサードメインが持つ新規の機能と制御機構について、あらためて議論する機運が高まっており、本シンポジウムを企画、開催した。まず KCNQ1 チャネルの電



位センサーを介した制御機構に関して中條（生理学研究所）が発表を行った。続けて3人の研究者が、それぞれ異なる切り口でHv1チャンネル研究の最新の成果を発表した。Tombola（カリフォルニア大アーバイン）は独自に発見したHv1チャンネルのオープンチャンネルブロッカーを用い、Hv1チャンネルの透過路がKvチャンネルのイオン透過路と同様にブロックできること、またこれを用いて2量体であるHv1チャンネルのサブユニット間にアロステリックカップリングが起きていることを示した。藤原（大阪大院・医）はHv1チャンネルの細胞内領域のコイルドコイルドメインに注目し、その2量体構造と、電位センサードメインとの機能的な関係について議論した。最後に城田（東北大院・情報）がHv1チャンネルの構造モデルを用いた分子動力学計算により、プロトンが透過する機構をシミュレーションし議論した。（内容の詳細は日本生理学会HP）

今回、電位センサードメインにおける最新の研究成果が発表され、かなり深い議論も行われたが、その一方で半世紀以上の歴史を持つ電位依存性イオンチャンネル研究の現在を俯瞰するシンポジウムにもなったのではないかと思う。今回のシンポジウムが、電位依存性イオンチャンネル研究のさらなる新展開を生み出すきっかけとなれば、望外の喜びである。

オーガナイザー：中條 浩一（生理学研究所・神経機能素子）
藤原祐一郎（大阪大院・医・統合生理）

シンポジウム（S23）の各シンポジストの発表要旨はWEB版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

中條浩一『電位センサードメインを介したKCNQチャンネルゲーティング修飾機構』P.49

Francesco Tombola『Exploring the gating mechanism of the Hv1 proton channel with intracellular blockers』P.50

藤原祐一郎『電位依存性H⁺チャンネルの二量体化による活性制御と構造基盤』P.51

城田松之『相同モデリングと分子動力学シミュレーションによるHv1プロトンチャンネルのプロトン透過機構の解析』P.52