

SYMPOSIA

第 91 回日本生理学大会シンポジウムから

STIM/Orai による生体機能調節 (S04)

本シンポジウムは大会 1 日目 (平成 26 年 3 月 16 日, 10:25~12:05) に行われた。

細胞内カルシウムストアの枯渇によって惹起されるカルシウム流入 (ストア作動性カルシウム流入: store-operated Ca^{2+} entry, SOCE) が 1986 年に Putney によって提唱されて以来, そのメカニズムおよび分子実体を明らかにするための研究が数多くなされてきた。特にチャネルの分子実体については長年謎であったが, 小胞体膜に分布し小胞体内カルシウムの枯渇を感知する STIM, および STIM と融合して開くカルシウム遊離活性化カルシウムチャネル Orai の発見により, その活性化・制御メカニズムに関する研究が急速に進んだ。それと並行して, 多様な生体組織において STIM/Orai の果たす生理機能や病態形成との関連についての報告が急速に増えつつある。そこで本シンポジウムは, 「STIM/Orai による生体機能調節」と題し, この分野で活躍する若手研究者による最新の成果の紹介と今後の研究の発展の可能性についての議論を行った。

講演は, 市川純 (福岡大学, 以下敬称略), 大洞将嗣 (九州大学), 富田 (沼賀) 拓郎 (九州大学, 平成 26 年 4 月より生理学研究所へ異動), 大原浩貴 (島根大学) の順に行われた。市川は幹細胞の性質を持つ骨髄間質細胞の細胞周期進行に STIM/Orai が関与すること, 同時にカチオンチャネルである TRPC6 による膜電位調節がカルシウムイオンの駆動電圧を制御し SOCE を増減させることを示した。大洞は T 細胞成熟過程における SOCE の重要性について講演し, STIM1/2 依存性 SOCE が制御性 T 細胞などの成熟を制御する NFAT 活性化に必須であることを示した。富田は STIM1/Orai を介した SOCE がケラチノサイトの増殖および分化の両相においてカルシウム流入量の調節を担っていること, さらに表皮における創傷治癒時に STIM1 の活性化が見られることを示した。大原は脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) の高血圧関連遺伝子を探る過程で偶然にも *Stim1* のナンセンス変異を発見し, SHRSP の脳幹で変異型 STIM1 が発現していることを示した。

本シンポジウムを通じて, STIM/Orai を介した SOCE は様々な組織における生体機能調節において重要な役割を果たしていること, その破綻が深刻な病態の要因になり得ることが明らかとなった。STIM/Orai は本シンポジウムで紹介した以外の多数の組織においても存在が報告されており, SOCE は生体内でユビキタスな細胞内カルシウム流入経路として働いている可能性が高い。今後も引き続きその役割についての研究が進むことを期待したい。

本シンポジウム発表について, 開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

オーガナイザー: 市川 純 (福岡大学医学部生理学教室)

大洞 将嗣 (九州大学生体防御医学研究所感染ネットワーク研究センター
分子免疫学分野)

SYMPOSIA 掲載形式について (おことわり): SYMPOSIA~第 91 回日本生理学会大会から~は, 第 91 回大会の各シンポジウムで発表された成果を専門外の会員にも分かりやすくお伝えすることを目的に, 各オーガナイザーおよびシンポジストの皆様のご協力を仰ぎ, 掲載が実現しました。しかしながら, 年間印刷ページ数の制約から, 印刷版ではオーガナイザーによるシンポジウム要旨のみを掲載し, 各シンポジスト発表要旨につきましては WEB 版にのみ掲載することになりました。なお, WEB 版ではオリジナルのカラー図版をご覧いただけます。

<http://physiology.jp/exec/nisseishi/>

シンポジウム S04 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)。

市川 純『骨髄間質細胞の細胞周期進行における STIM/Orai 及び TRPC チャネルの役割』P.107
大洞将嗣『ストア作動性カルシウムによる免疫制御』P.107

富田一沼賀拓郎『皮膚表皮角化細胞における STIM1-Orai1 を介したカルシウム流入の生理的意義』P.108

大原浩貴『ストレス性高血圧原因遺伝子としての *Stim1* の同定：高血圧モデルラット SHRSP を用いた研究』P.109

心理と生理をつなぐ神経基盤 (S18)

心理ストレスや情動が様々な行動や生理反応を生み出すことはよく知られているが、その中枢神経機構はまだ解析途上である。近年、様々な神経伝達物質や受容体が同定され、遺伝子改変動物などの動物モデルを用いた行動解析や、optogenetics などの神経活動制御技術を適用した *in vivo* の生理学的解析が可能となった。その結果、心理や情動が行動や生体調節反応を生み出す中枢神経機構の解析が活発に進められるようになってきている。日本神経科学学会との連携シンポジウムである本シンポジウムでは、心理ストレスや情動から行動や生理反応へ至る中枢神経回路機構を、動物を用いて個体レベルで明らかにしようとする研究者を招き、心理と生理をつなぐ神経基盤に関する最新の研究成果を報告するとともに、討論を行った。会場に入りきれないほどの聴衆が集まり、質の高い講演と議論が行われた。こうした分野の研究が今後大きく発展することを強く予感させるシンポジウムとなった。

以下に、各シンポジストの講演内容の概要を講演順に記載する。

片岡直也氏 (京都大学) は、社会ストレスをラットに与えることによって生じる褐色脂肪熱産生と体温上昇反応に着目し、こうしたストレス反応を生み出す中枢神経回路の解析を行った。脳内への薬物注入実験、機能的神経投射解析実験、optogenetics を用いた投射ニューロン刺激実験などを行うことによって、視床下部背内側部から延髄縫線核への直接のグルタミン酸作動性神経伝達が、ストレス性の熱産生と体温上昇を惹起する重要な中枢神経回路機構であることを明らかにした [1]。

南雅文氏 (北海道大学) は、痛みにより惹起される不快情動の神経機構に関して電気生理学的および行動薬理的解析を行い、神経ペプチドである CRF と NPY がそれぞれ、分界条床核 2 型神経細胞の活動亢進と抑制を起こすこと、また、CRF 受容体拮抗薬および NPY 受容体作動薬の分界条床核内投与により痛みによる不快情動が抑制されることを見出した。この所見は、分界条床核内の CRF および NPY 神経伝達が、痛みによる不快情動生成において相反的役割を果たすことを示す [2]。さらに、組織学的解析から、痛みによる不快情動が、分界条床核から腹側被蓋野ドパミン神経の抑制に至る神経路を介して生成される可能性を示した [3]。

山口隆司氏 (大阪バイオサイエンス研究所) は、情動行動への関連が示唆されてきた中隔核一手網核経路に着目し、不安および恐怖様行動における、同経路の役割を神経回路特異的に解析した。イムノトキシン細胞標的法を導入すると共に、神経回路標識法および行動学的解析法を組み合わせることで、中隔核に属する三角中隔核および前交連床核が、内側手網核の異なる部位に投射し、これら二つの神経投射が、一方は不安を、他方は恐怖を独自に司ることを明らかにした [4]。

正田貴俊氏 (京都大学) は、報酬を求める行動や忌避刺激を避ける行動といった学習に基づく意思決定の基盤となる大脳基底核神経回路を解析した。特定の神経伝達を遮断する可逆的神経伝達阻止法と脳内薬物注入法により、大脳基底核の直接路が報酬学習と薬物依存形成に、間接路が忌避行動と学習の柔軟性にそれぞれ重要であり、ドパミン神経伝達が 2 つの回路を切り替えている

ることを示した [5].

本シンポジウム発表について、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

1. Kataoka N et al: Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe neural circuit to drive brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia. *Cell Metab* in press
2. Ide S et al: Opposing roles of corticotropin-releasing factor and neuropeptide Y within the dorsolateral bed nucleus of the stria terminalis in the negative affective component of pain in rats. *J Neurosci* **33**: 5881-5894, 2013
3. Kudo T et al: Three types of neurochemical projection from the bed nucleus of the stria terminalis to the ventral tegmental area in adult mice. *J Neurosci* **32**: 18035-18046, 2012
4. Yamaguchi T et al: Distinct roles of segregated transmission of the septo-habenular pathway in anxiety and fear. *Neuron* **78**: 537-544, 2013
5. Hikida T et al: Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* **110**: 342-347, 2013

オーガナイザー：中村 和弘（京都大・生命科学系キャリアパス形成ユニット）

疋田 貴俊（京都大・院・医・メディカルイノベーションセンター）

興奮性細胞におけるオルガネラ特異的な Ca^{2+} シグナリングと生体応答 (S34)

心臓や血管などの興奮性組織において、細胞内 Ca^{2+} は筋収縮や遺伝子発現など様々な細胞機能のキーとなる因子です。細胞内 Ca^{2+} 濃度は多くのイオンチャネルや輸送体、その制御タンパク質などにより調節されており、活動電位刺激の他、ホルモン刺激などによっても大きく増減します。しかし、その濃度は細胞全体で均一ではなく、形質膜直下や筋小胞体、核、ミトコンドリアなど各オルガネラで異なり、それぞれ個別に調節されている可能性が指摘されています。また、その制御機構の詳細やオルガネラ間の Ca^{2+} シグナルのクロストークなど全容は明らかではありません。本シンポジウムでは、興奮性細胞のオルガネラ特異的な Ca^{2+} 制御を担う新規タンパク質あるいは概念的に新しい発見に焦点を当て、その制御機構や生体応答を含めた新展開について、この分野で活躍する研究者の方々に発表していただきました。

まず最初に形質膜直下の Ca^{2+} 制御については、襄部悦子先生が電位依存性 Ca^{2+} チャネル Cav1.2 のカルモジュリン (CaM) および ATP による制御機構について発表されました。Cav1.2 の C 末端に Ca^{2+} 結合タンパク質 CaM および ATP が結合し、CaM は Ca^{2+} 依存性の活性促進および不活性化を制御する一方で、ATP はチャネルの再活性化に寄与するという巧みな制御機構が存在することを示されました。

次に Ca^{2+} 制御の代表的オルガネラの一つ筋小胞体については、山崎大樹先生が TRIC-A と呼ばれる新規タンパク質を介した血圧調節機構について発表されました。TRIC-A は、小胞体からの Ca^{2+} 放出により発生する負電荷を中和する K^+ 透過性のカウンターチャネルとして働き、これを欠損するマウスの平滑筋では小胞体からの Ca^{2+} 放出が減弱し、これにより Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネルによる過分極シグナルが障害されて高血圧になることが示されました。また TRIC-A チャネルの遺伝子多型において本態性高血圧との関連が示されました。

また核内 Ca^{2+} 制御については、中村一西谷友重が、細胞質 Ca^{2+} シグナルとの関係およびその生理的意義について発表を行いました。心筋では様々な刺激で細胞質のみならず核内 Ca^{2+} が上昇しますが、電気刺激の際は細胞質で、また受容体刺激の際は核内でより優先的に Ca^{2+} レベルが上昇し、それぞれ筋収縮、遺伝子発現など異なる細胞機能に関わる可能性を示しました。また受容体刺激の際には、イノシトール三リン酸受容体 IP₃R および Ca^{2+} センサー NCS-1 が核内 Ca^{2+} 制御に寄与するという新しい制御機構の存在を示しました。

最後に近年注目が集まっているミトコンドリアの Ca^{2+} 代謝については、竹内綾子が Na^+ /

Ca²⁺ 交換輸送体 NCLX を介した Ca²⁺ 代謝と自動能調節について発表しました。NCLX はミトコンドリアにおける Ca²⁺ 排出機構の一つですが、ペースメーカー細胞ではミトコンドリアと小胞体間の Ca²⁺ のクロストークにも寄与し、心筋自動能を調節するという新規生理機能を示しました。

本シンポジウムでは、興奮性細胞におけるオルガナラ特異的な局所 Ca²⁺ シグナル調節に焦点を当て、分子から個体レベルまで網羅する形で最近のトピックスを発表していただきました。これらの知見は、興奮性組織における巧妙な機能調節機構の全容解明のための飛躍的な一歩となることが期待されます。

本シンポジウム発表について、開示すべき利益相反関係にある企業等はありません。

オーガナイザー：中村一西谷友重（国立循環器病研究センター分子生理部）
竹内 綾子（福井大学医学部統合生理）

シンポジウム S34 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）。

菘部悦子『カルモジュリンと ATP による Cav1.2 カルシウムチャネルの制御機構』P.111

山崎大樹『小胞体カウンターイオンチャネルを介した血圧調節機構』P.111

中村一西谷友重『心筋細胞における核内および細胞質内 Ca²⁺ 制御とその生理的意義：NCS-1 の役割について』P.112

竹内綾子『ミトコンドリア Na⁺-Ca²⁺ 交換体 NCLX を介した心筋ミトコンドリアー筋小胞体 Ca²⁺ クロストークと自動能制御』P.114

調節因子としての ATP：膜蛋白質との相互作用を介して 制御される新たな生体機能（S43）

本シンポジウムは、膜蛋白質の調節因子としての ATP に着目し、この分野の第一線で活躍されている 4 人の先生方を招いて行われました。生命活動は ATP 加水分解に伴って放出されるエネルギーによって維持されています。ところが最近、ATP そのものを必須の調節因子として結合する膜蛋白質が報告されるようになりました。そのような分子の一つとして K_{ATP} チャネルが良く知られています。細胞内 ATP は高濃度（1~10 mM）で存在するので、低親和性 ATP 結合部位が重要な機能を発揮する可能性が高いにも関わらず、実験が難しいこともあり、そのような研究は多くの蛋白質でこれまでむしろ軽視されてきました。他方、細胞外では ATP は生理活性因子として種々の ATP リセプターを活性化しますが、最近その構造的基盤が明らかになってきました。今回は、高エネルギー化合物としてではなく、膜蛋白質の調節因子としての ATP の新しい側面に焦点をあててシンポジウムを企画しました。まず初めに、オーガナイザーの一人でもある私（若林）がシンポジウムのねらいについて簡単に述べたのち、イオン輸送に ATP 加水分解のエネルギーを必要としない二次性能動輸送体の一つである形質膜 Na⁺/H⁺ 交換輸送体（NHE1）が ATP 結合蛋白質であることを発表しました。ATP は脂質の PIP₂ が結合するドメインと相互作用することによって、NHE1 活性をダイナミックに制御する可能性が示されました。続いて、下村健寿先生は K_{ATP} チャネルの低血糖患者で発生する変異 E1506K のトランスジェニックマウスの解析結果を報告して下さいました。K_{ATP} チャネルはイオンポアを形成する 4 個の Kir6.2 サブユニットと 4 個の SUR1 サブユニットからなるヘテロ 8 量体で、ATP がチャンネル開閉を制御しており、膵 β 細胞におけるインスリン分泌調節に関わることが知られています。E1506K 変異によって患者の症状とよく似たインスリン分泌低下が起こることが示されました。さらに、亀山正樹先生は、Cav1.2 Ca²⁺ チャネルが光親和性 ATP アナログによって標識を受けること、このラベリングが Ca²⁺ やカルモジュリンによって影響されることを報告しました。これまで解明されていなかった Ca²⁺ チャネルの ATP による制御が ATP の直接結合によって起こる可能性を示唆しまし

た。服部素之先生には陽イオンチャネル型のP2X受容体（P2X4サブタイプ）のATPが結合した状態のX線結晶構造を発表して頂きました。精密な構造解析により、P2X受容体によるATPの認識機構、チャネル活性化のメカニズムが明らかにされました。この研究は、P2X受容体の理解のみならず、構造的な側面からATPと膜蛋白質との相互作用を論じて下さり、シンポジウム参加者には大変有意義な発表だったと思います。本シンポジウムがきっかけになって、ATPの直接結合によって制御される膜蛋白質が続々と報告され、K_{ATP}チャネルやP2Xリセプターのような成熟した研究へと発展するならば、オーガナイザーとしても大変嬉しく思います。

オーガナイザー：若林 繁夫（国立循環器病研究センター）

亀山 正樹（鹿児島大学医歯学総合研究科）

シンポジウム S43 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）。

若林繁夫『ATP 結合蛋白質としての Na⁺/H⁺ 交換輸送体 NHE 1：脂質結合ドメインを介する活性制御』 P.115

下村健寿『K_{ATP} チャネル変異と高インスリン血症』 P.116

亀山正樹『L 型 Cav1.2 Ca²⁺ チャネルの ATP による調節』 P.117

服部素之『イオンチャネル型細胞外 ATP 受容体のリガンド認識機構および活性化機構』 P.118