

## リアノジン受容体の細胞質および小胞体 $\text{Ca}^{2+}$ に対する感受性機構は 催不整脈性変異により障害される

福岡大学医学部生理学 上原 明

心筋リアノジン受容体 RyR2 は、筋収縮に必須な  $\text{Ca}^{2+}$  を小胞体内腔から細胞質へ遊離させるイオンチャンネル蛋白質です。この分子は約 5000 個ものアミノ酸から構成されますが、遺伝子変異によりアミノ酸が 1 個でも置換されると、 $\text{Ca}^{2+}$  リーク能が異常に増大し、ヒトでは致死性の不整脈を起こすことが知られています。然しながら、 $\text{Ca}^{2+}$  リーク能亢進の分子機構はよくわかっていません。今回我々は、心室頻拍患者の点変異体 K4750Q を *In vitro* 再構成し、変異体の単一チャンネル電流特性と  $\text{Ca}^{2+}$  動態を調べました。面白いことに、細胞質側  $\text{Ca}^{2+}$  による活性化、細胞質側  $\text{Ca}^{2+}$  による不活性化、小胞体内腔側  $\text{Ca}^{2+}$  による活性化の 3 つから成る RyR2 の  $\text{Ca}^{2+}$  感受性機構群は、点変異にも拘らず全て  $\text{Ca}^{2+}$  リーク能を劇的に高める方向に変化していました。このことから、K4750 残基は、細胞質ドメインの 3 つの  $\text{Ca}^{2+}$  リガンド受容部位群からチャンネルポアに至る  $\text{Ca}^{2+}$  結合に伴う構造変化情報の共通の通り道になっていると考えられます。初めての RyR2 変異体のチャンネル開閉状態モ

デル化にも成功し、変異体が  $\text{Ca}^{2+}$  駄々漏れ状態になる仕組みを明らかにしました。変異 RyR2 発現細胞の小胞体内腔  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を直接測定し、 $\text{Ca}^{2+}$  リーク亢進による  $\text{Ca}^{2+}$  枯渇も確認しました。本研究は、JGP 創刊 100 周年記念の研究ニュースに選ばれました。

1. Research article : Uehara A, Murayama T, Yasukochi M, Fill M, Horie M, Okamoto T, Matsuura Y, Uehara K, Fujimoto T, Sakurai T and Kurebayashi N : Extensive  $\text{Ca}^{2+}$  leak through K4750Q cardiac ryanodine receptors caused by cytosolic and luminal  $\text{Ca}^{2+}$  hypersensitivity. *J Gen Physiol* **149** : 199–218, 2017. <https://doi.org/10.1085/jgp201611624>
2. Research news : Sedwick C : A missense mutation makes a mess of  $\text{Ca}^{2+}$  sensing. *J Gen Physiol* **149** : 175, 2017

利益相反無し

[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」の欄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。