

TRPC6 における Ca^{2+} -依存的な不活性化機構の解明と腎病変「巣状糸球体硬化症」への関与—ブレーキ機構 CDI の破綻が腎疾患の原因—

京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻分子生物化学分野 ポラットオヌール
京都大学大学院理学研究科生物科学専攻生物物理学教室 宇野雅俊, 朽尾豪人
京都大学大学院工学研究科合成・生物化学専攻分子生物化学分野
(現所属 産業医科大学医学部生体物質化学) 森 誠之

腎糸球体の病変を示す巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis, FSGS) は、ネフローゼ症を呈する難治性の腎疾患として知られています。この FSGS の原因遺伝子として TRPC6 と呼ばれる Ca^{2+} を透過するイオンチャネルがあり、以前から着目されていました。しかしながら、TRPC6 変異と病態発症の関連性は明確ではなく、詳細な解析が求められていました。本研究では、TRPC6 のカルシウム結合タンパク質 calmodulin (CaM) の Ca^{2+} -依存的な不活性化 (Ca²⁺-Dependent Inactivation : CDI) への関与を検討しました。その結果、コイルド-コイルドメインに変異を持つ、全ての FSGS 型 TRPC6 において顕著な CDI の遅延を認めました。更に CDI の破綻が引き金となって、アクチン骨格に異常が生じることをポドサイト (糸球体上皮細胞) の実験から見

出しました。本研究から、チャネロパシーの分子メカニズムや、有性遺伝性を示す理由、糸球体硬化症における持続性 Ca^{2+} 流入の重要性といった新たな知見が得られ、治療への足掛かりがより明確になったと考えています。

Polat OK, Uno M, Maruyama T, Tran HN, Imamura K, Wong CF, Sakaguchi R, Ariyoshi M, Itzuki K, Ichikawa J, Morii T, Shirakawa M, Inoue R, Asanuma K, Reiser J, Tochio H, Mori Y, Mori MX. Contribution of Coiled-Coil Assembly to Ca^{2+} /Calmodulin-Dependent Inactivation of TRPC6 Channel and its Impacts on FSGS-Associated Phenotypes. *J Am Soc Nephrol.* **30** (9) : 1587 – 1603, 2019. doi : 10.1681 / ASN.2018070756.

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

小脳の急性炎症による『心のはたらき』の不調とその回復

京都大学医学部附属病院腎臓内科 山本正道

京都大学白眉センター

京都大学大学院医学研究科細胞機能制御学分野 金 玫秀

京都大学大学院情報学研究科システム科学専攻 今井宏彦

京都大学白眉センター

京都大学大学院理学研究科生物科学専攻生物物理学教室 大槻 元

脳内への微生物感染が、どのように神経細胞の生理学的特性を変えて、動物の精神行動に関わるのかを調べるために、私たちは微生物の内毒素であるLPS(リポ多糖)やグラム陰性菌死菌を小脳切片に投与しました。微小ガラス電極を使った記録法を用いると、小脳プルキンエ細胞の興奮性可塑性とよばれる神経細胞の持続的な活動電位の発火頻度の増大現象が観察されました。樹状突起の興奮性が増大することも分かりました。LPSやグラム陰性菌死菌は脳内の免疫細胞であるミクログリアを活性化し、炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF)- α の放出を介して、プルキンエ細胞で興奮性可塑性が誘導されて過興奮になることがわかりました。今度は、生体ラットの小脳にLPSやグラム陰性菌死菌を注入して急性脳炎を

起こすと、動物のやる気や好奇心、社交性を示す行動が有意に減退して、鬱様や自閉症様の行動異常を示しました。このような小脳神経細胞の過興奮によって、急性炎症時に動物の精神行動が減退すると考えられました。さらに、コロニー刺激因子受容体の抑制剤投与によって、過剰な免疫を抑制することに依って、小脳炎症による動物行動の異常を回復させることに成功しました。

Microglia-triggered plasticity of intrinsic excitability modulates psychomotor behaviors in acute cerebellar inflammation. Yamamoto M*, Kim M*, Imai H*, Itakura Y and Ohtsuki G[†]. Cell Reports (2019) vol 28, pp 2923-2938, 2019. Cover article of the issue. *equal contribution. [†]corresponding author. doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.078

[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。