

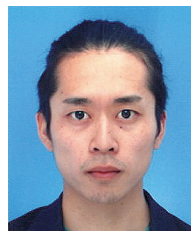


1分子イメージングによるPIP2を介したイオンチャネル動態制御の解析

大阪大学大学院医学系研究科統合生理学教室

好岡 大輔

(第113回 近畿生理学談話会 若手優秀発表賞)



この度は、第113回近畿生理学談話会において若手優秀発表賞を授与して頂き、誠にありがとうございます。

生命現象の大部分は生体内に存在する幅広いイオンの動態により形作られています。このイオン動態を生むイオンチャネルは単にその分子活性だけでなく、時間的・空間的な動態も厳密に制御されています。例えば神経細胞では、様々なチャネルが軸索起始部 (Axon Initial Segment = AIS) に局在し、活動電位を生成します。私はこうしたチャネルの時空間動態と機能の連関に興味を持っています。

本研究で対象とした電位依存性 K^+ チャネル (KCNQ2/3) も AIS に局在して機能する代表的なチャネルの一つです。KCNQ2/3の活性制御機構については電気生理学的手法や蛋白質構造解析により解明が進んでいます。その一方、KCNQ2/3が如何にしてAISへ局在するのかという動態制御機構についての理解は遅れています。このKCNQ2/3動態を高い時空間分解能で捉えるために、まず1分子イメージング系を確立しました。これにより、生きた細胞内でチャネルが細胞膜に挿入され、側方拡散し、再び内在化するという一連の輸送過程を検出できました。本研究ではさらに、KCNQ2/3の制御因子としてイノシトールリン脂質であるPIP2に着目しました。PIP2はKCNQ2/3を含む多様なチャネルに直接作用し、

活性を調節します。一方、PIP2は細胞表面のカベオラやクラスリン被覆ピット (CCP) に局在して、エキソ・エンドサイトーシスの制御にも深く関わります。そこで次に、KCNQ2/3のPIP2親和性がチャネル動態に及ぼす影響を検証してみました。その結果、興味深いことにKCNQ3のPIP2親和性と拡散動態の間に負の相関があることが判明しました。これはチャネル活性と動態の間にPIP2を介した相関があることも意味します。また、こうした動態変化の背景として、KCNQ3がカベオラやCCPのようなPIP2局在膜領域にトラップされる傾向も見出されつつあります。

以上のような試みにより、長らく半面しか理解の及んでいなかったイオンチャネル調節機構におけるPIP2の機能的役割について、活性制御と動態制御の双方向から統括的に理解することを目指しています。

最後に、本研究を支援して頂き、また斯様な発表の機会を設けて下さった皆様方に改めて感謝申し上げます。

略歴

2015年 大阪大学 理学部 生物科学科 卒業
2020年 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 博士課程修了
同年 大阪大学大学院 医学系研究科 統合生理学教室 助教