



## 疾患関連膜タンパク質を標的とした生理的役割の解明

九州大学大学院薬学研究院生理学分野

加藤 百合

(第14回 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞)



この度は、名誉ある第14回入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を賜り、光栄に思うと同時に身が引き締まる思いです。選考委員の先生方をはじめ学会関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

疾患の発症時に生体内では遺伝子発現、タンパク質の機能、シグナル伝達、様々な変動が起きています。私は、その中でも特に膜タンパク質に着目してこれまで研究を進めてきました。

慢性疼痛の発症には、ヌクレオチドを伝達物質とするプリン作動性化学伝達が重要であることが知られていました。そこで、ATPを分泌小胞に輸送する小胞型ヌクレオチドトランスポーター(VNUT)に着目し、精製・再構成による普遍的なトランスポーター輸送活性測定系を用いて阻害剤の探索を行いました。その結果、既承認薬(ビスホスホネート製剤:クロドロン酸)や必須栄養素(EPA)がVNUTを非常に低濃度で阻害することを同定し、これらの物質がATPのシナプス小胞内蓄積を抑制することで強力な鎮痛効果を示すことを明らかにしました。

次に、同じく膜タンパク質であるTRPC3/6チャンネルに着目いたしました。これらのチャンネルは受容体作動性の非選択的なカチオンチャンネルであり、全身に広く発現しています。しかし、TRPC3とTRPC6は相同性も高く輸送基質も似ているものの、その生理作用には大きな違いがありました。TRPC3は病態下で活性酸素産生酵素(Nox2)と複合体を形成し、Nox2はユビキチン依存性の分

解を免れることで過剰なROSを産生します。TRPC3-Nox2複合体形成促進が筋萎縮やCOVID-19感染後の心機能障害の憎悪に関わることを明らかにいたしました。一方、TRPC6はユニークな性質を持っており、TRPC6の活性化により血管平滑筋細胞を増殖型へ、阻害することで収縮型へと表現型を変換します。このメカニズムは循環障害などの疾患に関与するのではないかと考え、末梢血管を結紮した下肢虚血モデルマウスを作製いたしました。その結果、TRPC6阻害により血管内皮障害が起きていても末梢の血流を改善できることを明らかにし、末梢循環障害治療の新たな標的を提案いたしました。現在は、心臓におけるTRPC6の生理的役割に着目し、研究を進めています。

最後に、これまでご指導して下さった先生方、一緒に研究を行った方々に、この場をお借りして感謝申し上げます。この受賞を励みに、膜タンパク質を標的とした研究の発展に尽力していく所存です。

## 略歴

- 2011年 岡山大学 薬学部 創薬科学科 卒業
- 2014年 岡山大学 自然生命科学研究支援センター 助教
- 2016年 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 薬科学専攻 博士課程満期退学
- 2020年 九州大学大学院 薬学研究院 助教