



## GIRK チャネルのイオン選択性のしくみと 薬物による活性制御機構の解明

和歌山県立医科大学医学部薬理学講座

陳 以珊

(第25回 日本生理学会奨励賞)



この度は、第25回日本生理学会奨励賞という栄誉ある賞を賜り、大変光栄に存じます。これまでの業績を評価していただき、選考委員会の先生方に心より感謝申し上げます。

私は、2010年に母国台湾から大阪大学の倉智嘉久教授の研究室に留学し、GIRK チャネルの研究を始めました。大学院生およびポストドク時代での研究は、M2 ムスカリン受容体のアゴニストによる活性化を GIRK チャネル電流で評価し、G タンパク質シグナル調節蛋白質4 (RGS4) が薬物のパーシャルアゴニスト作用に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

その後、生理学研究所の久保義弘教授の研究室の特任助教に採用され、小分子およびG タンパク質共役受容体による GIRK チャネルの活性制御機構の研究を続行しました。その中で、GIRK チャネルに直接作用する複数の新規活性化薬および阻害薬を同定しました。さらに、*in vitro* 発現系、海馬神経初代培養細胞およびラット急性単離心筋細胞等を用いて新規作用薬の作用機構と構造基盤を明らかにしました(Chen et al., J Physiol 2017; Chen et al., Br J Pharmacol 2019)。また、先天性疾患の原因となる GIRK チャネルの遺伝子変異によりイオン選択性の異常が生じますが、その分子機構は不明でした。解析の結果、「通常のイオン選択性フィルターが構築するイオン透過経路とは異なるイオン選択性を持つ第二のイオン透過経路が、遺伝子変異により新たに形成された」という新規メカニズムを明らかにし、従来の概念が更新されました(Chen et al., J Physiol 2022)。

2021年には和歌山県立医科大学の西谷友重教

授の研究室の講師に採用され、GIRK チャネルの活性制御機構の研究と並行して、心循環機能の研究も進めています。我々の最近の研究結果から、甘味料や漢方薬として使用されている甘草の過量摂取による心房細動の原因の一つとして、甘草主成分の代謝産物による GIRK チャネルの活性亢進が関わっていることを明らかにしました(Chen et al., Br J Pharmacol 2024)。

私は大学院時代では片言の日本語しか喋れず、卒業後も日本で研究を続ける自信はありませんでした。今では日本滞在15年目になり、日本語で学生に講義できるようになりました。日本生理学会奨励賞の受賞は日本で研究を続ける自信に繋がっており、今後はより高い水準の研究成果を生み出し、日本生理学会に貢献したいと思います。

最後になりますが、この賞を受賞できたのは、これまでお世話になった先生方や共同研究者のご指導、ご支援のおかげと存じます。この場を借りて深くお礼申し上げます。

### 略歴

- 2007年 高雄医学大学薬学部薬学科 卒業
- 2009年 高雄医学大学医学系研究科修士課程 修了
- 2014年 大阪大学大学院医学系研究科博士後期課程 修了
- 2014年 大阪大学大学院医学系研究科 特任研究員
- 2015年 生理学研究所・神経機能素子研究部門 特任助教
- 2021年 和歌山県立医科大学・医学部薬理学講座 講師