



病態ストレスに対する心筋 KCNQ1 チャネルの役割

静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野

黒川 洵子

(2023 年度 入澤彩記念女性生理学奨励賞
(入澤彩賞) 中堅枠)

この度は第 14 回入澤彩記念女性生理学奨励賞 (中堅枠) という荣誉ある賞を賜り、関係者の皆様に心より御礼申し上げます。以前に本賞の選考委員を務めた際の深く広範な視野からの議論を思い出し、身の引き締まる思いです。女性生理学研究者の活躍の道を切り開いてくださった入澤彩先生の名に恥じぬよう、これからも一層精進して参ります。

私は、心臓の電気活動の恒常性の維持とその破たんのメカニズムに興味を持ち、研究を進めて参りました。今回の対象となりましたテーマの源流は、学生時代の心筋カルシウムチャネルと I_{Kr} チャネルの研究です。入澤宏先生の追悼記念サテライトシンポジウムが、私が初めて参加した英語の研究会でした。当時は自分が将来研究者になるとは考えていなかったため、正直なところ内容はほとんど理解できませんでした。それでも、最先端科学に関する熱い議論にワクワクし、入澤彩先生の凜とされたお姿から女性キャリアに対しての希望を抱いたことは、今でも鮮明に覚えています。今回の受賞のご連絡をいただき、同シンポジウムで配られた藤色のクリップボードを感慨深く手に取りました。学生時代は主に内向きチャネルの研究を行って参りましたが、コロンビア大学への留学を契機に、研究対象を心筋遅延整流性 K^+ 電流の活性化の遅い成分である I_{Ks} チャネルにシフトしました。 I_{Ks} チャネルは心筋の再分極に重要な役割を果たしている、コードする KCNQ1 遺伝子と KCNE1 遺伝子の機能喪失変異によって、QT 延長症候群という再分極異常をとまなう不整脈疾患が

引き起こされます。再分極への寄与は、遅延整流性 K^+ 電流のうち速い方の成分である I_{Kr} チャネルの方が大きいのですが、 I_{Ks} チャネルは細胞外からのさまざまな刺激に対しての応答変化が大きいのが特徴です。私は、この応答変化に興味を持ち、生理的条件下で、cAMP と NO と Ca^{2+} のそれぞれについて、細胞局所の調節機構の一端を示し、心筋細胞にて L 型 Ca^{2+} チャネルとは異なるシグナロソームが存在することを提唱して参りました。マウス心臓では内因性 I_{Ks} チャネルの機能発現はみられないため、心臓特異的にヒト I_{Ks} チャネルを強制的に発現させたトランスジェニックマウスを実験に用いています。最近、病態ストレス、特に敗血症による機能調節とその病態生理学的意義に興味を持ち、研究を進めているところです。

最後に、これまでご指導くださった諸先生方、研究を通じて心を通わせた友人や指導学生、そして研究生活を支えてくれた家族に、この場を借りて心より御礼申し上げます。今回、中堅枠の賞を賜ったことが“Pay it forward.”の転換地点であったと、将来的にわたり振り返ることができるように、今後も励んで参りたいと存じます。

略歴

- 1998 年 東京大学大学院薬学系研究科 博士課程修了 博士 (薬学) 号取得
- 1998 年 ジョージタウン大学医学部 博士研究員
- 1999 年 コロンビア大学医学部 博士研究員
- 2004 年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 助

「健康生活ひとくちメモ」

1: 体内時計を整えて毎日快適にすごしましょう

脚注:

- 1) 「概日時計」や「サーカディアンリズム」と呼ばれる。
- 2) 脳の視床下部にある視交叉上核(SCN)にある。特にその中のバソプレシン産生神経細胞から放出されるGABAを介しての神経細胞間コミュニケーションやニューロメディンS産生神経細胞が、ペースメーカーとしての役割をするものと最近考えられ始めている。
- 3) 網膜にあるメラノプシン発現網膜神経節細胞(mRGC)。
- 4) ヒトの身体には約60兆個の細胞があり、そのうちの生殖細胞以外のすべての細胞に末梢時計がある。
- 5) 「時計遺伝子」と呼ばれる体内時計のリズムを作り出している約20の遺伝子で、代表的なものに *Period*, *Clock*, *Cryptochrome* などがある。
- 6) おそらく交感神経シグナルと副腎皮質ホルモンと考えられている。
- 7) 特に波長が約460から480nmの主に青色の光(ブルーライト)。
- 8) 松果体。
- 9) 食餌同期性リズムのことで、その中枢やメカニズムの詳細はまだ解明されていない。しかし、食事を味わいながら規則正しく摂ると、脳で食欲や覚醒の制御に関与するオレキシンと呼ばれる神経ペプチドが分泌されるという報告があるので、このオレキシンが腹時計に関係するのかもしれない(?)。
- 10) 晴れの屋外は10万ルクス、曇りで2~3万ルクス、雨でも1万ルクスあるのに対し、多くのコンビニ内では1000ルクス前後であり、住宅の室内では100~500ルクスしかない。
- 11) 覚醒リズムを作るために十分な光量は2500ルクス以上の光を1分以上浴びることといわれている。
- 12) 日本では約30%の労働者が交替制勤務を行っている と推計されている。

岡田泰伸 (生理学研究所)