

## 活動電位の速い立ち上がりを可能にする分子機構の手がかりを捉える

金沢大学ナノ生命科学研究所<sup>1)</sup>, 和歌山県立医科大学薬学部<sup>2)</sup>  
角野 歩<sup>1)</sup>, 炭竈 享司<sup>1)</sup>, 入江 克雅<sup>2)</sup>

活動電位はイオンチャネルの開閉によって形成される生体の活動に必須の電位です。例えば、心電図は心臓での活動電位、脳波は脳での活動電位を記録したものです。活動電位が初めて記録されたのは1939年のことであり、その速い立ち上がりにはNa<sup>+</sup>チャネル（Na<sup>+</sup>イオンを主に通すイオンチャネル）の協同的な開口が関係していると考えられていますが、協同的な開口の分子機構は未だに分かっていません。本研究では、分子の動きを撮影できる高速原子間力顕微鏡を用いることで、閉じた状態ではチャネルの膜電位を感知する領域がイオンの通り道から離れることを示しました。また、この離れた領域同士で相互作用することが

示唆されました(図左)。さらに、理論的な計算により、現実の神経細胞においてもそのような相互作用ネットワークを形成しうることを明らかにしました。この相互作用ネットワークはチャネルが開口する際には一斉に解除されると考えられます(図右)。この機構は、80年以上未解明であった協同的な開口の分子機構の有力な候補となります。

Voltage sensors of a Na<sup>+</sup> channel dissociate from the pore domain and form inter-channel dimers in the resting state. Ayumi Sumino, Takashi Sumikama, Mikihiro Shibata, Katsumasa Irie. *Nature Communications* **14**: 7835, 2023.

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

## 心筋細胞内サルコメアのカオスの振動はカルシウム変動が引き起こす

中部大学生命健康科学部生命医科学科  
新谷 正嶺

我々は以前に、心筋細胞を深部体温程度まで温めた際、細胞内のサルコメアが収縮と弛緩を繰り返す振動状態になることを発見し、「熱筋節振動(HSOs: Hyperthermal Sarcomeric Oscillations)」と名付けました。その後、HSOsの振動特性について詳細に研究し、サルコメアの振動振幅

や位相がカオス的に変化することを確認していました。今回、初代培養ラット心筋細胞において、カルシウム濃度が一定の場合と変動する場合のHSOsの波動特性を比較しました。その結果、カルシウム濃度の変動がサルコメアの振動振幅や位相のカオス的な不安定性を引き起こす要因であるこ

とが明らかになりました。この現象を「S4C (Sarcomere Chaos with Changes in Calcium Concentration)」と命名しました。興味深いことに、カルシウム濃度の変動が影響を及ぼす HSOs では、S4C が振動の振幅や速度をカオス的に変化させる一方で、一定の周期を維持します。同時に、カルシウム濃度の変動に応じてサルコメアの振動波形を変化させます。すなわち、カルシウム濃度の変化という生体リズムが自律的に振動するサルコメ

ア集団に作用することで、「カルシウム濃度の変化に鋭敏に応答しつつ、周期を一定に保つ」という恒常性、生き物らしい特性が創発することが分かりました。

Observation of sarcomere chaos induced by changes in calcium concentration in cardiomyocytes., Seine A. Shintani, *Biophysics and Psychobiology* **21** (1): e210006, 2024.

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

## 母体ストレスが胎児の視床下部ストレス中枢に影響を与えるメカニズムの一端を解明

浜松医科大学神経生理学講座

渡部 美穂, 新明 洋平, 福田 敦夫

視床下部室傍核にある副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) ニューロンは、ストレス応答の中心的な役割を担っています。ストレスを受けると CRH ニューロンの活動が高まり CRH が分泌され、その結果、下垂体から副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が分泌され、副腎皮質からのコルチコステロン分泌が増加し、生体防御反応が起こります (視床下部—下垂体—副腎軸 (HPA 軸); 図)。成体マウスでは CRH ニューロンの活動は  $\gamma$  アミノ酪酸 (GABA) の働きにより制御されていますが、本研究では GABA による制御が脳の発達過程のどの時期に完成するか調べました。多くの神経細胞では発達期には GABA は興奮性に働いていますが、生後 1-2 週の間には  $Cl^-$  を細胞外にくみ出すカリウム—クロライド共輸送体 (KCC2) が発現することにより、細胞内クロライド濃度が低くなり、GABA 作用は抑制性に変化します。しかし、CRH ニューロンでは胎生期に KCC2 がすでに発

現しているため、GABA は抑制性に作用しており、生後 1 週で、さらに抑制力が強くなることがわかりました。妊娠中のストレスが子供の HPA 軸に影響し、将来の精神疾患発症のリスクを高めることが示唆されていますが、母体に低栄養ストレスを負荷したところ、仔の HPA 軸の亢進がみられ、その要因は CRH ニューロンの細胞内クロライド濃度が高くなることによる GABA の抑制力の低下であることがわかりました。よって、他の脳部位と比べて、CRH ニューロンの細胞内クロライド維持機構は早期に完成し、母体ストレスによりクロライド維持機構が破綻し、HPA 軸の亢進が起こることが明らかになりました。

Early establishment of chloride homeostasis in CRH neurons is altered by prenatal stress leading to fetal HPA dysregulation. Watanabe M, Sinha AS, Shinmyo Y, Fukuda A. *Frontiers in Molecular Neuroscience* **17**: 1373337, 2024.

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

## 中年太りのメカニズム

名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学分野

大屋 愛実, 中村 和弘

歳をとるにつれて太りやすくなる,いわゆる“中年太り”はよく知られている現象ですが,そのメカニズムは分かっていません。今回の研究で私たちは,体内が栄養過多であることを脳に伝える飽食シグナルに反応して抗肥満作用を導く,視床下部のメラノコルチン4型受容体(MC4R)に注目しました。

MC4Rタンパク質を可視化できる抗体を作製し,ラットの脳におけるMC4Rの局在を調べたところ,視床下部の室傍核と背内側部に発現し,神経細胞が1本ずつ持つ一次繊毛というアンテナ状の構造体にMC4Rは局在することがわかりました。そして驚いたことに,MC4R局在一次繊毛は加齢に伴って退縮し,その退縮は高脂肪食摂取により加速し,摂餌制限によって抑制されました。

次に,遺伝子技術を使って,若いラットのMC4R局在一次繊毛を強制的に短くすると,代謝量が

低下するとともに摂餌量は増え,結果として肥満を呈しました。また,このラットは,飽食シグナル分子であるレプチンによる摂食抑制効果が低下しており,肥満患者でもみられるレプチン抵抗性を示しました。

以上の結果から,加齢や過剰な栄養摂取によりMC4R局在一次繊毛が退縮するとMC4Rが減少して飽食シグナルへの感度が低下するため,代謝量が減少するとともに摂餌量が増加して太りやすくなるという,中年太りへ至るメカニズムを提唱しました。

Age-related ciliopathy: obesogenic shortening of melanocortin-4 receptor-bearing neuronal primary cilia. Manami Oya, Yoshiaki Miyasaka, Yoshiko Nakamura, Miyako Tanaka, Takayoshi Suganami, Tomoji Mashimo, and Kazuhiro Nakamura. *Cell Metabolism* **36** (5): 1044-1058, 2024.

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

## 未成熟な精子が持つ「電気信号」の重要性を解明

大阪大学医学系研究科統合生理学

河合 喬文

我々はこれまで,精子では「電位依存性ホスファターゼ(VSP)」という分子が機能していることを見出していました(Kawai et al., PNAS, 2019)。VSPは膜電位を感知すると酵素活性を示し,イノシトールリン脂質( $PIP_2$ )という細胞膜の脂質量を変化させます。この機構は精子の運動制御に重要ですが,実際にVSPがどのような機構で精子の膜電位を感知するかは不明でした。今回,我々はマウスを用い,成熟段階の異なる精子を調べること, VSPの作用が未成熟精子の段階で顕著なこと

を見出しました。また,VSPの電位感受性を操作した遺伝子改変マウスを作製し,その精子を調べました。その結果,未成熟精子の段階で酵素活性に異常が生じ,また成熟精子においても,その運動性にも影響が生じていました。

上記の発見は,未成熟な精子の「電気信号」が,細胞膜の適切な組成に重要であることを示しており,「電気信号」のもつ新たな意義を提示しています。

The Significance of Electrical Signals in Matur-

ing Spermatozoa for Phosphoinositide Regulation Through Voltage-Sensing Phosphatase. Kawai T, Morioka S, Miyata H, Andriani RT, Akter S, Toma G, Nakagawa T, Oyama Y, Iida-Norita R,

Sasaki J, Watanabe M, Sakimura K, Ikawa M, Sasaki Y, Okamura Y. Nature Communications 15: 7289, 2024

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

## 興奮性シナプスでの効率の高い神経伝達の分子メカニズムを捉える

金沢大学ナノ生命科学研究所<sup>1)</sup>, 復旦大学生命科学学院<sup>2)</sup>

角野 歩<sup>1)</sup>, 炭竈 享司<sup>1)</sup>, Yimeng Zhao<sup>2)</sup>, 服部 素之<sup>2)</sup>, 柴田 幹大<sup>1)</sup>

AMPA 受容体は脳での興奮性シナプス伝達を担うタンパク質です。これまで、信号を受け取ったシナプスの後部に AMPA 受容体が集合することで、神経伝達の効率が高まると考えられてきました。しかし、AMPA 受容体がシナプス後部に集合するメカニズムは分かっていませんでした。今回の研究では、高速原子間力顕微鏡を用いて、AMPA 受容体の細胞外ドメインがどのように動くのか観察しました(図左)。その結果、これまで強固と考えられていた細胞外ドメインの二量体(ダイマー)は大きく揺れ動いているだけでなく、分裂(図中)と結合を繰り返すことが明らかになりました。さらに、分裂したダイマーが近隣の AMPA 受容体と互いに結びつく様子(ダイマー交換)も観察され(図右)、「ダイマー交換」が AMPA 受容体のシナプスへの集合を促すメカニ

ズムの一部であることが明らかになりました。

AMPA 受容体はてんかん発作と関連がある分子であり、その動作を阻害する薬剤が治療方法として重要視されています。したがって、本研究の結果は、興奮性神経伝達の分子メカニズムに新たな知見を与えるだけでなく、関連する疾患に対する画期的な治療薬の創出にも寄与すると期待されます。

High-Speed Atomic Force Microscopy Reveals Fluctuations and Dimer Splitting of the N-Terminal Domain of GluA2 Ionotropic Glutamate Receptor-Auxiliary Subunit Complex.

Sumino A, Sumikama T, Zhao Y, Flechsig H, Umeda K, Kodera N, Konno H, Hattori M, Shibata M.

ACS Nano 18 (36): 25018 – 25035, 2024

[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。