

SCIENCE TOPICS

心臓のリズムをつかさどる HCN チャネルの新しい開閉制御の仕組みを発見—細胞外の“塩橋ネットワーク”がカギ

自治医科大学大学院・医学研究科・生理学講座・統合生理学部門

劉 嘉瑩, 中條 浩一

HCN チャネルは、過分極で開く電位依存性チャネルであり心臓のペースメーカー細胞や神経細胞に多く存在します。そのため、HCN チャネルが正常に働かないと、徐脈などの心疾患や、てんかんを引き起こすことがあります。近年のクライオ電子顕微鏡による構造解析などから、HCN4 の S4 が他の電位依存性チャネルと比較してかなり長いことがわかりましたが、この長い S4 がチャネルのゲーティングにどのように関与するかは不明でした。一方で、この領域に含まれる R375 や R378 といった正電荷アミノ酸の変異が洞不全症候群や徐脈の原因となることは報告されていました。

今回我々は、HCN4 チャネルの構造情報をもとに、S4 の細胞外領域が S5 セグメントおよび S1-S2 リンカーの負電荷残基と塩橋を形成していることに着目しました。各種の変異体解析の結果、過分極時に S4 が S5 や S1-S2 リンカーと段階的

に塩橋を形成することで、HCN チャネルの電位依存性ゲーティングに寄与することがわかりました。R375 は、塩橋形成に中心的な役割を担うため、変異によって塩橋形成が破綻することで、チャネル機能が低下し、そして疾患につながることがわかりました。

今回の結果は、長い S4 の細胞外領域が電位依存性ゲーティングに重要な役割を果たすこと、そして塩橋形成の異常が疾患の発症メカニズムであることを示しており、将来的な治療標的としての検討につながることが期待されます。

Extracellular salt bridge networks around S4 implicated in HCN channel gating and heart disease. Kaei Ryu, Go Kasuya, Koichi Nakajo. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **122** (37): e2502136122, 2025

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

マウス糖尿病網膜症における免疫細胞の挙動を新しい経瞳孔イメージング法により解明

神戸大学大学院医学研究科生理学分野

曾谷 堯之, 橋 吉寿

本研究では、低侵襲での生体組織の観察が可能な 2 光子顕微鏡を用い、頭部固定装置・特注コン

タクトレンズ・深部観察が可能な対物レンズを組み合わせることにより、特殊な補償光学装置を必

要とせず、簡便かつ非侵襲的に生体網膜の細胞や血管をリアルタイム観察できる新たな技術を開発しました。本手法を用いることで、糖尿病モデルマウスにおいて、従来の共焦点顕微鏡による静的解析では捉えられなかった、網膜に常在する免疫細胞ミクログリアの生体内挙動をリアルタイムに可視化することに成功しました。健常マウスではミクログリア突起が緩やかに監視範囲を移動するのに対し、糖尿病マウスでは突起運動が著しく活発化し、監視活動の過剰亢進がみられることを明らかにしました。さらに、糖尿病治療薬であるGLP-1受容体作動薬リラグルチドを投与すると、この異常なミクログリア活動が正常化することを見出しました。今後、本手法を多様な眼疾患モデルへ応用することで、病態解明や治療法開発に発展することが期待されます。加えて、網膜は直接

観察が可能な数少ない中枢神経組織であることから、本研究の成果は、低侵襲的に脳の情報処理機構や全身疾患の神経基盤を解明する新しい研究・医療の展開につながる可能性があります。

Transpupillary in vivo two-photon imaging reveals enhanced surveillance of retinal microglia in diabetic mice.

Sotani N, Kusuhara S, Nishisho R, Kuno H, Shima H, Haruwaka K, Mori Y, Kishi M, Furuyashiki T, Kobayashi K, Wake H, Takumi T, Nakamura M, and Tachibana Y.

Proc Natl Acad Sci U S A. 122 (41): e2426241122. 2025.

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2426241122>

doi: 10.1073/pnas.2426241122.

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

イオンチャネルの「ノイズ」に潜む高速スイッチングの解読

福井大学高エネルギー医学研究センター
老木 成稔

イオンチャネルをはじめとする蛋白質の機能は、ナノ秒から秒単位にわたる広範な時間スケールでの構造変化によって制御されています。単一チャネル電流記録法は、チャネルの開・閉状態間の遷移（ゲーティング）を直接捉える強力な手法ですが、その時間分解能には限界があります。この限界を超える極めて速い開閉は、個別の開閉事象として分解できず、「フリッカ」と呼ばれるノイズ様の電流として観測されます（図、フリッカ遷移）。フリッカ電流は、従来の時系列解析では状態間遷移速度を抽出することができず、多くのチャネルで観察されるフリッカは見過ごされてきました。この課題を克服するため、我々は全く新しい視点の解析法を開発しました（BPoF法[ベータ分布に基づく適応ポストフィルタリング法]）。単一チャネル電流記録にはノイズを除去するために高

周波遮断フィルタが使われます。フリッカは速いゲーティングなので、従来、遮断周波数(f_c)を高く設定して記録してきました。この常識的な手法を転換し、極端に低い f_c で処理したことがBPoF法の核心です。これにより電流トレースは大幅になります、一見すると情報は失われたかのように見えます（図、カラートレース）。しかし、この操作こそが、時間領域に埋もれていた動態情報を、フィルタ後の電流振幅ヒストグラムの「形状」へと変換する鍵となります。驚くべきことに、フィルタの遮断周波数を下げていくと、ヒストグラムの形状は二峰性から非対称な一峰性分布へと連続的に変化し、この一連の形状変化は数学的な「ベータ分布」によって完璧に記述できます（図、3Dプロット）。そこで複数の遮断周波数で得られたヒストグラムを同時にベータ分布でフィットする方法を確

立しました。これにより一見カオス的なフリッカ信号の中に、実は異なる速度論的性質を持つ2つのフリッカモード間を遷移する、より高次のゲーティング様式（モードスイッチ）が隠されていることを世界で初めて突き止めました。本手法は、従来の時間領域解析では捉えきれなかったチャネル動態の解明を可能にし、チャネルの複雑なゲーティング制御機構の理解に新たな道を開くものです。

Single-Channel Fast-Flicker Currents Deciphered for Kinetic Model Topology and Rates. Oiki, S. Cell Reports Physical Science **6**: 102842, 2025.

Resolving Protein's Conformational Kinetics from Single-Molecule Fast Flicker Data. Yoshida, T, Oiki, S. Cell Reports Physical Science **5**: 101925, 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。

「健康生活ひとくちメモ」

6: ストレス対策をして健康で楽しい生活をしましょう

① ストレスの少ない生活をしましょう

現代社会では、デジタル化が進み情報が氾濫し、人間関係も多様化・複雑化し、生活リズムも不規則になりがちで睡眠不足にもなり易く、ストレスがたまりがちです。ストレスは年々増え続けて、ストレスが健康の最大のリスクと感じている人はこの20年間に3倍まで増えている¹⁾。ストレスの蓄積は、交感神経の緊張を過度に高めて高血圧、糖尿病、胃・十二指腸潰瘍、便秘、ドライマウス²⁾、ノイローゼ、うつ病などの原因となります。また、ストレス蓄積はステロイドホルモンの分泌を高めて免疫力を低下させ、多くの病気の引き金になります。ストレスが多い上に生活のリズムを崩しやすいSNSとは適当に付き合い、スマホ漬けにならず、ゲーム溺れず、規則正しい生活をしましょう。冗談を言い合い、喜劇やお笑い番組などよく笑い、時々は深呼吸をして、副交感神経を優位にしてリラックスしましょう。「人生は楽しんだもん勝ち」と言われているように。

脚注:

- 1) 令和6年版「厚生労働省白書」によれば、最大の健康リスクとして強度のストレスを挙げた人は、2004年では5.0%だったのが2024年には15.6%にまで増加した。
- 2) 口腔内乾燥症と呼ばれ、唾液分泌の減少によって生じます。唾液は口の渴きを防ぎ、唇・舌の動きを滑らかにして発声を助け、食べ物を溶かして味覚を助け、デンプンの消化を助けるばかりでなく、酸を中和したり虫歯菌や歯周病菌などの細菌に対して抗菌作用も示します。ですからドライマウス状態では、虫歯や歯周病や口内炎になるリスクが高まります。

岡田泰伸（生理学研究所）