



※プレスリリースは福岡大学公式ウェブサイト「マスコミ関係の皆さま」でも配信しています
送付枚数 4枚 (本書含む)

報道関係者 各位

実験—数理学の融合により環境感知分子 TRP チャネルの 電気応答の仕組みの一端を解明

～ 体の異常を感知するメカニズムの理解が進むと期待 ～

概要

- 実験科学と計算科学の融合研究より TRP チャネルの電位感受性部位の新たな役割を発見
- 創薬の対象である TRP チャネルの体内環境異常感知メカニズムの理解につながると期待

福岡大学医学部生理学講座の沼田朋大講師らは、生体膜で環境感知を行っている分子である「TRP チャネル」が、実験科学と計算科学の融合研究より開発した機能解析法を用いることで電気刺激に応答する仕組みの一端を解明しました。本研究は、福岡大学大学院医学研究科の井上隆司教授、廣瀬伸一教授、大阪大学大学院医学系研究科の津元国親助教、倉智嘉久教授、京都大学大学院工学研究科の森泰生教授、黒川竜紀助教、金沢大学大学院医薬保健学総合研究科の山田和徳特任准教授、金沢大学付属病院の野村英樹特任教授、川野充弘講師らの共同研究グループによる成果です。

私たちの体は電気信号によって動いています。体を構成する細胞の膜には、体内もしくは外界からの刺激を受け取り、それを電気信号に変換するイオンチャネルがあります。このイオンチャネルは刺激を受けると、カルシウムイオンなどのイオンを透過させることで情報伝達を行い、体を正常に保つように働いています。中でも TRP チャネルは様々な物理化学刺激に応答することが知られていますが、非常にユニークな電位依存性を持つことから、その詳細な電気応答のメカニズムの解明は実験のみでは難しい状況にありました。

共同研究グループは、実験可能な範囲で得られた TRP チャネルの電気応答に関するデータを基に、実験不可能な範囲まで拡張した数理モデルを作成しました。この数理モデル化を進める過程で、実験のみでは発見できなかった新たな電気応答機序を予測し、再デザインされた実験で実証することに成功しました。今回の成果は、生物学実験と数理モデルを用いた理論的アプローチの緊密な連携による融合研究であり、実験のみでは頭打ちであったイオンチャネルの機能解析に重要なブレークスルーをもたらしました。今後、様々な種類のイオンチャネルの機能解析が進むにつれ、体の異常を感知するメカニズムの理解を深めるために必要とされる、新しい方法論的枠組みとなることが期待されます。

本研究は、文部科学省新学術領域研究「多階層生体機能学」（課題番号「23136505」、「25136708」）および独立行政法人日本学術振興会科研費基盤研究(C)22790208 の助成を受けて行われたもので、英国の科学雑誌『Scientific Reports』（8月29日号）のオンライン版に8月29日（火）公開されました。

【お問い合わせ先】

福岡大学 医学部医学科 生理学講座

講師 沼田朋大 (ヌマタ トモヒロ)、 教授 井上隆司 (イノウエ リュウジ)

Tel : 092-801-1011, Fax : 092-865-6032 E-mail : numata@fukuoka-u.ac.jp inouery@fukuoka-u.ac.jp

1. 背景

私たちの体は電気信号によって動いています。体を構成する細胞の膜には、体内もしくは外界からの刺激を受け取り、それを電気信号に変換するイオンチャンネルがあります。このイオンチャンネルは刺激を受けると、カルシウムイオンなどのイオンを透過させることで情報伝達を行い、体を正常に保っています。そのため、ひとたび神経系や心臓など全身に発現するイオンチャンネルに機能異常が起こると、疾患に深く関係していることが分かっています。中でも TRP チャンネルは様々な刺激に応答することが知られておりますが、非常に弱い電位依存性を持つことから、詳細な電気刺激応答のメカニズムは実験のみでは難しい状況にありました。

TRP チャンネルは、ヒトでは約 30 のサブファミリーを持つ遺伝子群であり、近年の結晶構造解析の報告や遺伝子配列の類似性から 6 回膜貫通領域を持ち、第 5 第 6 膜貫通領域の間にイオン透過（ポア）領域があると考えられています。生体の内部および外部からの刺激を感知するセンサータンパク質としての機能や遺伝子発現の制御を受けることで、様々な刺激に対して感知、適応の役割を担っていることから、生命活動のなかでも重要な機能に関わっています。また、多くの TRP チャンネルの異常は、神経異常や心疾患に直結することから、TRP チャンネルの機能制御を目的とした創薬の開発も進められているところです。

一方で、TRP チャンネルには依然として不明な点も多く、例えば TRP チャンネルの 1 つである多発性嚢胞腎原因遺伝子の一つである PKD2L1 は、弱い電位感受性を持っていますが、その感知メカニズムは分かっていません。過去の研究により、PKD2L1 が電位変化によって反応することは解析されていますが、どのように電位感知を行っているのか解明されていないだけでなく、解析にはイオンチャンネルが実験に耐えられないほどの強い電圧をかける必要があるために実験のみでは不可能な範囲の実験を補い、詳細な電位依存性感知メカニズムを知るための方法が求められていました。

<用語解説>

イオンチャンネル：細胞膜を貫通している膜タンパク質で、イオンを通過させるポアと呼ばれる構造があり、その中のゲートと呼ばれる部分の開閉によってイオンの流れを制御して、膜内外における電位やイオン濃度の変化を引き起こし、生体機能を調節、発揮する。

TRP チャンネル：生体内外の様々な刺激に感知、適応することに関わる膜貫通タンパク質のイオンチャンネル型受容体。体の機能を維持、適応するための“センサータンパク質”として働く。TRP チャンネルはヒトやげっ歯類、鳥類、ショウジョウバエ、線虫、ゼブラフィッシュなどにおいて視覚、味覚、嗅覚、聴覚、触覚、温覚、その他さまざまな物理・化学刺激の受容にきわめて重要であり、生体の正常機能維持や疾患にも深く関わることが確認されている。

神経伝達：化学物質（神経伝達物質）を介した神経細胞間の情報伝達のこと。

2. 研究手法・成果

本研究では、多発性嚢胞腎疾患に関係する遺伝子の一つで、TRP チャンelfファミリーに属するPKD2L1 チャンネルに対する新たな電位依存性感知メカニズムの解析法を開発しました。PKD2L1 チャンネルは、非常に弱い電位依存性を持っているために安定した正確な機能解析が困難な状況にありました。そこで、この問題を解決するために医学・工学分野（電気生理学と計算科学）の融合的解析手法で開発した新技術を用いて研究を展開いたしました（図1）。まず、電位感知のメカニズムを探索するために安定に測定可能な条件を発見し、実験可能な範囲内における正確な測定にて電位依存性があることを見つけました。古くから電位依存性チャンネルの電位感受性部位は、膜貫通領域のセグメント4(S4)領域に集まっている正電荷が主要な役割を担うことが知られておりました。そこで、さらに電位依存性の分子メカニズムを調べるためにS4領域における正電荷を中和する変異を用いて電位感知と電荷の関わりを測定すると、正電荷がない場合には電位感知力が減弱をしているが判明し、S4領域の正電荷が電圧感知をしていることが分かりました。次に実験で得られた結果を用いて、数理モデルの構成を行いました。その結果、通常の電位依存性イオンチャンネルは、1つの電位依存性要素（イオンチャンネルの開閉）のみで再構成が可能と考えられておりますが、正確な実験結果の再構成には新たにもう一つの推定上の電圧依存性の要素（イオンの流れの大きさ）を加える必要があることが分かりました。そこで実際に実験にてこの成分の存在をイオンチャンネルを流すイオンの大きさを測定することで確認を行うと、確かにもう1つの要素も電位依存性を持つことが明らかとなりました。

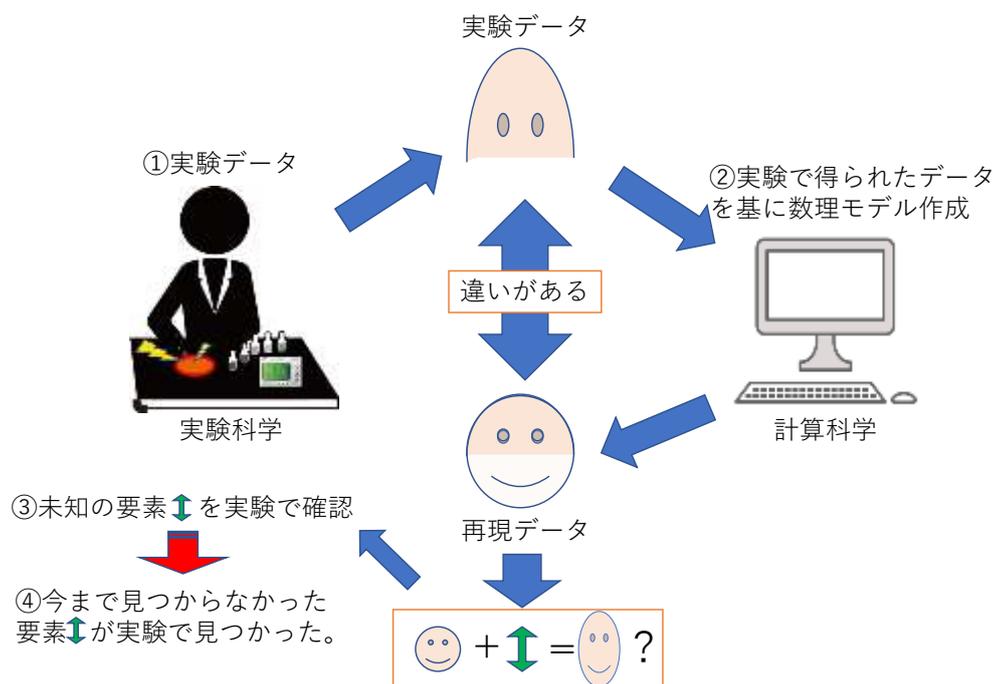


図1 実験科学と計算科学の融合研究で開発した解析法で電位センサー部位の新たな役割が見つかるまでの概要 ①正確な実験によって実験データを得た。②実験で得られたデータを基に数理モデルを作成した。実験データでは得られなかった部分の再現データができた。※ここで、実験データと再現データは違いがあることが分かり、新たな要素を考えないと実験データが忠実に再現できないことを見つけた。③新たな要素を実験で確認した。④今まで実験のみでは見つからなかった要素を発見した。

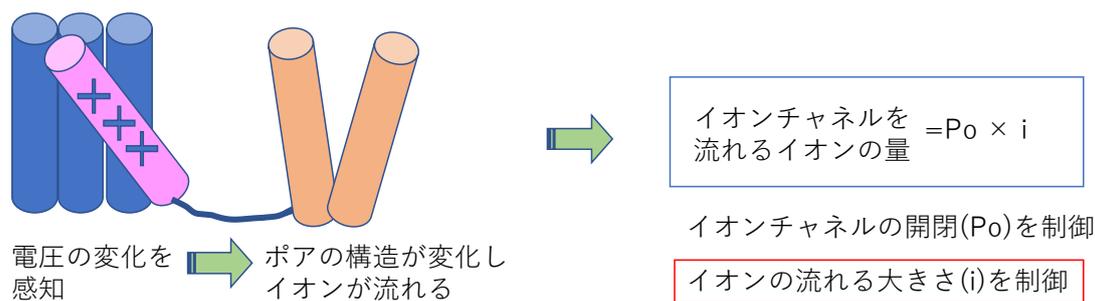


図2 今回の結果から分かった電位センサーの新たな役割

S4領域（ピンク色）を含む電位センサー部位が電圧変化を感知すると、チャンネルポアが開いてイオンを通過させる。その場合、イオンチャンネルを流れるイオンの量は、チャンネルポアの開閉(P_0)とチャンネルポアが流すことができるイオンの大きさ(i)に依存する。多くの場合、イオンの流れる大きさ(i)は一定と考えられていることから電位依存性チャンネルの解析は、主にイオンチャンネルの開閉(P_0)のみを対象に研究が行われているが、本研究により、新たにイオンの流れる大きさ(i)も電位によって制御されていることが分かった。

<用語解説>

S4：電位依存性イオンチャンネルの共通骨格である6回膜貫通領域の4番目に位置する正電荷アミノ酸を規則正しい配列で保存されている領域。

3. 今後の予定

今回、開発に成功したPKD2L1チャンネルに対する機能解析法を、TRPチャンネルをはじめとする非典型的な電位依存性を示すチャンネルの機能解析へと展開することで、いままで実験のみでは機能解析が難しかったイオンチャンネルの機能の解明につながると期待されます。また、本研究で得られた新たな電位センサーの役割は、まったく新しい概念の提唱であることから、多くの電位依存性チャンネルにも同様の性質があるのか未解決の問題があり、研究の波及効果が期待されます。さらには、詳細な機能解析を行ったPKD2L1は、腎臓をはじめ脳などにも機能的発現が認められていることから、体内環境に応じた創薬の開発が期待されます。

<論文タイトルと著者>

タイトル：“ Integrative approach with electrophysiological and theoretical methods reveals a new role of S4 positively charged residues in PKD2L1 channel voltage-sensing”

（電気生理学と計算科学の新たな融合研究方法による PKD2L1 チャンネルの電位センサーの新たな役割の発見）

著者：沼田 朋大、津元 国親、山田 和徳、黒川 竜紀、廣瀬 伸一、野村 英樹、川野 充弘、倉智 嘉久、井上 隆司、森 泰生

掲載誌： *Scientific Reports*