

## イオンチャネル分子機能の解明から創薬へ

## 研究課題

1. イオンチャネルの分子薬理学  
(Molecular Pharmacology of Ion Channels)

血漿・間質液・細胞内液等の体液では $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$ のイオン組成が極めて動的に保持されます。細胞膜上のイオンチャネルは特定のイオンを選択的に透過するタンパクであり、全ての細胞において膜内外のイオン環境（濃度勾配）を整え、細胞生命維持や増殖あるいは細胞死の制御で中心的な役割を果たします。また神経・筋細胞においてイオンチャネルは、その開閉によるイオン流をもって一種のデジタル電気信号を生じさせ、例えば中枢神経活動や心拍動などの速い生体活動を可能にする極めて重要な分子です。

私たちは新規イオンチャネルの同定・クローニングおよび既知チャネル分子の生理機能と調節機構の解明（遺伝子操作マウスの利用を含め）を行なってきました。現在は、特に種類が多く臓器・組織毎にかなり特異的に発現している $\text{K}^+$ チャネルを中心に、チャネル複合体の特定疾患での機能変化・発現変化の解析、そのチャネルを標的とする創薬（リード化合物の探索）および作用機序解明を重点的に行なっています。イオンチャネルの場合、透過イオン流を電気信号として測定し、タンパク分子の機能としてリアルタイムで解析することができます。

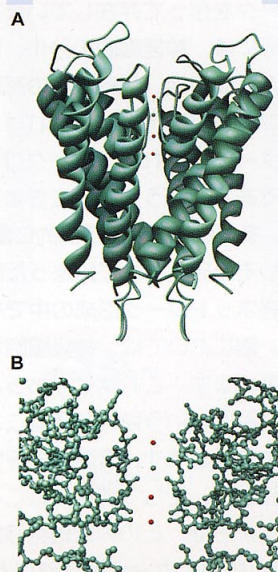
分泌・収縮・化学伝達物質遊離などの重要な細胞機能発現でのシグナル伝達では $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇が特に重要なステップであり、幾重もの $\text{Ca}^{2+}$ 濃度調節機構が存在します。その調節機構の中心的分子として $\text{Ca}^{2+}$ 透過チャネルと $\text{Ca}^{2+}$ 濃度により活性が制御されるイオンチャネルを挙げることができます。例えば、私たちは $\text{Ca}^{2+}$ 活性化 $\text{K}^+$ チャネル分子機能解析を基に、その機能変化や遺伝子変異体の機能異常と高血圧・頻尿・テンカンなど多くの疾患の関連を探求し、治療薬としてチャネル作用薬の創薬を目指しています。求める薬理活性を有する化合物を幾つが発見し、積極的に製薬企業との連携研究も行っています。

2. 可視化による細胞分子機能解析  
(Bioimage Analyses of Cellular & Molecular Functions)

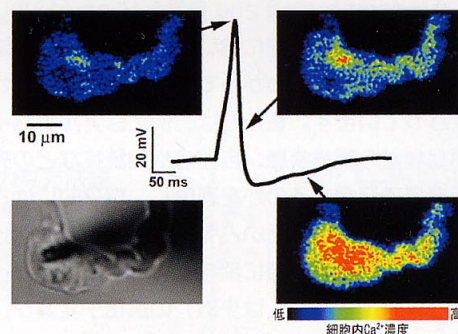
先進的可視化技術を駆使して、細胞機能をミリ秒の高速サンプリング画像解析することにより、全く新たな現象として解析することが可能となります。例えば右図は膀胱平滑筋細胞で活動電位（中央）が生じている時の細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ イオン濃度分布をレーザー共焦点蛍光顕微鏡で測定した画像を示しています。このような解析により平滑筋細胞の収縮機構の新たな分野が開拓され、病態時の変化の解析とあわせて、その貴重な情報が新薬開発の応用研究に生かされています。さらに最近、全反射蛍光顕微鏡を利用して、生細胞内で機能している分子の挙動が一分子可視化解析が可能となりました。一分子ダイナミズム解析から新たな科学が創生されようとしています。チャネル分子機能解析や創薬科学への応用も待たれるところです。



教 授	今泉 祐治
助 教 授	大矢 進
助 手	山村 寿男



K<sup>+</sup> (KcsA) チャネルの立体モデル縦に並ぶ粒はK<sup>+</sup> イオンと水分子



膀胱平滑筋細胞における活動電位発生時の細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 動態

## 最近の研究成果

1. A two step  $\text{Ca}^{2+}$  intracellular release underlies excitation-contraction coupling in mouse urinary bladder myocytes *Am. J. Physiol.*, 290, C388-403 (2006)
2. Cardioprotective effects of estradiol include the activation of large-conductance  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{K}^+$  channels in cardiac mitochondria. *Am J Physiol* 289, H1635-H1642 (2005)
3. Requirement of ryanodine receptors for pacemaker  $\text{Ca}^{2+}$  activity in ICC and HEK293 cells. *J. Cell Sci.* 117, 2813-2825 (2004)
4. Two arginines in the cytoplasmic C-terminal domain are essential for voltage-dependent regulation of A-type  $\text{K}^+$  current in the Kv4 channel subfamily *J. Biol. Chem.*, 279, 5450-5459 (2004)
5. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes *Circ. Res.*, 93, 829-838 (2003)