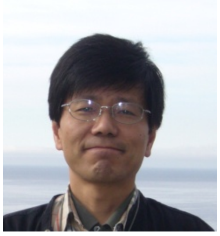
【基盤研究（S）】

生物系（医歯薬学Ｉ）



研究課題名　電位センサードメイン蛋白群を基盤とする新たな膜電位シグナルの解明

大阪大学・大学院医学系研究科・教授　岡村　康司（おかむら　やすし）

研　究　分　野：生物系　医歯薬学　基礎医学　生理学一般
キーワード：生体膜、チャネル、トランスポーター、能動輸送

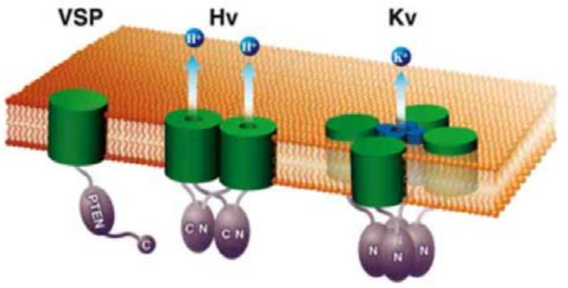
【研究の背景・目的】

電位センサーは神経や筋などにおいて、電気的興奮を担う電位依存性イオンチャネルの重要な仕組みとして研究されてきた。我々は、電位センサーが従来の電位依存性イオンチャネルに限定されるものでなく蛋白モジュールとして多様な分子機能に使われていることを示し、これにより電位センサーがこれまでの「イオンチャネルの一部」という立場から「膜電位：化学シグナル共役複合体中のセンサー」という広い概念として再考されつつある。本研究では、これら電位センサードメイン蛋白を発現する細胞や組織から膜電位変化を計測するとともに、電位センサードメインを含むシグナル複合体の構築と機能を明らかにする。これにより生体が電気信号と化学信号を変換する仕組みとその生理的役割を解明することを目指す。

【研究の方法】

おもに以下の３つのアプローチにより研究を進める。

（１）電位センサードメイン蛋白（電位依存性ホスファターゼVSP、電位依存性プロトンチャネルVSOP1またはHv、機能未定分子VSOP2）などについてタンパク分子の動作機構を、電気生理学、生化学、イメージングなどの手法を用いて解析する。VSOP1(Hv)については好中球やマクロファージで病原菌やアポトーシスした細胞を貪食する際に活性酸素産生を担うNADPHオキシダーゼとの相互作用を明らかにし、オキシターゼ活性の電位依存的制御での役割を検証する。



（２）Mermaidは、電位依存性ホスファターゼVSPの電位センサードメインと蛍光分子をキメラとする蛍光蛋白である。また、電位センサードメイン蛋白の動作原理の解明と並行し、その知見に基づいて膜電位感受性蛍光プローブ分子の改良を行う。

（３）VSOP1(Hv)遺伝子を欠失した gene trap マウスの免疫機能の解析を進める。更に細胞種特異的コンディショナルノックアウトマウスを確立し、免疫機能のフェノタイプを解析する。VSOP2 のノックアウトマウスを確立し、生理機能に関する情報を得る。電位センサードメイン蛋白を元にして設計された Mermaid などの蛍光プローブ分子を用いて、血液細胞、ニューロンなどから膜電位変化を計測し、正常マウスとノックアウトマウスの間で比較する。これらにより電位センサードメイン蛋白が関わる生理的文脈を明らかにする。

【期待される成果と意義】

電位センサードメイン蛋白の分子機構と生理的役割を明らかにし、新規プローブ分子による膜電位イメージング計測を行うことで、すべての細胞に必然的に存在する膜電位の生理的意義を見直すことに繋がるだろう。例えば、骨格筋での興奮収縮連関の実体であるＬ型Caチャネルとリアノジン受容体の「メカニカルカップリング」や受精現象での電気的多精子拒否など、長く知られてきたイオンの出入りを伴わない膜電位シグナル伝達の理解につながる。VSP は Cancer-testis 抗原であり、またガン抑制遺伝子 PTEN とも類似しており、その解明は将来ガンができる仕組みやその制御のための研究へ波及する可能性がある。血液細胞に発現する VSOP1 は、貪食機能の制御や活性酸素産生の制御機構の理解を通して感染防御や免疫疾患病態の理解に貢献できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- A voltage sensor-domain protein is a voltage-gated proton channel. Sasaki M, Takagi M & Okamura Y. *Science*, 312(5773), 589-92. (2006).
- Phosphoinositide phosphatase activity coupled to an intrinsic voltage sensor. Murata Y, Iwasaki H, Sasaki M, Inaba K & Okamura Y. *Nature*, 435:1239-1243.(2005).

【研究期間と研究経費】

平成２１年度－２５年度
１３０，７００千円

ホームページ等
http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/phys2/tougouseiri/menu.htm