

イオンチャネルの動的構造と分子機構解明のための1分子研究



福井大学 医学部 教授

老木 成稔

研究の背景

あらゆる細胞の細胞膜には、細胞内外で情報をやり取りするためにイオンチャネル(以後チャネル)という膜タンパク質が存在します。チャネルは多種類ありますが、共通してその中心を貫く穴(細孔)があり、ナトリウムやカリウムなどのイオンはこの細孔を通して細胞内外を高速で移動しています。さらにゲートという構造物によりイオンの流れを制御することで、生体電気信号を生み出しています。神経細胞の情報処理や心臓拍動のリズム発生などのもとにはチャネルの活動があるのです。チャネル機能が損なわれると、不整脈、高血圧、糖尿病など様々な疾患が起こり、これらをチャネル病と呼びます。つまり、チャネル病を治療するための新薬の開発には、チャネル本来の機能・仕組みを詳細に知ることが不可欠です。究極的には1分子のチャネルが機能する姿を見る必要があります。

研究の成果

1分子のチャネル活動、特にチャネルのゲートが開閉する形の変化を見るために、私達は3つの異なる方法でアプローチしました。まず、日本が世界に誇る高輝度放射光施設SPring-8(播磨)を使ったX線1分子計測法を確立し、観測を試みました。その結果、チャネルが開閉するとき「構造全体をねじって穴を開き、逆向きにねじれを戻して穴を閉じる」こと(図1A.)を世界で初めて動画として捉えました。従来、チャネルの穴を塞いでイオンの流れを遮断すると考えられてきた薬物が、開閉の動きを止めていたことも判明しました。一方で、チャネルの1分子機能測定法により、チャネルの1部分が、細胞膜の構成成分であるリン脂質と反応してゲートを開いたままに保つことを発見しました(図1B.)。さらに原子間力顕微鏡を使って、ゲートの開閉構造を初めて観察することにも成功しました(図1C.)。これらの成果は1分子のチャネルが生き生きとして働く姿を異なる視点から捉えたものであり、チャネルの働く仕組みを理解するための重要な手掛かりとなりました。

今後の展望

チャネルの働きが1分子レベルで詳しく見えるようになったことで、チャネル病を起こすチャネルの異常な動きを突き止めれば、その動きをもとに新薬を設計することも可能となるでしょう。今後は、チャネルの各部分はどう連動して機能を生み出すのか、というより困難な課題に立ち向かっていきます。これはチャネルというタンパク質を対象にして、そもそも私たちの体を構成するタンパク質はどのように働いているのか、という動作原理の本質に迫る課題です。1分子チャネル研究がタンパク質の理解をリードしていくものと考えています。

関連する科研費

- 平成23-25年度 基盤研究(B)「KcsAカリウムチャネルpH依存性ゲーティングダイナミクスの一分子構造機能解析」
- 平成21-22年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「KcsAチャネル蛋白質の1分子測定による構造ゆらぎと機能ゆらぎの相関」
- 平成21-22年度 挑戦的萌芽研究「蛋白質の構造変化ダイナミクス研究のための1分子科学の基盤を求めて」
- 平成20-22年度 基盤研究(A)「イオンチャネルの構造-機能ダイナミクス:ゲーティング構造変化の単一分子解析」

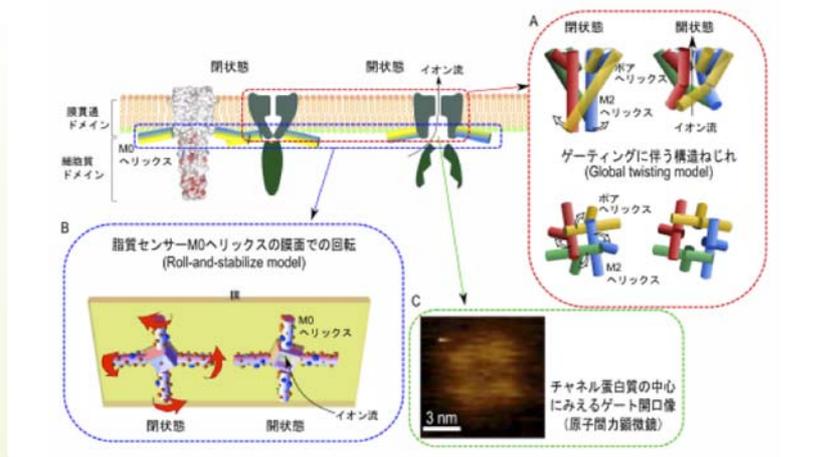


図1 チャネル活動に伴う1分子の構造変化。ゲートの開閉時に起こるチャネルタンパク質1分子の構造変化を3つの観点から捉えた。A.膜貫通ドメインのねじれ運動。細胞膜に埋め込まれている膜貫通ドメインは、それを構成するヘリックスが中央で折れ曲がることで全体がねじれ、中心に大きな開口部ができる。B.膜界面構造物の回転運動。チャネルの開閉時、膜界面に存在する両親媒性のM0ヘリックスが、その軸のまわりを回転し、膜のリン脂質と相互作用することで開閉構造を安定化する。C.ゲートの開閉構造。膜に埋め込まれたチャネルを細胞質側から見るとゲートの開口像が見えた。ほぼ正方形のチャネルは4つのユニットからなり、中心にやや陥没した孔が見える。

(記事制作協力:日本科学未来館 科学コミュニケーター 堀川 晃菜)