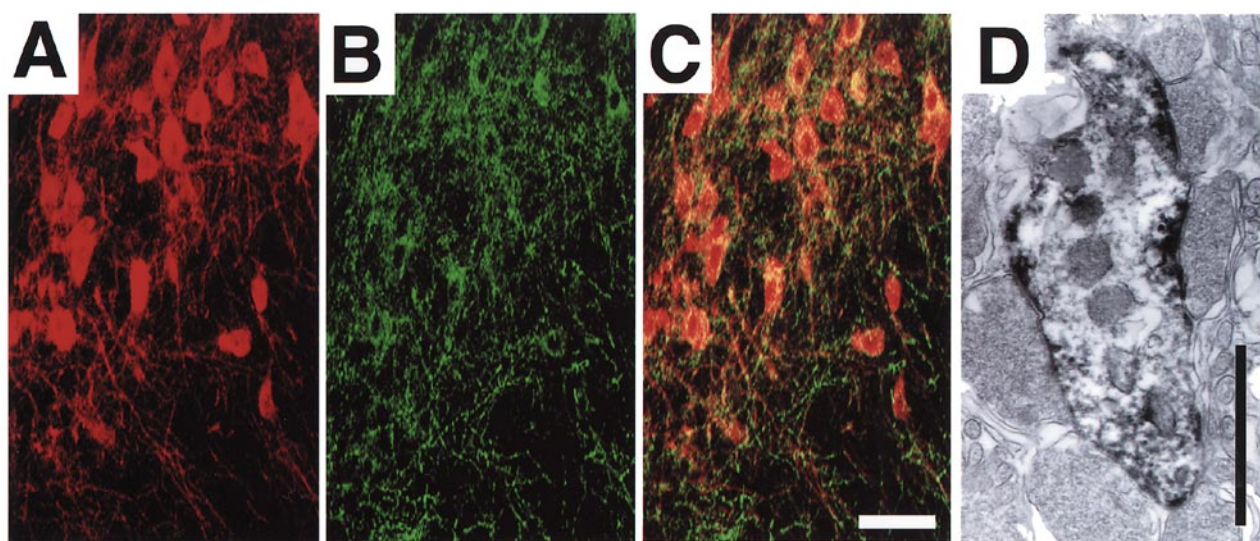


The Regulation of K⁺ Channel Activity by G Protein

G 蛋白質によるカリウム・チャネルの開閉調節

プロジェクトリーダー 倉 智 嘉 久

大阪大学 大学院医学系研究科 教授

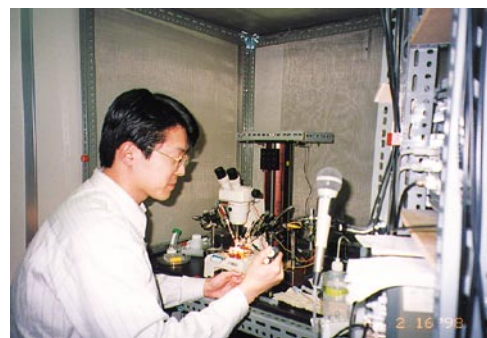


1. 研究の目的

人間の体が正常に機能するためには、体内の臓器が全て正常に作動する必要があることは言うまでもありませんが、各臓器が協調的に作動することも大変重要なことです。各臓器間の機能制御を行うために、人間の体は色々な仕組みを持っていますが、その最も重要なものの1つとして、神経による機能調節があります。

例えば、心臓の鼓動はこれを促進する神経刺激と、抑制する神経刺激のバランスで制御されています。我々が、関心をもって研究を進めているのは抑制性の神経調節です。全ての臓器の最小機能単位は細胞ですが、細胞は脂質で構成された細胞膜で、自らの内部を外界から隔てています。したがって、ナトリウムやカリウムなどの水溶性のイオンは、脂質細胞膜に埋め込まれたイオンチャネルという特殊な蛋白質のイオン通過路を介して細胞内外を交通しています。一般に、カリウムイオンチャネルの活性が亢進し、細胞内から細胞外にカリウムが盛んに流出するようになると、筋肉細胞、神経細胞、内分泌細胞などの活動は低下します。神経は、このような細胞の性質をうまく利用して抑制性制御を行い、各臓器の過剰な活動を防いでいます。

私達は、このような調節に関与する種々の蛋白質を分子レベルで捉えて、このシステムが正常に作動する機構を明かにし、またその異常が原因でおこる病気の治療法を解明しようとしています。



2. 研究の内容

神経細胞は、他の神経細胞や、末梢の筋肉、内分泌細胞に、軸索と呼ばれる長い突起を伸ばして連関しています。軸索の先端は、相手の細胞（標的細胞）の細胞膜と非常に近接して、シナプスと呼ばれる特殊な構造を形成しています。抑制性の神経細胞が興奮すると、軸索の末端から抑制性の神経伝達物質がシナプスの間隙に分泌されます。分泌された神経伝達物質は、標的細胞の細胞膜上（後シナプス側）に存在する受容体に結合し、この情報が三量体G蛋白質と呼ばれる別の蛋白質に伝えられます。G蛋白質は、これを受けて α と $\beta\gamma$ サブユニットと呼ばれる2分子に解離し、 $\beta\gamma$ サブユニットがカリウムチャンネルと結合してカリウムチャンネルを活性化します。

(1) 受容体／G蛋白質／カリウムチャンネルの連関を画像化する研究。

しかし、なぜ $\beta\gamma$ サブユニットがチャンネルに結合するとチャンネルが活性化されるのかは解かっていません。また、後シナプス膜には多くの種類の受容体があるのに、なぜ特定の受容体／G蛋白質複合体だけがカリウムチャンネルを活性化するのかということも明かではありません。そこで、もし受容体／G蛋白質／カリウムチャンネルの連関を画像化して、この間を情報がどのように伝達されて行くのかを目で見ることができれば、色々な新しい事実が明かになる可能性があります。しかし、受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル系を構成する蛋白質分子は、電子顕微鏡でも捉えるのが難しいほど微細な物質であり、これを長時間で画像化するのは容易なことではありません。ところが現在では、これらの蛋白質に分子生物学的な手法を用いて蛍光色素を導入することができ、蛍光を手掛かりに各蛋白質間の結合／解離を実時間で解析することができできます。我々はこの方法を用いて、受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル間の情報伝達を世界で始めて画像化する試みに挑戦しています。

(2) 受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル系が神経機能に及ぼす効果の検討。

人間は例えば手を曲げる時、手を曲げるための筋肉を収縮させると同時に、手を伸ばす筋肉を弛緩させなければ、スムーズに運動できません。このような無意識の運動調節を司っているのが、脳内の黒質と呼ばれる部位で、この部分が侵されるとパーキンソン病などの著明な運動障害が起こります。最近、黒質の神経細胞機能にも、受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル系が重要な役割を果たすことが解かってきました。我々は最近、黒質神経細胞内の受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル系が、ある特殊な蛋白質（PSDまたはSAP蛋白質）の働きによって、後シナプス側の特定の領域に集積させられていることを見いだしました。おそらくこの現象は、この系の情報伝達の効率や特異性を高めるために重要であろうと思われます。そこで、受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル系が存在する黒質神経細胞内の位置によって、黒質神経細胞の興奮性に対するこの系の調節効果がどのように変化するかを検討する必要があります。しかし、神経細胞の興奮現象は一般に非常に速く、このような解析を可能にするためには、ミリ秒単位での詳細な画像解析が必要です。そこで、我々はパルスドレーザーイメージングシステムという装置を新たに開発しました。この装置を用いると、最短10マイクロ秒という短い間隔で、神経細胞の興奮現象を二次元的に画像化することが可能です。我々は現在、この装置を用いて、受容体／G蛋白質／カリウムチャンネル系が黒質神経細胞の興奮現象に及ぼす効果を検討しているところです。またさらに、この検討を通じて、パーキンソン病などの運動障害の原因と治療法を明かにしようとしています。

3. 研究の体制

期 間：1996年10月－2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者16名（日本学術振興会研究員3名）で構成されています。

実施場所：大阪大学医学部で研究を進めています。

