

## 二国間交流事業 共同研究報告書

平成23年3月31日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 京都大学・大学院薬学研究科

職・氏名 (ふりがな) 教授・竹島 浩 たけしま ひろし

1. 事業名 相手国（アメリカ合衆国）との共同研究 振興会対応機関（NSF）

2. 研究課題名 TRICチャンネルに関する研究

3. 全採用期間

平成21年4月1日～平成23年3月31日（2年      ヶ月）

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 5,000千円

初年度経費2,500千円、 2年度経費2,500千円、 3年度経費0千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 5,000千円

## 5. 研究組織

### (1) 日本側参加者

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
柿澤 昌 <small>(かきざわ しょう)</small>	京都大学・准教授	MG53 欠損筋の生理学実験
山本 伸一郎 <small>(やまもと しんいちろう)</small>	京都大学・助教	MG53 欠損筋の生化学実験
山崎 大樹 <small>(やまざき だいじゅ)</small>	京都大学・特定助教	TRIC チャネル欠損筋の生理学実験
西 美幸 <small>(にし みゆき)</small>	京都大学・研究員 (学術研究奨励)	TRIC チャネル欠損筋の免疫化学実験

### (2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School・Professor・Jianjie Ma

### (3) 相手国参加者 (代表者の氏名の前に○印を付すこと)

氏名	所属・職名 (国名)	研究協力テーマ
○Jianjie Ma	University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School・教授	米国側研究の統括
Zui Pan	University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School・助教	MG53 欠損筋の蛍光顕微実験
Marco Brotto	University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School・助教	TRIC チャネル欠損筋の収縮実験
Noah Weisleder	University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School・ポスドク研究員	MG53 欠損筋の膜損傷定量実験
Chuanxi Cai	University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Robert Wood Johnson Medical School・ポスドク研究員	MG53 欠損心筋の虚血実験

## 6. 研究概要（研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

本研究では小胞体に分布する TRIC チャンネルとミツグミン 53 (MG53)に関する国際共同研究が立案された。本邦側では遺伝子実験や生化学解析を、米国側では細胞生理学解析を主に分担することで、両分子の構造や生理機能、さらにはヒト疾患との関連の解明に向けた先導的な成果が期待される。両研究課題において、下記に示す優れた学術進展があった。

○TRICチャンネルに関する研究：本共同研究においては、哺乳動物組織に分布する2種のTRICチャンネルサブタイプTRIC-AとTRIC-Bの生理機能の解明を目指している。人工脂質二重膜への精製TRICチャンネルタンパク質の再構成実験により、両者は類似の一価陽イオンチャンネルとして機能を共有するが、小胞体内腔側のCa<sup>2+</sup>感受性や膜電位感受性などの細部に電気生理学的性質の相違があることが明らかになった。また、遺伝子欠損マウスにおける生化学および細胞生理学的解析により、TRIC-A欠損骨格筋では小胞体Ca<sup>2+</sup>放出の不安定性に起因する不均一収縮が発生し、電子顕微鏡では小胞体が部分的に空胞化することが見出された。従って、TRIC-Aチャンネルは骨格筋のCa<sup>2+</sup>放出においてカウンターイオンチャンネルとして機能していることが示唆された。

○MG53に関する研究：本共同研究においては、横紋筋特異的なMG53の生理機能とヒト疾患との関連を解明することを目指している。骨格筋においてMG53が膜修復や小胞サイクリングに寄与すること、その膜修復ではcaveolin-3とdysferlinと協調して機能していること、MG53欠損心筋ではK<sup>+</sup>チャンネルの機能減弱に起因する活動電位の異常が誘発されることを明らかにした。さらに、心筋においてもMG53が膜修復における鍵分子として機能しており、MG53欠損マウスにおいては虚血再灌流による心筋細胞死が亢進することを見出した。また、マウス実験系においてMG53は血液中でも検出され、筋障害バイオマーカーとしての有用性も示唆された。

○その他の研究：以前よりの継続課題として、血管平滑筋（文献2）と気管平滑筋（文献5）のCa<sup>2+</sup>シグナル形成時におけるリアノジン受容体Ca<sup>2+</sup>放出の寄与を見出した。