



筋収縮、カルシウム そしてミツグミン

研究者所属・職名： 薬学研究科・特定研究員

ふりがな にし みゆき

氏名：西 美幸

主な採択課題：

- [基盤研究\(C\)「筋小胞体と筋収縮」\(2020-2022\)](#)
- [基盤研究\(C\)「筋小胞体膜タンパク質MG23とMG56の機能解析」\(2017-2019\)](#)
- [基盤研究\(C\)「小胞体タンパク質ミツグミン5 6の機能解析」\(2012-2014\)](#)

分野：細胞生物学、病態生理学

キーワード：カルシウム、小胞体、骨格筋、心筋、興奮収縮連関

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

筋肉が収縮する、とは、筋肉を動かす（収縮させる）という意味が神経細胞から電氣的に伝達され、それがカルシウム放出チャンネルを開口しカルシウムが放出することで収縮する。このため筋肉では細胞膜が内部に嵌入し細胞内カルシウム貯蔵庫である小胞体が近接する特殊構造を構築し、カルシウムの瞬時の放出を可能にしている（Triad: 三つ組構造）。カルシウムシグナル機構解明のため、この三つ組構造特異的に存在する機能未知なタンパク質を同定し、その生理機能解明を続けてきた。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

三つ組構造に存在する機能未知なタンパク質を見出しミツグミン(Mitsugumin: MG)プラス分子量の数字という呼び名で仮称して解析を開始、機能を見出せばそれにふさわしく命名してきた。今のところめでたく名前を付けられたのは2つのみで、残りはわからないままに1報をだし仮称の名前が残っている。残念で仕方がない。ジャンクトフィリン(MG72から改名)、TRIC(MG33から改名) MG23、MG29、MG53、MG56。

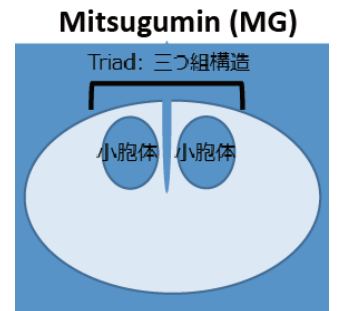


図1 三つ組構造模式図

筋収縮、カルシウム そしてミツグミン

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

ジャンクトフィリン：小胞体と細胞膜が嵌入したT管とよばれる膜をつなぎとめる楔のようなタンパク質であり、三つ組構造の維持に不可欠であることを見出した。1型ノックアウトマウスでは三つ組構造が減少する（1型ノックアウトマウスで三つ組構造が完全に消失しないのは骨格筋には1型と2型が発現しているため）。

TRIC：カルシウムが小胞体から迅速に放出されるのを助けるチャネルであると提唱している（反対意見もある）。つまり2価の陽イオンであるカルシウムが放出されるのを継続させるために、同方向に陰イオン、もしくは逆方向に陽イオンを移動させ電気的な力を相殺する必要があるが、TRICは逆方向にカリウムイオンを透過させるチャネルである。さらにTRICは、小胞体からのカルシウム放出チャネルであるリアノジン受容体に直接作用してその働きを強めている、と報告した(Circ. Res. 2020)。

MG53：絶え間なく収縮、弛緩を繰り返す筋肉細胞はそのため細胞膜が傷つき修復を繰り返していると想定されている。その膜修復の1部を行っているのがMG53であることを見出し発表した。

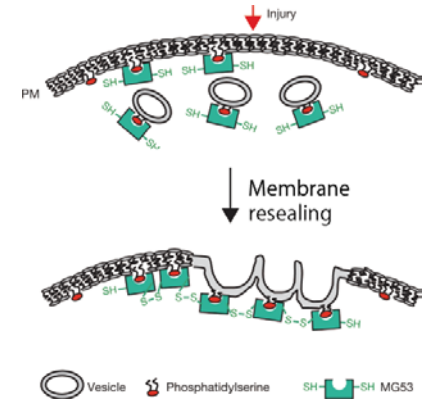


図2 MG53 膜修復の模式図
 Nature cell Biol 2009 より
 改変

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

TRIC：カルシウムが小胞体から迅速に放出されるのを助けるチャネルであると提唱しているTRICは興奮性細胞（筋肉や脳）に発現するA型、広範な組織に発現するB型が存在する。ヒトでのTRIC-B欠損は骨形成が損なわれるため骨形成不全症となる。我々は、TRIC-Bの骨芽細胞、軟骨細胞への関与を調べることで、創薬への可能性を追求している。

MG53：膜修復を担うタンパク質であることから、膜損傷、特に手術後の創傷治癒に向けての臨床応用をアメリカの共同研究者が開始している。