

## 生体分子認識学

教授：竹島 浩 准教授：柿澤 昌 特定助教：市村 敦彦



## 研究概要

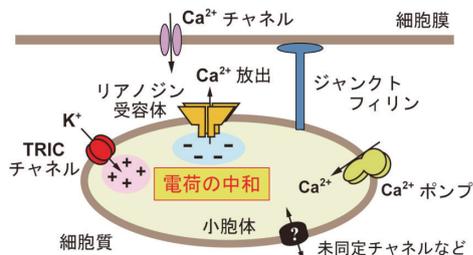
生体分子群はお互いに物理的および機能的に相互作用し、多彩な化学反応を引き起こすことにより、多様で柔軟な生命現象を構築しています。生体分子認識学分野では、基本手法として生化学・遺伝子実験法を用いることにより、その生命現象を分子レベルで明らかにする研究を遂行しています。研究活動によりもたらされる成果は、基礎生物学の発展に寄与するのみではなく、薬物開発に向けた有用な標的分子の設定や遺伝子疾患等の病態解明などへも貢献しています。以下に、現在遂行している具体的な研究課題について概説します。

1) 小胞体カルシウムシグナリングに関する研究：小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出は、筋収縮、伝達物質放出、膜電位調節など多彩な細胞機能に関与しています。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  ストアとして働く小胞体は、様々なタンパク質によりその機能が構築・制御されていますが、その分子実体については不明な点が多く残されています。興奮性細胞における小胞体の構成タンパク質の役割を1つ1つ明らかにすることにより、小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  放出の分子基盤を解明することを目指しています。特に、リアノジン受容体による  $\text{Ca}^{2+}$  放出の生理機能、リアノジン受容体機能に対するジャンクトフィリンの貢献、その他の小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  放出に必須な分子の検索などについて研究を進めています。近年、細胞膜  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルとリアノジン受容体の機能的共役に必要な結合膜構造の形成に、ジャンクトフィリンが重要な役割を果たしていることを示しました。また、TRIC チャンネルが、小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出に伴って発生する小胞体内腔の負電荷を中和するカウンターイオンチャンネルとして機能し、効率的な  $\text{Ca}^{2+}$  放出を制御していることを明らかにしました。下図では、我々の研究において分子同定された小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリング関連タンパク質の主要分子群を示しています。心筋細胞においてこれらの分子群の欠損は心不全による個体致死性を引き起こし、点変異挿入はヒト心筋症や不整脈などの原因となります。さらに、その中の幾つかのものは降圧薬や抗不整脈薬の標的分子となっています。

2) 中枢系情報伝達に関する研究：近年の急速な生物学の発展においても、中枢神経系における情報処理を分子レベルで理解するための知識を現在の人類は十分に持

ち合わせておりません。現在でも中枢系からは機能不明なタンパク質群が多く見出されており、未同定な情報伝達系の存在が示唆されています。従って、それらタンパク質の脳構築や神経機能への寄与を検討し、生理機能を明らかにする研究は重要であると考えられます。また、中枢神経系においても小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル系の制御機構や機能的役割については未だに多くの点が不明であります。近年、我々は小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル系において重要な役割を担うリアノジン受容体や小胞体型  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプなどの  $\text{Ca}^{2+}$  輸送体分子の新規制御機構を見出しました。現在、これら  $\text{Ca}^{2+}$  輸送体分子の制御機構が破綻するとニューロンやシナプスの機能、さらには運動学習などの脳機能にも異常が現れることを示す結果が得られつつあり、 $\text{Ca}^{2+}$  輸送体分子の機能破綻に起因する疾患の解明や分子診断法の確立、さらには創薬へと研究が発展することが期待されます。

3) 筋細胞の膜構築と機能に関する研究：組織学や細胞生物学の教科書を紐解きますと、心筋や骨格筋細胞には実に不思議な細胞膜や小胞体膜の形態学的構造があることに驚かされます。例えば、横管系 (transverse tubule)、三つ組 (triad junction)、小胞体終末部 (junctional sarcoplasmic reticulum) と横行部 (longitudinal region)、Z-tubule (Z線と小胞体の近接結合) などです。筋分化の過程でこれらの構造は正確に再現されますので、遺伝子産物により規定されていることに間違いはないのですが、その分子機序はまったく不明と言っても過言ではない現状です。これらの膜構造に不可欠な分子群を同定し、それらの機能の解明を目指した研究を遂行しています。現在では、ミツグミン 23, 29, 53 と命名した分子に注目した実験に取り組んでいます。ミツグミン 29 は、横管膜の微細構造を規定するとともに、筋細胞の老化にも深く関与する膜タンパク質であることが最近の成果で示されました。また、ミツグミン 53 は、壊れた筋細胞の膜修復に関与していることを明らかにしました。その解明された生理機能に基づき、新規なバイオマーカーや組み換えタンパク質医薬品の開発に向けた研究に現在発展しています。



興奮性細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  流入による  $\text{Ca}^{2+}$  放出 (CICR) に寄与する分子群  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャンネルであるリアノジン受容体は、細胞膜上の  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルと機能共役して開口し、小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を司る。この CICR 機構と呼ばれる情報伝達では、ジャンクトフィリンが形成する結合膜構造中に両チャンネルが近接することが必須となる。また、TRIC チャンネルが小胞体内腔の負電荷を中和するカウンターイオンチャンネルとして機能し、小胞体からの効率的な  $\text{Ca}^{2+}$  放出を維持している。さらに、生理的な小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  放出が機能するためには、未同定のイオンチャンネルや  $\text{Ca}^{2+}$  結合タンパク質も不可欠であると推定される。従って、それらの分子同定や機能解明を目指す研究は、基礎生物学の発展のみならず、医療系応用に向けた基盤整備においても重要な成果が期待される。

## 主要論文

- Zhao C. et al. Mice lacking the intracellular cation channel TRIC-B have compromised collagen production and impaired bone mineralization. *Sci. Signal.* 9 ra49, 2016.
- Tao S. et al. Facilitated hyperpolarization signaling in vascular smooth muscle overexpressing TRIC-A channels. *J. Biol. Chem.* 288, 15581-15589, 2013.
- Kakizawa S. et al. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J.* 31, 417-428, 2012.