

カルシウムシグナリング研究の最前線
～電位非依存性カルシウムチャネルの様々な生理・病理機能～

西田 基宏

**Frontiers of Ca²⁺ Signaling ~Physiological and Pathological Roles
of Voltage-independent Ca²⁺ Channels~**

Motohiro NISHIDA

*Department of Pharmacology and Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University,
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan*

1940年、Heilbrunnがカエルの muscle fiber にカルシウムイオン (Ca²⁺) を注入するという実験を通して Ca²⁺ 説 (Ca²⁺ が筋収縮の活性化因子であるという説) を提唱したことをきっかけに Ca²⁺ シグナル研究は飛躍的な進歩を遂げた。20世紀の Ca²⁺ シグナル研究は、筋収縮や神経活動などの興奮性細胞における役割解析が主流であり、トロポニンCやカルモジュリンなどの細胞内 Ca²⁺ 結合タンパク質の発見や電位依存性 Ca²⁺ チャネル遺伝子のクローニングなど、日本人研究者がこの分野の発展に大きく貢献したことは間違いない。Ca²⁺ シグナル研究の臨床的重要性は、細胞膜上の電位依存性 L 型 Ca²⁺ チャネルを標的とする「Ca²⁺ 拮抗薬」が高血圧や狭心症の治療薬として臨床的成功を収めたことによって如実に証明されている [ちなみに小生の恩師 (長尾拓先生) は Ca²⁺ 拮抗薬 (ジルチアゼム) の開発に貢献された薬学研究者である]。そのような経緯から、細胞膜に存在する Ca²⁺ チャネルは、様々な病態・疾患の創薬標的になる可能性が高いと期待され、薬学においても活発に研究が進められている。

21世紀に入り、カルシウムシグナリング研究は新たな展開をみせようとしている。すなわち、電気的興奮によって生じる Ca²⁺ 流入経路だけでなく、ホルモンや増殖因子などによって活性化される‘受容体作動性’の Ca²⁺ 流入経路にも視点が集まるよ

うになってきた。この電位非依存性の Ca²⁺ チャネルの分子実体として最も有力視されているのが transient receptor potential (TRP) タンパクである。TRP チャネルは約 30 種類のホロログからなる大きな Ca²⁺ チャネル群であり、イノシトール代謝回転と関連した受容体刺激のみならず、機械的伸展、温度、pH、活性酸素など様々な刺激も感知する「センサー」として機能する一方で、細胞内 Ca²⁺ 貯蔵小胞体膜上の Ca²⁺ チャネル (IP₃ 受容体やリアノジン受容体) などと物理的に結合し、局所的な Ca²⁺ シグナリングを制御する「足場 (scaffold)」としても働くことがわかってきた。最近では、遺伝子改変動物を用いた解析を中心に、TRP チャネルが様々な疾患の発症・成因に関与していることが明らかにされ、新たな創薬標的としての期待が高まってきている。

日本薬学会第 129 年会シンポジウムでは、電位非依存性の Ca²⁺ チャネル [細胞内小器官の Ca²⁺ 放出チャネル (リアノジン受容体) と TRP チャネル] に焦点を絞り、世界的に活躍されている先生方に講演して頂いた。

竹島 浩先生 (京大院薬) には、リアノジン受容体を介した小胞体からの Ca²⁺ 放出の制御に係わる新たな分子「ジャンクトフィリン」についてご講演頂いた。興奮細胞に共通する結合膜構造の形成に係わるジャンクトフィリンが欠損すると、Ca²⁺ 仲介する細胞膜上のチャネルと小胞体上のリアノジン受容体との共役が破綻し、致死的な興奮性細胞の機能不全が誘発されるという非常に興味深い知見であった。白川久志先生 (京大院薬) には、ミクログリア

九州大学大学院薬学研究院薬効安全性学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

e-mail: nishida@phar.kyushu-u.ac.jp

日本薬学会第 129 年会シンポジウム S18 序文

細胞の TRPV4 及びアストロサイトの TRPC3 発現増加によって生じる細胞異常応答が、神経変性疾患を誘発し得る可能性についてご発表頂いた。富永真琴先生（岡崎統合バイオ）には細胞内アルカリ化による TRPA1 チャンネルの活性化と糖尿病神経症の発症との関連についてご講演頂いた。筆者は、心臓の病的肥大にジアシルグリセロール活性化型 TRPC チャンネル（TRPC3/TRPC6）が重要な役割を果たすことを発表した。森 泰生先生（京大院工）には、世界初となる TRPC3 チャンネルタイプ選択的阻害剤の同定と、その臨床応用への可能性についてご講演頂いた。当日の会場は、朝から満員御礼でシンポジウムの最後まで大盛況であった。また、日本語での発表であったにもかかわらず、特別講演の Bernd

Nilius 先生も積極的に質疑応答に参加して下さったおかげで、ハイレベルな討論を展開することができた。Ca²⁺ シグナリング研究の面白さを本学会で存分にアピールできたことを心から満足している。

本誌では、新たな創薬標的としての可能性が高い「TRP チャンネル」に焦点を絞って特集を組んだ。Montell らがショウジョウバエの光応答変異株の原因遺伝子として初めて *trp* 遺伝子を同定してから 20 年が経過した。この節目の年に、誌上シンポジウムを企画できたことに大きな喜びを感じている。最後に、ご多忙の中、シンポジウム講演から総説執筆までご尽力くださった先生方に心から厚く御礼申し上げます。