

# ジャンクトフィリンと結合膜構造

keywords

リアノジン受容体(RyR)、細胞内Ca<sup>2+</sup>ストア、ジャンクトフィリン(JP)、結合膜構造、Ca<sup>2+</sup>シグナル

竹島 浩

東北大学大学院医学系研究科 医化学分野教授



## はじめに

筋収縮や神経伝達物質放出などの興奮性細胞での生理反応に先立ち、膜興奮による電気的信号は細胞質Ca<sup>2+</sup>上昇へシグナル変換される。細胞内ストア膜上のCa<sup>2+</sup>放出チャネルであるリアノジン受容体(RyR)は、一般的機能として細胞表層膜のCa<sup>2+</sup>チャネルと機能共役し、そのシグナル変換反応に寄与する。一方、RyRが生理機能を発揮するためには、細胞表層膜とストア膜が近接した結合膜構造中に配置されることが必要と推定される。

最近の我々の研究で、結合膜構造の形成に関与する膜蛋白質としてジャンクトフィリン(JP)が分子同定され、そのサブタイプ群の生理的重要性が変異マウスを用いて証明されつつある。さらに、中枢系特異的なJPサブタイプの遺伝子変異は、ハンチントン舞蹈病類似の家族性疾患の原因となることも報告されている。本稿では、結合膜構造中のRyRとJPの機能について概説する。

## 1. リアノジン受容体の基本生理機能

細胞質のCa<sup>2+</sup>濃度変化は生理機能のスイッチとして広く利用されてお

り、調節される生体反応は筋収縮、神経伝達物質やホルモン放出、遺伝子転写、細胞増殖や分化など多岐にわたっている。刺激にตอบสนองして  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇が起こる際には、細胞外液と細胞内ストアである小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  が細胞質に導かれる。ストア膜上の  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルとしては、一般的に電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルから流入する  $\text{Ca}^{2+}$  により活性化するリアノジン受容体(RyR)と、ホスホリパーゼの活性化で産生されるイノシトール三リン酸( $\text{IP}_3$ )により開口する  $\text{IP}_3$  受容体が知られている。両受容体はアミノ酸配列相同性を有する膜蛋白質の四量体構造をとり、分子進化のおよび機能的に近縁である。現在得られている研究成果から判断すると、横紋筋細胞(骨格筋と心筋)ではRyRが中心的な  $\text{Ca}^{2+}$  放出チャネルとして機能し、非興奮性細胞系では  $\text{IP}_3$  受容体がきわめて重要であり、神経細胞や平滑筋細胞では両受容体を刺激に応じて使い分けたり、協調的に利用していると考察される。

細胞質側の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇が細胞内ストアからの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を促進する

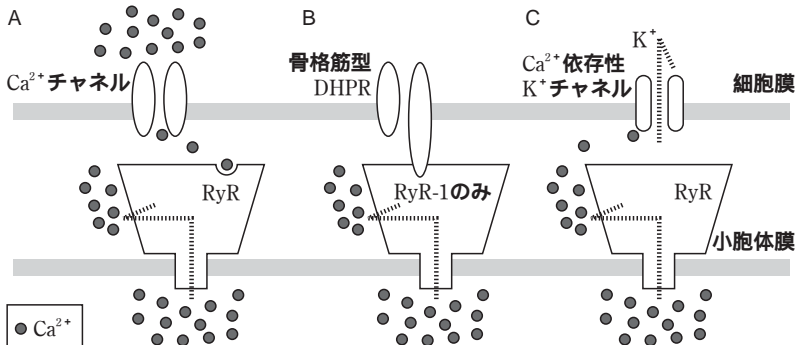


図1 RyRによる  $\text{Ca}^{2+}$  放出の基本生理機能

A: 興奮性細胞全般に観察されるCICR。細胞表層膜  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルと共役した  $\text{Ca}^{2+}$  放出により、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを増幅する。

B: 骨格筋細胞で観察されるVICR。細胞表層膜のDHPRと機械的共役により、小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出を導く。

C: 平滑筋細胞で報告されている  $\text{Ca}^{2+}$  依存性  $\text{K}^+$  チャネルとの機能共役。

現象は、 $Ca^{2+}$ 誘導性 $Ca^{2+}$ 放出( $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release : CICR)と呼ばれ、骨格筋において最初に見い出された<sup>1)</sup>。その後、類似の機構は多くの筋細胞や神経細胞にも存在することが示され、CICRは興奮性細胞の細胞内 $Ca^{2+}$ ストアに共有される属性のひとつであると考えられる(図1A)。このCICR機構を担うチャネルに対する薬理学的研究が展開され、カフェインはCICRの $Ca^{2+}$ 感受性を高めて、定常状態の細胞質 $Ca^{2+}$ 濃度でもCICRチャネル開口を引き起こすこと、植物アルカロイドであるリアノジンはCICRチャネルを開口状態に固定することなどが明らかにされた。

遺伝子クローニングの成果から<sup>17)</sup>、哺乳動物には別々の遺伝子にコードされる1型/骨格筋型(RyR-1)、2型/心筋型(RyR-2)、3型(RyR-3)と呼ばれる3種類のRyRサブタイプの存在が明らかにされた(表1)。これらのサブタイプは、それぞれ約5,000アミノ酸残基より構成され、互いに65%程度の配列相同性を示し、CICR活性を共有する<sup>3)</sup>。

骨格筋では、細胞外に $Ca^{2+}$ が存在しない状況下においても脱分極刺激に応じて筋小胞体より $Ca^{2+}$ 放出が誘導され筋収縮が観察される。この現象は骨格筋型興奮収縮連関と呼ばれ、電位依存性 $Ca^{2+}$ チャネル(ジヒドロピリジン系 $Ca^{2+}$ チャネルブロッカーの標的蛋白質であるのでジヒドロピリジン受容体(DHPR)と呼ばれる)による流入 $Ca^{2+}$ が必須である心筋

表1 RyR受容体の主な性質

サブタイプ	遺伝子座	組織分布	ノックアウトマウス	ヒト遺伝病
RyR-1	マウス 7A2-B3 ヒト 19q13.1	骨格筋、脳	骨格筋不全 (新生致死)	悪性高熱症 セントラルコア病
RyR-2	マウス 13A1-2 ヒト 1q42-43	心臓、平滑筋、 脳	心不全(胎生致死)	家族性頻脈
RyR-3	マウス 2E5-F3 ヒト 15q14-15	骨格筋、平滑筋、 脳	記憶学習障害 自発運動亢進	

収縮とは異なる情報伝達機序である。骨格筋では、DHPRは $\text{Ca}^{2+}$ チャネルとしてではなく細胞表層膜である横膜上で電位センサとして主に機能していると考えられ、電位変化によるDHPRの立体構造変化が直接的に相互作用しているRyRの開口を引き起こし、筋小胞体からの $\text{Ca}^{2+}$ 放出を促進すると考えられる(図1B)。この骨格筋の情報伝達機構にはRyR-1が必須であり<sup>13)</sup>、ほかのRyRサブタイプはRyR-1機能を代償することはできない<sup>14, 18)</sup>。

一方、平滑筋や神経細胞においては、小胞体から放出される $\text{Ca}^{2+}$ が細胞表層膜上の $\text{Ca}^{2+}$ 依存性 $\text{K}^+$ チャネルを活性化して過分極させることが観察されている。平滑筋細胞におけるRyRによる大量の $\text{Ca}^{2+}$ 放出は、細胞質の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇による収縮を引き起こす。しかしながら、細胞膜直下での局所的な $\text{Ca}^{2+}$ 放出は、 $\text{Ca}^{2+}$ 依存性 $\text{K}^+$ チャネルの開口を導き<sup>19)</sup>、結果的には弛緩反応に寄与するものと考えられている(図1C)。 $\text{Ca}^{2+}$ 依存性 $\text{K}^+$ 電流は、BK、IK、SKの3種の成分に大別され、それぞれ数種のチャネル遺伝子サブタイプにより構成されることが示されている。 $\text{Ca}^{2+}$ 依存性 $\text{K}^+$ チャネルとRyRサブタイプの機能共役の詳細については、現在のところ明らかにされていない。

## 2. RyRと結合膜構造

上述の骨格筋および心筋細胞の興奮収縮連関では、細胞膜のDHPRと筋小胞体のRyRが機能的に共役することにより“三つ組構造”および“二つ組構造”と呼ばれる結合膜構造中で脱分極の電気的情報が、主に $\text{Ca}^{2+}$ 放出による細胞質 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇へシグナル変換される。骨格筋興奮収縮連関の情報伝達のためにはDHPRとRyR-1との直接的な相互作用が必須とされるため、細胞膜と筋小胞体の近接した結合膜構造は必要不可欠であると思われる。一方、細胞質では非特異的なものを含め多くの $\text{Ca}^{2+}$ 結合蛋白質が存在するために $\text{Ca}^{2+}$ の移動は極度に制限されるので、心筋興奮収縮連関での $\text{Ca}^{2+}$ が仲介するDHPRとRyR-2の機能的共役に