

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-4.. 活性天然物および医薬品による作用発現の分子機構
小項目	2-4-3. カルシウムチャネル

概要

Ca²⁺は重要な細胞内調節因子であり、細胞膜 Ca チャネルが開くと細胞外 Ca²⁺が流入し、種々の細胞応答を惹起する。Ca²⁺流入には、ホルモン・神経伝達物質受容体により活性化される受容体作動性 Ca チャネルが重要であるが、このチャネルの分子構成、生理・病態的意義が不明である。これらを解明することは、種々の細胞機能の解明、病気の発症機構の解明、新しい治療薬の開発に大いに貢献する。

受容体作動性Ca²⁺チャネル

- 多数の分子で構成される Homo- or heterotetramer
- 多種類のチャネルあり

ホルモン・神経伝達物質受容体

活性化

細胞外

細胞膜

細胞内

Ca²⁺流入

種々の細胞応答

現状と最前線

細胞内カルシウムイオン (Ca²⁺) は、神経伝達物質・ホルモン分泌、骨格筋・心筋・平滑筋の収縮、温度・機械的刺激などの感覚受容、細胞分裂・増殖、細胞運動、細胞接着など多くの生命現象に関与する最も基本的な調節因子である。細胞内 Ca²⁺濃度は通常低レベルに保たれているが、種々の刺激が細胞に加わると細胞膜に存在する Ca チャネルが開くと細胞外 Ca²⁺が細胞内へと流入する。従って、細胞内 Ca²⁺濃度の調節異常は種々の病態に関与しており、細胞内への Ca²⁺流入をコントロールすることによりこのような病態を治療できると考えられる。Ca チャネルには、細胞膜電位の脱分極により活性化される電位依存性 Ca チャネルと膜受容体にホルモン・神経伝達物質が結合すると活性化される受容体作動性 Ca チャネルの2種類が存在する。電位依存性 Ca チャネルの分子および機能はほぼ解明されたが、受容体作動性 Ca チャネルの分子および機能の解明はその端緒にすぎない。受容体作動性 Ca チャネルの分子実体として TRP チャネルファミリー分子群が最有力候補と考えられている。多数の研究者

が受容体作動性 Ca チャンネルの分子実体の同定と最終的には選択的作用薬の開発にしのぎを削っているが、現在までに決定的な成果は得られていない。その理由として、1) TRP ファミリーが多数のメンバー（20 種類以上）を含んでいる、2) チャンネルは4つの分子で構成されるが4つの分子は同一である必要はない、3) 一つの細胞・組織において、複数の分子が発現しており、分子間で機能の代償が起こりうる、などの点があげられる。現在、各分子に対する選択的遮断薬や特異的抗体が存在しないので、一種類の TRP 分子をノックアウトあるいは強制発現した動物や培養細胞を用いて、さかんに研究が行われているが、上に述べたような理由により、研究は遅々として進んでいないのが現状である。

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) 各細胞・組織・臓器で内因性に発現している TRP 分子の同定
- 2) 各 TRP 分子により構成される受容体作動性 Ca チャンネルに対する阻害薬の開発
- 3) 各 TRP 分子に対する特異的抗体の作製
- 4) 単一あるいは複数の TRP 分子ノックアウトマウスの作製（全身および臓器特異的）

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

- 1) 各細胞・組織・臓器における受容体作動性 Ca チャンネルの生理機能
- 2) 各 TRP 分子の遺伝子異常と疾患との因果関係

キーワード

カルシウムイオン, 受容体作動性カルシウムチャンネル, TRP チャンネル

(執筆者: 三輪 聡一)