

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	ヒト I_{Ks} チャンネルのインストラクトーム解析による 心筋興奮終焉期の再分極—弛緩同期システムの検証				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・生体情報分子解析学・助教	氏名	児玉 昌美
	研究分担者	所属・職名	薬学部・生体情報分子解析学・教授	氏名	黒川 洵子
		所属・職名	薬学部・生体情報分子解析学・准教授	氏名	坂本 多穂
		所属・職名	薬学部・生体情報分子解析学・助教	氏名	清水 聡史
	発表者	所属・職名	薬学部・生体情報分子解析学・助教	氏名	児玉 昌美

講演題目	ヒト I_{Ks} チャンネルのインストラクトーム解析による 心筋興奮終焉期の再分極—弛緩同期システムの検証
------	---

研究の目的、成果及び今後の展望

心臓の2つの周期性シグナル、活動電位と筋収縮（収縮—弛緩）＝細胞内 Ca^{2+} 濃度の同期の破綻は、致死性不整脈の素因となる(図1)。心筋興奮初期の同期は、興奮—収縮連関によって保証される一方、興奮終焉期は、再分極相と弛緩はほぼ同期しているものの、再分極過程と筋小胞体への Ca^{2+} の取り込みが連関するかどうかについての報告はない。再分極相のタイミングを調節する I_{Ks} チャンネルは分子複合体の形成によって、活性が制御される。本研究では、 I_{Ks} チャンネルが分子複合体形成を介して、筋弛緩時細胞内 Ca^{2+} 動態関連分子と集積し、機能連関することで、心筋興奮終焉期の同期システムとして機能している可能性を検証する。

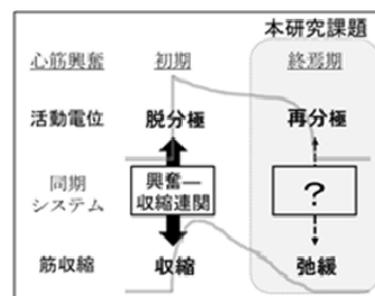


図1 本応募研究課題の位置づけ

ヒト野生型 I_{Ks} チャンネル(KCNE1-KCNQ1)トランスジェニックマウスの心筋細胞から、免疫学的手法によって得た I_{Ks} チャンネル分子複合体のMS解析を行い、 I_{Ks} チャンネルが筋弛緩時細胞内 Ca^{2+} 動態関連分子と複合体を形成することを見出した。交感神経刺激によって心拍・筋収縮が増加する際、 I_{Ks} チャンネルの α サブユニットであるKCNQ1のSer27がリン酸化されることによって I_{Ks} チャンネルの活性が亢進し、再分極相が短縮する。また、KCNQ1のCys445は、カルシウム結合たんぱく質Calmodulin存在下でのみ、NO供与体によってS-ニトロシル化されることから、これらの翻訳後修飾が再分極過程と細胞内 Ca^{2+} 動態との同期の鍵を握っているものと予想される。現在は、Ser27およびCys445のアラニン変異体のヒト I_{Ks} チャンネルトランスジェニックマウスを作成しており、今後はこれらのマウスにおいて、心筋細胞の興奮終焉期の再分極過程と筋小胞体への Ca^{2+} の取り込みの同期を解析すると同時に、変異体 I_{Ks} チャンネルのインストラクトーム解析を行い、相互作用タンパク質を野生型と比較したい。