

Title	Channelopathies
Author(s)	鈴木, 隆
Journal	歯科学報, 106(6): 491-499
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/77">http://hdl.handle.net/10130/77</a>
Right	

## Channelopathies

鈴木 隆

抄録：口腔生理学は今、全世界的な研究の進歩に歩調をあわせた研究が望まれている。特に、臨床歯学の進歩は欠かせない。生理学講座は歯牙の象牙質痛覚が、象牙芽細胞膜が有する TRPV1 イオンチャネルが関わっていることを明らかにしている<sup>1)</sup>。口腔粘膜上皮が、またイオンチャネルの突然変異と関連がある疾患を起こしていると考えられる<sup>2)</sup>。

医学では、現在、高血圧、心疾患、糖尿病、肥満病が遺伝子の欠損によるイオンチャネルが原因で起こる疾患であることが明らかになっている<sup>3)</sup>。

イオンチャネルの機能の欠損は、しばしばおきかな生理学的効果をあたえる。340以上のヒト遺伝子が、イオンチャネルを符号化していると考えられている。そのうちの60を超えるイオンチャネル遺伝子の突然変異がヒトの疾患を起すことが今知られている。イオンチャネルは、神経と筋肉の興奮、感覚情報の伝達、学習と記憶、ホルモン分泌、塩と水のバランス、血圧の調節、リンパ球の増殖、細胞の増殖、受精と細胞死などのいろいろな過程に重要な役割を持っている<sup>3)</sup>。

## 1. 一般的イオンチャネル構造

イオンチャネルは一個またはそれ以上の孔を形成するサブユニットとアクセサリサブユニットからなる。多くのチャネルは共通の構造をもっている。ポアは、4 - 5個のドメイン；transmembrane  $\alpha$ -

helices によって形成されている。多くのチャネルでは、ポアを形成する helices は別個のサブユニットが寄与している。その結果、チャネルは4量体からなる(例えば、Kir channel)または5量体からなる(シスチン-loop 受容体；Cys-loop 受容体)。いくつかの  $K^+$ チャネルは、2量体からなる、各サブユニットは二つの繰り返されるドメインからなる<sup>3)</sup>しかしながら、電位依存性  $Ca^{2+}$ チャネル(Cav)と電位依存性  $Na^+$ チャネル(Nav)は4回繰り返されるドメインを含む単一のサブユニットからなる(図1)。

## 1) Pore-loop チャネル

イオンチャネルはポア-loope チャネルとノンポア-loope チャネルからなる。多くのイオンチャネルはポアがある。イオンが透過するため、選択的なフィルターを形成する膜の中に loop back する蛋白の領域である(図1, 2)。イオンチャネルは、S1 - S6の4回繰り返されるドメイン(TMs)からなるか、4つの同じようなドメインスのモノマーのいずれかである。ヒトの内向き整流  $K^+$ (Kir)チャネル、ether-a-go-go チャネル(hERG チャネル；human ether-a-go-go 関連遺伝子)およびグルタミン酸受容体チャネル、TRP(トランジェントレセプターポテンシャル)チャネルはこのクラスに属する。TRPチャネルファミリーは象牙芽細胞の痛覚受容機構に関連する。ポアは loopeの部分に存在する。全てポア-loopチャネルは、共通のパターンで作られている。Kirチャネルは中心部位だけからなる。2ポア  $K^+$ チャネルは前後一列をなした複製である。イオンチャネルの中心部分はポア-loopに繋がれた二つの膜をよぎるドメイン(TMs；helices)を含む(図1)。S4電位センサーは、もう一つのドメイン；TM(大部分は4つ、大きい(big)コンダクタンス  $Ca^{2+}$ -活性化  $K^+$ (BK)チャネ

キーワード：チャネル病、遺伝子、TRPチャネル、CFTRチャネル

東京歯科大学前教授  
(2006年9月14日受付)  
(2006年10月10日受理)

別刷請求先：〒262 0019 千葉県花見川区朝日ヶ丘  
4-12-1 コープ野村新検見川1-104

鈴木 隆

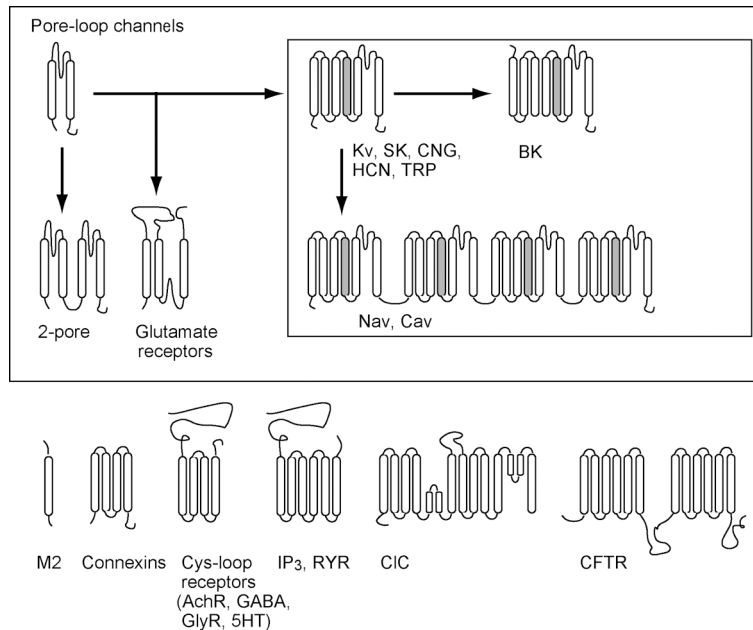


図1 イオンチャネルの種類

ことなるタイプのチャネルの膜局所解剖 S4ドメインは黒で示す。Kirは内向き整流K<sup>+</sup>チャネルである。Navは電位依存性K<sup>+</sup>チャネルである。Navは電位依存性Na<sup>+</sup>チャネルである。SK, BKは小さい(small)大きいおよび大きい(big)K(Ca<sup>2+</sup>)チャネルである。CNGは環状ヌクレオチド-gatedチャネル, HCNは過分極-活性化チャネル; CICは塩素イオンチャネル; chloride channel, CFTRは嚢胞性膜コンダクタンスレギュレーターである。IP<sub>3</sub>Rはイノシトール3リン酸受容体, RYRはリアノジン受容体である。\*RYRsのtransmembrane helixの数 彼らが発展的にIP<sub>3</sub>Rに関連しているのか、またはもしRYRとIP<sub>3</sub>Rはポア-loopファミリーに属するのか、または否かは不明である

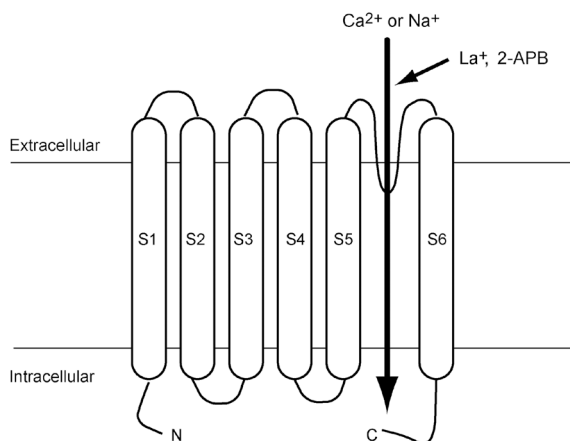


図2 TRPチャネル(ポア-loopチャネル)の構造

TRPチャネルは6つの膜-スパンニングドメインからなる。S1 - S6は膜を横切るドメイン(helices)である。ランタン(La<sup>3+</sup>), 2-aminodiethylidiphenyl borate (2-APB)が孔を遮断する。孔はloop backの部分に存在する。TRPV1; V1(カプサイシン)受容体を象牙芽細胞突起にもつTRPチャネル。象牙芽細胞は侵害機械刺激, H<sup>+</sup>および温刺激, カプサイシンに应答し, capsazepineによって遮断される<sup>2)</sup>

ルスの場合では5つ)がその蛋白質のアミノ酸終末に存在する。S4は電位センサーである。陽性にチャージした残基をもっている。その展開はリガンド, アクセサリサブユニットと他のモジュレータのドッキング部位として働く細胞外または細胞内因子を加えることによってポア-loopをさらに発展させてきた<sup>3)</sup>。いくつかのK<sup>+</sup>チャネルは, 細胞内Ca<sup>2+</sup>-結合部位を持っており, 共に環状ヌクレオチド作動性(CNG)チャネルである<sup>10)</sup>。ヒトhERG K<sup>+</sup>チャネルは, 細胞内環状ヌクレオチド-結合部位に当たる<sup>9)</sup>。

イオンチャネルの異なったポア形成様式をまとめると次のようになる(図3)。(A)多くのK<sup>+</sup>チャネルは4量体であり, それぞれのサブユニット蛋白質がチャネルの孔の一部を構成する。(B)アセチルコリン受容体チャネルのようなリガンド作動性カチオンチャネルのようなリガンド作動性アニオンチャネル

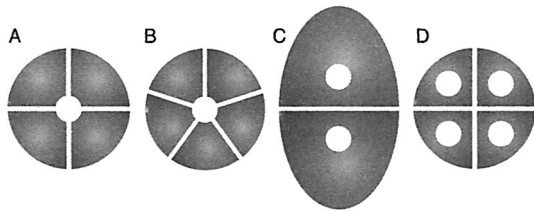


図 3

(グリシン受容体チャネルや GABA<sub>A</sub> 受容体チャネルなど)のポアは5量体で形成される(グルタミン酸受容体や環状-ヌクレオチド作動性チャネルは4量体であると考えられている)。(C)Cl<sup>-</sup>ファミリーのCl<sup>-</sup>チャネルは2量体であり、それぞれのサブユニットに孔が存在している。(D)アキアポリンは4量体ではあるが、それぞれのサブユニットにポアを有する。 Ganong<sup>11)</sup>から引用

## 2) None-pore-loop チャネル

この種のチャネルは色々なクラスに分けられる(図1)。Cys(シスチン)loop 受容体として知られる5量体からなるリガンド作動性チャネルは、4つの(ドメイン; TM)を含む<sup>9)</sup>。イオンポアは、5つのサブユニットの各々に2番目の TM helix (ドメイン)によって形成されている。神経伝達物質結合部位はN終末に見られる。少なくとも幾つかの例ではどこかから加えられているかも知れない<sup>3)</sup>。

Cl<sup>-</sup>塩素イオンチャネルファミリーは問題である。現在では、これらの蛋白の幾つかはチャネルであるが、他は輸送体である<sup>12)</sup>。CFTR(嚢胞性線維症トランスメンブレインレギュレーター)とSURスルフォニルウレア受容体(ポンプにちがいない)のそれに沿った例はチャネルと輸送体の間の区別がぼんやりしており、イオン輸送体機序の2つのタイプは共通の特徴を共有することを示している<sup>7)</sup>。あるファミリーのメンバーが輸送体として、他は、チャネルとしてなぜ機能するのかを理解することは、輸送体とチャネルを区別する基本的特徴への洞察を与えてくれるであろう。

CFTR と(SUR)はATP結合性カセット(ABC)ファミリーに属する<sup>7)</sup>。これらは栄養素、薬物、溶質をATPに水解したエネルギーを使って膜を横切って輸送する。CFTRはCl<sup>-</sup>チャネルである。そ

のATPase活性は開いたり、閉じたりする形態間の蛋白質を駆り立てるために使われる。ABC蛋白スルフォニルウレア受容体は、チャネルレギュレーターである<sup>7)</sup>。CFTRポアを通じて塩素イオンの流れを調節するゲートは、ATPがCFTRの2つの細胞形質ヌクレオチド結合ドメイン(NBD1とNBD2)に結合するとき開くと考えられている<sup>7)</sup>。グルタミン酸受容体のリガンド結合ドメインの高解像構造は、明らかになっている<sup>13)</sup>。

## 2. 基本的イオンチャネル特性

イオンチャネルの基本的な特徴はイオン選択性とイオンチャネルのゲートを開閉するゲート機構である。(1)イオンを識別するイオンチャネルの能力。(2)あるイオンだけを通過させる。(3)ゲーティングは開口から閉口の状態へ移動する過程である。

### 1) イオン選択性

膜を横切る電気化学勾配とポアの透過性は、チャネル孔を通してのイオンの動きに依存する<sup>14)</sup>。ギャップジャンクション(コネキシン6量体)<sup>1,15)</sup>のもっとも大きい孔は、ポアの大きさによって識別する分子の茶こしのように機能する。多くの場合、イオンチャネルは通過を許すイオンについて、嗜好性をしめす。AChRなどは、陰イオンは遮断するが、さまざまな陽イオンを通過する<sup>16)</sup>。それらは、水を充たした大きなポア(直径~65Å)をもっている。それを通してイオンは、部分的に水和した状態で移動する。ポアが陰性に帯電した場合、陽イオンは通すが、残基のリングが陰イオンを通さない。反対に、グリシンとGABAのような陰イオン選択性チャネルは、陽性に帯電した残基リングを持っている<sup>3)</sup>。

特にもっと強い識別性はポア-loopファミリーに属するチャネルにある。Na<sup>+</sup>チャネルは水和していないK<sup>+</sup>イオンはより大きい、Na<sup>+</sup>に対して100-1,000倍K<sup>+</sup>より低い透過性がある<sup>14)</sup>。絶妙な識別はポアの最も狭い部分で起こり、選択性フィルターとして知られる。すべてのK<sup>+</sup>チャネルはほとんど変化しないGYGシーケンスをもっている。GYG残基の主力なすカーボニール(carbonyls)がポアの内張りをし、水和の水の代わりにすることをX線構造<sup>17)</sup>が明らかにした。K<sup>+</sup>は一つの結合部位から次

の結合部位へとフィルターを通りすぎる。Na<sup>+</sup>イオンと相互作用を起こすことができるには、カーボニールオキシゲンは、あまりにも離れすぎている。その結果、Na<sup>+</sup>は選択的フィルターから効果的に排除される<sup>3)</sup>。NavとCavチャネルスの選択性は、おそらく異なる方法を使っているのであろう<sup>14)</sup>。

## 2) ゲーティング

生物学的信号が、おおくのチャネルの開口と閉口を調節している。リガンド作動性チャネルスは、細胞内と細胞外リガンドの結合、電位作動性チャネルスは膜電位の変化<sup>14)</sup>、温度または機械的ストレス<sup>18,19)</sup>はTRPチャネルを調節している(図1)。多くの例では、リン酸化のような生化学的作用がゲーティングを調節している。

ギャブジャンクションチャネルのゲートはカメラの絞りのように働く<sup>11,15)</sup>。ポアを裏打ちする内側のTM(ドメイン)はポア-loopチャネルスにおいて、蝶番ゲートとして作用する。次に、外側に撓んでチャネルを開く<sup>20,21)</sup>。いくつかのKvチャネルスの不活性化は、N-終末のプロッカーによって作られる<sup>14)</sup>。N-終末はポアの中に進入し、物理的に栓をする。CICチャネルの構造の変化は、単一アミノ酸の回転がイオンの透過性を遮断する<sup>12)</sup>。

AChRチャネルでは、非立体的ゲーティング機序が提唱されている<sup>22)</sup>。チャネル構造の解像は、まだ十分明らかでない。AChRにおいては、閉鎖はS2(ドメイン)の回転による。非水和イオンが、ポアを通過するには十分小さい。そのため、イオンは通常水和の状態ではAChRを通り動く<sup>23)</sup>。

## 3) 電位作動性活性化

電位依存性チャネルは、膜電位の変化によって開いたり閉じたりする。電位を感知するために基本的に必要であるのは、膜を挟んだ電位変化に対する応答における膜の電場を通じる電流の移動である。たとえば、4番目のトランスメンブランセグメント(S4)またはCICチャネルにおけるように、蛋白内の深い部分に結合するチャージされたアクチベーターリガンドから生じる。電圧の感受性は、S4による。(1)+電荷をもったアルギニンが3残基ごとに配列し、その間を疎水性の高い残基を持ったアミノ酸が埋めている。(2)S4の6つの+電荷は隣接するほかのセグメントの-電荷により釣り合っているが、

脱分極により時計方向に回転を起こし、イオン対が1個ずれ、+電荷が1個外を向くことになる<sup>3)</sup>。

## 4) リガンド作動性活性化

リガンドが開口と閉口の構造と異なった結合をすることがリガンドゲーティングの基本的原理である。もし、それが開口状態でもっとしっかり結合するならば、そのリガンドはチャネルアクチベーターである。全てのリガンド作動性チャネルに共通である幾つか他の特徴がある。

第一に、多くのリガンド作動性チャネルスは一つ以上のリガンド-結合部位をもっている、それらは、多数の構造を表している。機能的には、これは補助効果のある作用のため重要である。陽性の補助作用は、BKチャネル(8つのCa<sup>2+</sup>結合部位をもつ<sup>3)</sup>)、AChRチャネル(2つのアセチルコリン-結合部位をもつ<sup>23)</sup>)、CNGチャネル(4つの環状ヌクレオチド-結合部位をもつ<sup>10)</sup>)におけるように、チャネルの活動のon-offスイッチをつくるゲーティングのリガンド依存性が必要とされる。しかしながら、他の例では、リガンド-結合部位は、補助作用を示さない。KATPチャネルの4つの抑制性ATP-結合部位は無関係に働く、そして1個のATP分子はこのチャネルを閉じるのに十分である。おそらく、このチャネルは程度をもつ様式でATPに変化する応答をするからである<sup>3,24)</sup>。心筋細胞のKATPチャネルは、スキヤニングイオンコンダクタンス顕微鏡でチャネルの開口、閉口が図として観察されている<sup>25)</sup>。心筋梗塞発現に関係している<sup>8)</sup>。

第二に、リガンド-結合部位は2つの隣接したサブユニットまたはドメインの間の界面にほとんど常に存在する。これはAChRのアセチルコリン-結合部位<sup>23)</sup>、GluRのグルタミン酸-結合部位<sup>13)</sup>、そしてKir6.2のATP-結合部位<sup>8,24)</sup>、またCNGチャネル<sup>10)</sup>の環状ヌクレオチド-結合部位である。何故ならドメイン界面はリガンドの結合に関してより大きい構造変化をうける。大きな構造変化はリガンド-結合部位がチャネルゲートから著しい距離あるため必要とされる(AChRにおいて約50 Å)<sup>23)</sup>。

## 3. チャネル病

今日まで、60を超えるイオンチャネル遺伝子における突然変異がヒトの疾患に関係している<sup>8)</sup>。

痛覚発現機構において、一次感覚ニューロンは A $\delta$  と C ニューロン終末がカプサイシン受容体、プリン受容体 P2X<sub>3</sub> をもっている<sup>1, 26, 27)</sup>。象牙質無痛症が実在する。TRP チャンネル病に関係している。象牙芽細胞の TRPV1 チャンネルが象牙芽細胞受容器電位を発現し、このチャンネルから流入した Ca<sup>2+</sup> が伝達物質を放出する。伝達物質は ATP であろうと考えられている。この ATP は痛覚神経終末の P2X<sub>3</sub> 受容体を興奮させ痛覚伝導路を興奮する<sup>28)</sup>。

遺伝するチャンネル病は、非常に稀である。嚢胞性線維腫は、北ヨーロッパとアメリカにおいて、2,000 人に約一人に影響を及ぼす退行性疾患である。1/20 人がキャリアーである<sup>3)</sup>。CFTR 突然変異は、外分泌腺が汗腺、唾液腺、小腸、膵臓、精巣などの機能を裏づける<sup>7)</sup>。このチャンネルを通る陰イオンは上皮の正常な機能に必要である。塩素イオンの流れがなければ、水の動きは、ゆっくりとなり、脱水した粘液は導管を詰まらせ肺に集まる。致死的な感染を起こす。口腔頬粘膜に CFTR 遺伝子が存在する<sup>2)</sup>。

上皮性 Na<sup>+</sup> チャンネル (ENaC) は塩と水のバランスに重要である。ENaC の突然変異は腎尿細管の Na<sup>+</sup> の取り込みを亢進したり、抑制したりする<sup>30)</sup>。血漿 Na レベルは血圧に影響するため、遺伝により低血圧または高血圧<sup>30)</sup> を起こす。

Kv チャンネルサブユニットにおける機能損失突然変異は活動電位の持続時間を延長させ癲癇、筋波動症、心臓障害を起こす<sup>9)</sup> (表 1)。K<sup>+</sup> チャンネルの機能獲得突然変異は、心アリスミー (短 QT 症候<sup>9)</sup>) と癲癇を起こす。癲癇は突然変異による抑制性ニューロンの興奮性減少によって起こるかもしれない<sup>3)</sup>。

およそ 20 年前、インスリン分泌における KATP チャンネルの重要性が確立された<sup>8)</sup>。糖尿病を起こす KATP チャンネルの突然変異を探索するようになったのはそれ以降のことである。心筋の Kv チャンネルを抑制する hERG を抑制する薬物効果によって、長 QT 症候を起こす<sup>9)</sup>。

細胞内ストアーから Ca<sup>2+</sup> 放出を調節する SR リアノジン受容体の突然変異は、悪性高体温を起こす。吸入麻酔はコントロールされない筋収縮を起こし体温の致命的上昇をおこす<sup>3)</sup>。Cl チャンネル病は上皮細胞輸送や小胞機能に関係して起こる。上皮性 Cl チャンネルは、腎障害をおこす。これらの突然変異は

大理石骨病を作る、その疾患では骨髄が骨に置き換わる<sup>12, 32)</sup>。

#### 4. 骨格筋チャンネル病

骨格筋チャンネル病 (表 1, 2) は、(1) 運動神経終末ボタン、(2) 運動神経終板、(3) 伝達物質放出部位、(4) 骨格筋膜、(5) 横行小管 (T 管) 系、(6) T 管三連構造に各種チャンネルが配列されている<sup>3)</sup>。

シナプス前 Ca<sup>2+</sup> チャンネルは、運動神経終末ボタンのダウンレギュレーションまたは運動神経終板 AChR 機能のダウンレギュレーションは筋無力症を起こす。運動神経終板における、AChR サブユニットの突然変異は筋無力症を起こす。自己免疫チャンネル病は抗体の結合によって起こされる。それは、チャンネル数のインターナリゼーションとダウンレギュレーションを起こす。シナプス前 K<sup>+</sup> チャンネル機能の消失 (KV1.1, KCNA1) は伝達物質の放出増加と筋収縮の亢進を起こす。神経伝達物質放出または結合の阻害によって、それぞれ起こす。骨格筋膜と横行小管の Na<sup>+</sup> チャンネル (SCN4A) の機能獲得突然変異と CIC チャンネルにおける機能損失突然変異は高興奮性と筋緊張症を起こす。一方、Kir1.1 は T 管三連構造における機能損失突然変異は高興奮性と筋緊張症を起こす。T 管三連構造における筋 Cav チャンネルまたは RYR チャンネルの突然変異は細胞内ストアーからの Ca<sup>2+</sup> 放出を減少する。そして悪性高体温また麻痺を起こす (表 1, 2)。Na 電流は筋緊張症または、周期的麻痺に関連して突然変異によって起こされるのは、持続性内向き電流である。正常な筋と違い、刺激が止んだ後、筋緊張症筋における活動電位の発火が続く、そして持続する収縮を起こす<sup>3)</sup>。

#### 5. 要約

今日では、イオンチャンネルの研究は、興味深い研究である。次の 10 年で、我々は、新しい高解像度で構造をそしていかにイオンチャンネルが動くのかを理解するうえで迅速な進歩を期待する。幸運にも、我々はこれらと関係する物体や輸送体とイオンチャンネルを区別する重要な構造的要素を発見することを期待する。いかに、ゲーティング機能が動くか、いかに付属するサブユニットがチャンネル構造を調節す

表 1 Pore-loop channelopathies

G, 機能の獲得; L, 機能の損失; E, 繰り返し拡張  
 長いと短い症候群の徴候は心室のアリスミアである。Jervell-Lang-Neilsen 症候群の徴候は難聴と心アリスミアを含む。常染色体優性多嚢胞性腎疾患の徴候は心中隔欠損を含む。Achromatopsia は全色盲である。Timothy 症候群の徴候は long QT 症候群を含む多臓器機能不全と合指症である。DEND 症候群は developmental delay, 癲癇, muscle weakness および新生児糖尿病によって特徴づけられる。Anderson  $\delta$  症候群は  $K^+$ 感受性周期的麻痺および心室アリスミアを含む多臓器障害である。Brugada 症候群は心室細動に帰着する。

Pore-loop チャネル病

ファミリー	蛋白質	遺伝子	機能獲得 または損失	疾病 - 症候群	
Kir	Kir1.1	<i>KCNJ1</i>	損失	Batter $\delta$ 症候群(腎塩消失)	
	Kir2.1	<i>KCNJ2</i>	損失	Andersen $\delta$ 症候群	
	Kir6.2, KATP $\alpha$ -サブユニット	<i>KCNJ11</i>	獲得 損失	新生児糖尿病 先天性低インスリン症	
Kv	Kv1.1, ニューロン $\alpha$ -サブユニット	<i>KCNA1</i>	損失	運動失調(episodic) type 1 筋波動症, 神経筋緊張症	
	KVLQT1, ニューロン $\alpha$ -サブユニット	<i>KCNQ1</i>	損失 獲得	長 QT 症候群 短 QT 症候群	
	hERG4, <i>Ikr</i> 心 $\alpha$ -サブユニット	<i>KCNH2</i>	損失 獲得	長 QT 症候群 2 短 QR 症候	
	MinK, <i>Iks</i> 心 $\beta$ -サブユニット	<i>KCNE1</i>	損失	長 QT 症候群 5	
	MiRP1, <i>Ikr</i> 心 $\beta$ -サブユニット	<i>KCNE2</i>	損失	長 QT 症候群 6	
	TRP	TRPV1	<i>TRPV1</i>	損失	象牙質無痛症
		TRPP2 (Polycystin 2)	<i>TRPP2</i>		常染色体優性多嚢腫性腎疾患
TRPC6		<i>TRPC6</i>	獲得	糸球体腎硬化症	
TRPML1		<i>Mcoln1</i>		$\mu$ コリピッド症 IV	
Kca	BK チャネル $\alpha$ -サブユニット	<i>KCMNA1</i>	獲得	一般的癲癇(発作性運動異常症)	
Nav	Nav1.1 ニューロン $\alpha$ -サブユニット	<i>SCN1A</i>	獲得 損失	一般的細動発作型癲癇 type 2 重症小児型癲癇	
	ニューロン $\beta$ -サブユニット	<i>SCN1B</i>	欠損	一般的細動発作型癲癇 type 1	
	骨格筋 $\alpha$ -サブユニット	<i>SCN4A</i>	獲得 欠損	先天性異常緊張症, 高 $K^+$ 血症 高 $K^+$ 血症周期性麻痺	
	心筋 $\alpha$ -サブユニット	<i>SCN5A</i>	獲得	長 QT 症候群, 進行性心伝導障害	
		<i>SCN9A</i>	獲得	家族性肢端紅痛症	
Cav	ニューロン $\alpha$ -サブユニット	<i>CANA1A</i>	損失 獲得 拡大	挿間性運動失調 type 2 家族性片麻痺性片頭痛 脊髄小脳運動失調 type 6	
	骨格筋 $\alpha$ -サブユニット	<i>CACNA1S</i>		低 $K^+$ 血症周期性麻痺 悪性低体温 type 5	
	ニューロン $\beta$ -サブユニット	<i>CACNB4</i>		若年性筋クローヌス癲癇 一般的癲癇と行動誘発癲癇 挿間性運動失調 type 3	

Ashcroft<sup>3)</sup>を改変

表2 Non-pore-loop channelopathies

G, 機能の獲得; L, 機能の損失; 一般化した筋緊張症 (Becker's disease); 先天性筋緊張症 (Thomson's disease) は骨格筋低興奮性でおこる。Batter's 症候群は腎の塩類損失で起きる。先天性筋無力症は筋虚弱で起きる。Hyperekplexia は驚いたとき, 筋の収縮を起こす。CIC 5 の突然変異は腎石, 高リン酸血症くる病, 低分子量蛋白尿を起こす。

Non-pore-loop チャネル病

チャネル蛋白	遺伝子	機能獲得 または損失	疾 病
上皮型 Na <sup>+</sup> チャネル(ENaC) β-サブユニット	<i>SCNNIB</i>	獲得 損失	高血圧 低血圧(偽低アルドステロン症 type 1)
上皮型 Na <sup>+</sup> チャネル(ENaC) γ-サブユニット	<i>SCNNIG</i>	獲得 損失	高血圧 低血圧(偽低アルドステロン症 type 1)
骨格筋小胞体(SR) Ca <sup>2+</sup> 放出チャネル	<i>RYR1</i>	獲得 獲得	悪性高体温 筋無力症
心筋小胞体 Ca <sup>2+</sup> 放出チャネル	<i>RYR2</i>	獲得	心アリスミー
CFTR チャネル	<i>CFTR</i>	損失	嚢胞性線維症
CIC 1, Cl チャネル骨格筋 α-サブユニット	<i>CLCN1</i>	損失 損失	一般的筋緊張 先天性筋緊張
CIC 2, Cl チャネル α-サブユニット	<i>CLCN2</i>	損失	いくつかのタイプの癲癇
CIC 5, 腎 Cl 輸送体	<i>CLCN5</i>	損失	Dent's 病, 他の腎尿管障害 (腎石, 低分子量蛋白尿, 高リン酸血症くる病)
CIC 7, Cl 輸送体	<i>CLCN7</i>	損失	骨錐体尖炎
CIC-Ka, Cl チャネル 腎 α-サブユニット	<i>CLCNKA</i>	損失	Batter's 症候群 (腎の塩類損失による)
CIC-Kb, Cl チャネル 腎 α-サブユニット	<i>CLCNKB</i>	損失	Batter's 症候群

Cys-loop 受容体チャネル病

AChR 骨格筋 β1-サブユニット	<i>CHRNBI</i>	獲得	先天性筋無力症
AChR 骨格筋 δ-サブユニット	<i>CHRND</i>	獲得	先天性筋無力症
AChR 骨格筋 ε-サブユニット	<i>CHRNE</i>	獲得 損失	先天性筋無力症 速いチャネル症候群(筋無力症)
AChR 骨格筋 α1-サブユニット	<i>CHRNA1</i>	獲得	先天性筋無力症
AChR ニューロン α4-サブユニット	<i>CHRNA4</i>	損失	常染色体ドミナント夜間前頭葉癲癇
グリシン受容体 ニューロン α-サブユニット	<i>GLRA1</i>	損失	Hyperekplexia(驚いたとき筋収縮)
GABA <sub>A</sub> 受容体 ニューロン α1-サブユニット	<i>GABRA1</i>	損失	ミオクローヌス癲癇

Ashcroft<sup>(3)</sup>を改変



るのか、いかにしてリピッドがイオンチャネルに働くのかという問題を見出す。進歩はチャネル病の研究からも期待されている。構造-機能の関係と、チャネルがいかに細胞と器官系の生理学に貢献できるかを説明できることが期待される。

新しいイオンチャネルの遺伝子が同定されている。チャネルの構造と機能の関係を明らかにしている。イオンチャネルの様々な期待されない生理学的な役割を明らかにしている。

重要なことは、それらが、また新しい治療の実践へ導いている。遺伝子の病気のために新しい診断に役立つテストをするために、獲得されるチャネル障害を防ぎ、新しい薬物治療をするために薬物の日常のふり分けをするために。

歯髄の象牙質痛覚は象牙芽細胞が有する TRPV 1 イオンチャネルが関わっていることを明らかにしている<sup>1)</sup>。歯牙のチャネル病は象牙質無痛症である。また、口腔粘膜上皮が、またイオンチャネルの突然変異と関連する疾患を起こしていると考えられる<sup>2)</sup>。高血圧、心臓疾患、2型糖尿病と肥満症とを起しやすくする程度を明らかにすることを期待する。糖尿病や高血圧<sup>30,31)</sup>は、ついにチャネル病であるという証拠をあたえた。イオンチャネル研究の進歩が新しい治療法へと導くことを期待する。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、この研究を長い間、支持戴いた本学生理学講座澁川義幸講師に心から感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Okumura, R., Shima K., Nakagawa, K., Shimono, M., Suzuki, T10., Magloire, H. and Shibukawa, Y.: The odontoblast as a sensory receptor cell? The expression of TRPV 1 (VR-1) channels. *Arch Histol Cyto*, 68(4): 251~257, 2005.
- 2) Richards, B., Skoletsky, J., Shuber, A. P., Balfour, R., Stern, R. C., Dorkin, H. L., Parad, R. B., Witt, D. and Klinger, K. W.: Multiple PCR amplification from the CFTR gene using DNA prepared from buccal brushes/swabs. *Human Molecular Genetics*, 2: 159~163, 1993.
- 3) Ashcroft, F. M.: From molecule to malady. *Nature*, 440: 440~447, 2006.
- 4) Ulbricht, W.: Sodium channel inactivation. *Physiol Rev*, 85: 1271~1301, 2005.
- 5) Johnston, G. A.: GABA(A) receptor channel Pharmacology. *Curr Pharm Des*, 11: 1867~1868, 2005.
- 6) Fisher, W. B. and Sansom, M. S.: Viral ion channels: structure and function. *BiochimBiophys Acta*, 1561: 27~45, 2002.
- 7) Gadsby, D. C., Vergani, P. and Csanyi, L.: The ABC protein turned chloride channel whose failure causes cystic fibrosis. *Nature*, 440(7133): 477~483, 2006.
- 8) Nichols, C. G.: KATP channels as molecular sensors of cellular metabolism. *Nature*, 440: 470~476, 2006.
- 9) Sanguinetti, M. C. and Tristani-Firouzi, M.: hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*, 440: 463~469, 2006.
- 10) Matulef, K. and Zaggata W. N.: Cyclic nucleotide-gated ion channels. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 19: 23~44, 2003.
- 11) Ganong W. F.: 医科生理学の一般および細胞学的基礎, ギャノン生理学2( Ganong W. F. 著 ), 1~52, 丸善, 東京, 2006.
- 12) Miller, C.: CIC chloride channels viewed through a transporter lens. *Nature*, 440: 484~489, 2006.
- 13) Mayer, M. L. Glutamate receptors at atomic resolution. *Nature*, 440: 456~462, 2006.
- 14) Hille, B.: *Ionic Channels of Excitable Membranes* 3<sup>rd</sup> ed., Sinauer, Massachusetts, 2001.
- 15) Wei, C., Xu, X. and Lo, C. W.: Connexins and cell signaling development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 20: 811~838, 2004.
- 16) Sine, S. M. and Engle, A. G.: Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature*, 440: 448~454, 2006.
- 17) Heginbotham, L., Lu, Z., Abramson, T. and MacKinnon, R.: Mutations in the K<sup>+</sup> channel signature sequence. *Biophys J*, 66: 1061~1067, 1994.
- 18) Ramsey, I. S., Delling, M. and Clapham, D. E.: An introduction to TRP Channels *Annu Rev Physiol*, 68: 619~647, 2006.
- 19) Chang, G., Spencer, R. H., Lee, A. T., Barclay, M. T. and Rees, D. C.: Structure of the MscL homolog from *Mycobacterium tuberculosis*: a gated mechanosensitive ion channel. *Science*, 282: 2220~2226, 1998.
- 20) Jiang, Y., Lee, Alice, Chen, J., Cadene, M., Chait, B. T. and MacKinnon, R.: Crystal structure and mechanism of a calcium-gated potassium channel. *Nature*, 417: 515~522, 2002.
- 21) Webster, S. M., Del Camino, D., Dekker, J. P. and Yellen, G.: Intracellular gate opening in Shaker K<sup>+</sup> channels defined by high-affinity metal bridges. *Nature*, 428: 864~868, 2004.
- 22) Amiri, S., Tai, K., Beckstein, O., Biggin, P. C. and Sansom, M. S. P.: The  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor: molecular modeling electrostatic, and energetics. *Mol Membr Biol*, 22: 151~162, 2005.
- 23) Unwin, N.: Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol*, 346: 967~989, 2005.
- 24) Proks, P., Capener, C. Jones, P and Ashcoft, F. M.: Mutations within the P-loop of Kir6.2 modulate the intraburst kinetics of the ATP sensitive potassium channel. *J Gen Physiol*, 118: 341~353, 2001.
- 25) Korchev, Y. E., Negulyaev, Y. A., Edwards, C. R. W. Edwards, Vodyanoy, I. and Lab, M. J.: Functional localization of single active ion channels on the surface of a living cell. *Nature Cell Biol*, 2: 616~619, 2000.
- 26) Maggi, C. A.: Capsaicin and primary afferent neurons: from basic science human therapy. *J Auton. Nerv Syst.*

- 33 : 1 ~ 14 , 1991 .
- 27 ) Zimmermann, M. : Pathobiology of neuropathic pain. J Pharmacol, 492 : 181 ~ 186 , 2002 .
- 28 ) Julius, D. and Basbaum, A. I. : Molecular mechanisms of nociception., Nature, 413 : 203 ~ 210 , 2001 .
- 29 ) Rossier, B. C., Pradervand S, Schild, L. and Hummler, E. : Epithelial sodium channel and the control of sodium balance : interaction between genetic and environmental factors. Annu Rev Physiol, 64 : 877 ~ 897 , 2002 .
- 30 ) Ambrosius, W. T., Bloem, L. J., Zhou, L., Rebhun, J. F., Snyder, P. M., Wagner, M. A., Guo, C. and Pratt, J. H. : Genetic variants in the epithelial sodium channel in relation to aldosterone and potassium excretion and risk for hypertension. Hypertantion, 34 : 631 ~ 637 , 1999 .
- 31 ) Ashcroft, F. M. and Rorsman, P. : Type-2 diabetes mellitus : not quite exciting enough? Hum Mol Genet 13 : R 21 ~ R31 , 2004 .
- 32 ) Jentsch, T. J., Maritzen, T. and Zbecik, A. : A Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. J Clin Invest, 115 : 2039 ~ 2046 , 2005 .

---

## Channelopathies

Takashi SUZUKI

Professor, Tokyo Dental College  
( retired )

**Key words:** *Channelopathies, gene, TRP channel, CFTR channel*

Oral physiological research around the world is advancing rapidly . Improvement is necessary , especially , in clinical dentistry . Our department found evidence that TRPV 1 channels in odontoblast plasma membranes were involved in dentin pain<sup>1)</sup> . We also believe that oral epithelial membranes are related to mutations of ion channels<sup>2)</sup> . Hypertension , cardiac disease , diabetes and obesity are caused by impairment of genetic channels . Some individuals are predisposed to mutations in ion channel genes . Ion channels are membrane proteins seen in all cells and have crucial physiological importance . In the past 10 years , an explosion in the number of crystal structures of ion channels has led to a marked increase in our understanding of how ion channels open and close . There has been a parallel advance in research on channelopathies resulting from mutations of the channel gene . These functional characterizations provide strong evidence for ion channel mechanisms and their physiological role .

( *The Shikwa Gakuho* , 106 : 491 ~ 499 , 2006 )