

イオンチャネルとチャネル病

齊田 孝市

帝京短期大学ライフケア学科

Ion channel and channelopathy

Koichi Saida

Abstract :

Ion channels are membrane proteins whose functions include mainly inducing a depolarization and a hyperpolarization. There are a number of genetic disorders which disrupt normal functioning of ion channels. Genetic disorders of ion channels and their modifiers are known as channelopathies including malignant hyperthermia, CPVT, long QT syndrome, Brugada syndrome, and HypoPP.

要 旨 :

イオンチャネルの機能は、主に、細胞膜の脱分極や過分極である。先天性のイオンチャネル異常による疾患をチャネル病と呼ぶ。その代表的な疾患は、悪性高熱症、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、QT 延長症候群、Brugada 症候群、低カリウム性周期性四肢麻痺などである。

1 はじめに

イオンチャネルは、細胞膜や細胞内の筋小胞体膜などに組み込まれた機能タンパク質である。細胞の興奮や抑制は、細胞膜の脱分極や過分極によって惹起される。これらの電位変化にイオンチャネルの機能が不可欠である。他方、筋小胞体のリアノジン受容体は、興奮収縮連関に必須の Ca^{2+} 遊離チャネルである。すなわち、イオンチャネルは生命の基本的機構のひとつである。

Hodgkin と Huxley は、膜電位固定法を駆使して、神経の興奮が Na^+ の内向き電流と K^+ の外向き電流の変化によって形成されることを実証した¹⁾。1950年代の世紀の大発見である。彼等はイオンチャネルを想定していたが、その実体が解明されたのは1980年代に入ってからであった。

先天性 QT 延長症候群は、原因不明の心疾患として、1957～69年に報告された。1995年以降になって、本症候群の原因はイオンチャネルの遺伝子異常であることが判明した²⁾。現在、先天性 QT 延長症候群は代表的なチャネル病のひとつである。

本稿では Ca^{2+} チャネル / Ca^{2+} 遊離チャネルを中心に、イオンチャネルとチャネル病に関する研究を概説した。尚、 Ca^{2+} チャネルは DHP 受容体と呼ばれることがある。また、 Ca^{2+} 遊離チャネルはリアノジン受容体と呼ばれることが多い。

2 イオンチャネルの系統樹

図の1はイオンチャネルの系統樹である。初期の原核生物において、イオンチャネルの原基であるポーリン、コリシンなどが発現する。真核生物になると、 K^+ チャネル、 Ca^{2+} チャネル、 IP_3 作動性チャネルなど、本格的なイオンチャネルが発現する。

原生物を経て動物に進化すると、 Na^+ チャネル、リアノジン受容体、受容体作動性イオンチャネルなどが発現する。これらは最も分化したイオンチャネルであり、詳細は後述する。

3 イオンチャネルのクローニング

虚血性心疾患や高血圧の治療薬である DHP 系カルシウム拮抗薬は、骨格筋細胞膜の横管系に結合することが知られていた。横管系から DHP 系カルシウム拮抗薬の結合部位を抽出、精製そして遺伝子クローニングしたところ、 Ca^{2+} チャネルの構造が判明した³⁾。 Ca^{2+} チャネルが DHP 受容体と呼ばれる所以である。図の2に示したように、 Ca^{2+} チャネルの高次構造は5つのサブユニットから構成されている。そのひとつの α_1 サブユニットは、4つの相同な部分からなり、単独でイオンチャネルとしての機能を発揮できる。

神経筋接合部の Ach 受容体 (N 型) を抽出・精製する過程で、 Na^+ チャネルの遺伝子がクローニングさ

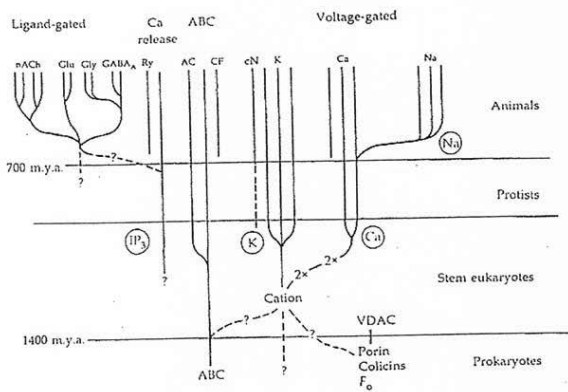


図1. イオンチャネルの系統樹

Prokaryotes: 原核生物; Stem eukaryotes: 真核生物; Protists: 原生動物; Animals: 動物; Na: Na^+ チャンネル K: K^+ チャンネル Ca: Ca^{2+} チャンネル IP_3 : IP_3 作動性チャンネル; ABC: トランスポーター; Ry: Ca^{2+} 遊離チャンネル; nACh: Ach 受容体 (N 型); Glu: グルタミン酸受容体; Gly: グリシン受容体; GABA_A: GABA 受容体 (A 型); Ligand-gated: 受容体作動性イオンチャンネル; Voltage-gated: 電位依存性イオンチャンネル

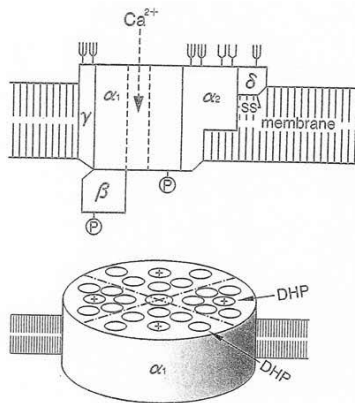


図2. Ca^{2+} チャンネルの構造

上段: 高次構造 (α_1 , α_2 , β , γ , δ)
下段: α_1 サブユニット (+は S4 セグメントで、電位センサーである)

れて、その構造が明らかになった⁴⁾。 Na^+ チャンネルの高次構造は、図の 2 に示した Ca^{2+} チャンネルの高次構造と類似している。また、 Na^+ チャンネルの α サブユニットと Ca^{2+} チャンネルの α_1 サブユニットはほとんど同じ構造である。

K^+ チャンネルの場合、運動失調のキイロシヨウジョウバエの遺伝子クローニングによって、その構造が明らかにされた⁵⁾。 K^+ チャンネルは Ca^{2+} チャンネルや Na^+ チャンネルなどの 4 分の 1 程度の大きさのタンパク質である。 K^+ チャンネルは、図の 2 に示した Ca^{2+} チャンネル

の α_1 サブユニットのような 4 量体である。従って、 K^+ チャンネルはヘテロマーを形成でき、多様性を生じやすい。

植物アルカロイドであるリアノジンは、家畜に運動障害を起こすことが知られていた。その作用点が筋小胞体とずっと考えられていたが、なかなか実証されなかった。1989年、筋小胞体膜のリアノジン結合部位からリアノジン受容体の遺伝子がクローニングされて、リアノジン受容体は筋小胞体の Ca^{2+} 遊離チャンネルであることが判明した⁶⁾。

4 電位依存性イオンチャンネルと受容体作動性イオンチャンネル

イオンチャンネルの特性のなかで、電位依存性は特に重要である。電位依存性イオンチャンネルでは、静止膜電位が変化して活性化電位に達すると、イオンチャンネルが開いてイオン電流が流れる。通常の Na^+ チャンネル、 K^+ チャンネル、 Ca^{2+} チャンネルなどがそのようにして機能を発揮する。

受容体作動性イオンチャンネルでは、神経伝達物質が受容体に結合すると、イオンチャンネルが開いてイオン電流が流れる。この場合、膜電位の変化は不要である。Ach 受容体 (N 型) は Na^+ チャンネルを内蔵している。Ach が受容体に結合すると、 Na^+ チャンネルが開いて脱分極、即ち興奮性シナプス後膜電位 (EPSP) が発生する。他方、GABA 受容体 (A 型) は Cl^- チャンネルを内蔵している。GABA が受容体に結合すると、 Cl^- チャンネルが開いて過分極、即ち抑制性シナプス後膜電位 (IPSP) が発生する。中枢神経系や末梢神経系に於いて、EPSP の発生や IPSP の発生はシナプスの情報伝達そのものである。

5 チャンネル病

チャンネル病は比較的新しい疾患の概念である。イオンチャンネル分子などの遺伝子異常によって発症した疾患の総称である。代表的なチャンネル病を表の 1 に示した。

1) Brugada 症候群:

明らかな器質的心疾患を認めない、心電図上 $\text{V}_1 \sim \text{V}_3$ 誘導に於いて ST 上昇、失神発作、心室細動の合併などを特徴とする Brugada 症候群が報告された。1998年、本症候群に於いて、心筋細胞膜の Na^+ チャンネルの α サブユニットをコードする遺伝子に変異 (SCN5A) が見つかった⁷⁾。この遺伝子は、QT 延長症候群で変異が報告されたものと同一の遺伝子であった。遺伝子変異が多数報告されているが、SCN5A 異

常が検出されるのは Brugada 症候群の 15 ~ 30% 程度に過ぎない。

2) QT 延長症候群：

本症候群は、Brugada 症候群と同様、器質的心疾患なしで特発性心室細動を発症する。本症の報告はほぼ半世紀前に遡る。本症の Romano-Ward 症候群は心疾患のみで、Jervell & Lange-Nielsen 症候群は心疾患に両側性の感音難聴を伴う。1995 年以降、QT 延長症候群の原因遺伝子の解析が急速に進み、Romano-Ward 症候群は 13 タイプに分類されている。タイプ 1 ~ 3 が本症の 90% を占める。タイプ 1 (Iks の異常で幅広い T 波) は運動中、タイプ 2 (Ikr の異常で平低 T 波) はストレスで誘発され、タイプ 3 (Na⁺ チャンネルの異常で ST 部分の長い T 波) は睡眠中や安静時の発症が多い。

他方、Jervell & Lange-Nielsen 症候群は 2 つのタイプに分類されて、ホモ接合体であることが報告されている。

3) 先天性ミオトニー：

本症は、常染色体優性遺伝の Thomsen 病と常染色体劣性遺伝の Becker 病が知られていたが、両者ともに Cl⁻ チャンネル遺伝子の異常によることが判明した (表 1)。本症は小児期より出現する筋のこわばりを特徴とし、臨床症状は一般的に Becker 病の方が強く、筋肥大を呈する。

4) 低カリウム性周期性四肢麻痺：

本症は、弛緩性麻痺の発作を繰り返す、常染色体優性遺伝の疾患である。ひとつの原因は、L 型 Ca²⁺ チャンネルに於ける α_1 サブユニット遺伝子の点突然変異による。また、Na⁺ チャンネルや K⁺ チャンネルなどの遺伝子

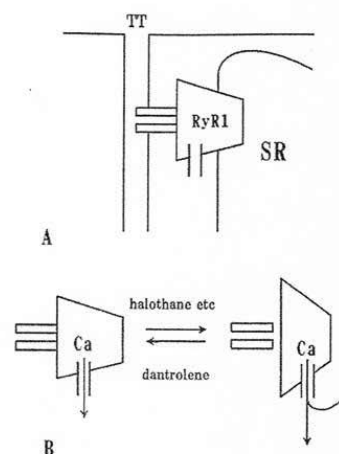


図 3. 骨格筋の DHP 受容体とリアノジン受容体

DHP 受容体とリアノジン受容体の共役 (A) とハロタンなどによる異常な Ca²⁺ による Ca²⁺ 遊離機構 (共役構造の変化は仮説) とダントロレンによる病態の正常化 (B) TT は横管系、SR は筋小胞体で、横管系には Ca²⁺ チャンネルが存在し、リアノジン受容体は Ca²⁺ 遊離チャンネルである。

異常も知られている。誘因としては、炭水化物、運動後の安静、ストレスなどが知られている。筋肥大は、通常、認められない。

5) 悪性高熱症：

本症は、ハロタンやスキサメトニウムを使用した全身麻酔の際、稀に発症することが知られていた。また患者の筋小胞体に於ける Ca²⁺ 動員機構の異常が想定されていた。実際、筋生検を行って、筋小胞体の Ca²⁺ 感受性を調べてきた。1992 年、悪性高熱症の病因と

表 1. 代表的なチャンネル病

イオンチャンネル	原因遺伝子	代表的な疾患
Na ⁺ チャンネル	SCN5A	Brugada 症候群
K ⁺ チャンネル	KVLQT1	QT 延長症候群
Cl ⁻ チャンネル	CLCN1	先天性ミオトニー*
Ca ²⁺ チャンネル	CACNA1S	低カリウム性周期性四肢麻痺*
Ca ²⁺ 遊離チャンネル	RyR1	悪性高熱症

*は難治性疾患として研究奨励分野である

表 2. リアノジン受容体のサブタイプ

サブタイプ	遺伝子座	分布	チャンネル病
RyR1	19q13.1	骨格筋、脳	悪性高熱症 セントラルコア病
RyR2	1q42-43	心臓、平滑筋、脳	カテコラミン誘発性 多形性心室頻拍
RyR3	15q14-15	骨格筋、平滑筋、脳	

なるリアノジン受容体サブタイプ1 (RyR1) 遺伝子の突然変異が同定された⁸⁾。従って、悪性高熱症は、最初のチャンネル病となった。

6 リアノジン受容体サブタイプとチャンネル病

前述した様に、悪性高熱症の成因は骨格筋の RyR1 遺伝子異常である。本症では、図の3に示したように、筋小胞体の異常な Ca^{2+} による Ca^{2+} 遊離が起きる。恐らく骨格筋の筋小胞体が心筋の筋小胞体のように振る舞ってしまう⁹⁾。この病的な Ca^{2+} 遊離機構は、筋弛緩薬、ダントロレンによって正常化される。

心筋のリアノジン受容体は RyR2 に分類されている (表2)。カテコラミン誘発性多形性心室頻拍の成因が RyR2 遺伝子の変異であることが示唆されている¹⁰⁾。この不整脈にダントロレンが有効か否か、あるいは新しい治療法のヒントになるか否かは、今後の研究課題である。

他方、RyR2 のノックアウトマウスでは心不全を発現し、RyR3 のノックアウトマウスでは脳の高次機能障害を発現することが知られている。

7 おわりに

イオンチャンネルに関する画期的な研究は、神経の興奮機構を解明した膜電位固定法と、ひとつのイオンチャンネルの電流を測定したパッチクランプ法で、いずれも電気生理学の成果であった。研究が細胞レベルから分子・遺伝子レベルへ変遷していくなかで、イオンチャンネルの遺伝子がクローニングされ、その構造が明らかにされていった。

K^+ チャンネルは、分子量が小さく簡素な4量体の構造で多様性に富んでいる。この4量体構造に相当するのが、 Ca^{2+} チャンネルの α_1 サブユニット (図2) と Na^+ チャンネルの α サブユニットである。心筋の Ca^{2+} チャンネルには、当然、細胞外から Ca^{2+} が流入する。ところが骨格筋の Ca^{2+} チャンネルの場合、不思議なことに Ca^{2+} は流入せず、電位依存性の機能を発揮する。心筋と骨格筋に於ける Ca^{2+} チャンネルの機能の違いは、 α_1 サブユニットの多様性によるものと思われる。他方、 Na^+ チャンネルは多様性に乏しく、換言すると、分化が進んでいる。膜電位変化が多様な心筋では、1種類の Na^+ チャンネル、2種類の Ca^{2+} チャンネル、7種類の K^+ チャンネル、そして3種類の Cl^- チャンネルなどが機能している。

遺伝子異常がもたらす QT 延長症候群は、イオンチャンネルの異常が不整脈を発症することを明確に示しており、イオンチャンネル機能の重要性を改めて痛感さ

せられるチャンネル病である²⁾。QT 延長症候群は13タイプに分類されるが、臨床的にはタイプ1とタイプ2が90%を占める。両者ともに K^+ チャンネル (Iks と Ikr) の異常で、残りの10%を占めるタイプ3は Na^+ チャンネルの異常である。従って、QT 延長症候群は K^+ チャンネルの特異性が高いようである。治療に関しては、 β 遮断薬がタイプ1の70~80%に有効であり、タイプ2では約60%に有効である。タイプ3には、 Na^+ チャンネルを抑制するメキシレチンが有効である。

Brugada 症候群では、原因遺伝子がまず SCN5A で見つけられているが⁷⁾、SCN5A 変異の有無による予後予測、あるいは有効な治療法の選択までに至っていない。現在、本症候群に有効な治療薬はなく、ICDが唯一の治療法である。

近年、悪性高熱症、筋小胞体の Ca^{2+} による Ca^{2+} 遊離機構、そしてフット構造 (DHP 受容体とリアノジン受容体の間) がリアノジン受容体で収束した⁹⁾。リアノジン受容体が Ca^{2+} 遊離チャンネルと判明して以来、悪性高熱症はチャンネル病のはしりとなった。リアノジン受容体に関連するチャンネル病は、骨格筋と心筋に限局されるのか、あるいは脳などに拡大するのか、今後の研究成果が楽しみである。

骨格筋や心筋と同様、平滑筋にもリアノジン受容体が存在する (表2)。その構造と機能は複雑であり、本稿では触れなかったため、引用文献に総説¹¹⁾を加えることにした。

引用文献

- 1) Hodgkin, A.L. and Huxley, A.F. J.Physiol. 116:449-472 (1952)
- 2) Wang, Q. et al. Nature Genet 12:17-23 (1996)
- 3) Tanabe, T. et al. Nature 328:313-318 (1987)
- 4) Noda, M. et al. Nature 312:121-127 (1984)
- 5) Papazian, D.M. et al. Science 237:749-753 (1987)
- 6) Takeshima, H. et al. Nature 339:439-445 (1989)
- 7) Chen, Q. et al. Nature 392:293-296 (1998)
- 8) Levitt, R.C. et al. Genomics 14:562-566 (1992)
- 9) 齊田孝市 日薬理誌131、158-159 (2008)
- 10) Priori, S.G. et al. Circulation 103:196-200 (2001)
- 11) Saida, K. and van Breemen, C. Ann. Rev. Physiol.51:315-330(1989)