

カルシウムチャネルの多様性

齊田 孝市

帝京短期大学ライフケア学科

The diversity of Ca channel

Koichi Saida

School of Life care Teikyo junior College

Abstract

Voltage-gated Ca channels couple the excitation of cell membrane to the influx of Ca, which triggers contraction, Ca release, neurotransmission, secretion, gene expression, and other physiological functions. In this review, the diversity of L-type Ca channels are outlined.

Keywords : Ca channel; structure and function of Ca channel; diversity of Ca channel

要旨

電位依存性 Ca チャネルは、筋収縮、筋小胞体の Ca 遊離、神経伝達物質の放出、ホルモンの分泌、遺伝子の制御等々の重要な生体機能に関与する。本稿では、L型 Ca チャネルを中心にして、Ca チャネルの多様性について概説した。

キーワード : Ca チャネル、Ca チャネルの構造と機能、Ca チャネルの多様性

1 はじめに

細胞の興奮、あるいは抑制には、細胞膜のイオンチャンネルが必須である。電位依存性のナトリウムチャンネル、カリウムチャンネル、クロールチャンネルなどは、膜電位の変化に参与する。電位依存性カルシウムチャンネル（Caチャンネル）も同様であるが、Caチャンネルには、シグナリングの機能もある。例えば筋収縮、神経伝達物質やホルモンなどの放出、海馬や扁桃体の記憶、遺伝子発現の制御等々である。

Caチャンネルは、現在、Cav1（L型）、Cav2（P/Q, R, N型）、Cav3（T型）に分類される¹⁾。またCaチャンネルの α_1 サブユニットには、Cav1.1～1.4、Cav2.1～2.3、Cav3.1～3.3などの10アイソフォームが存在する¹⁾。3種類のCaチャンネルのなかでL型Caチャンネルは、その全一次構造が最初に解明され、発現の分布が広く、最も良く知られているCaチャンネルである。

本稿では、L型Caチャンネルを中心に、Caチャンネルの多様性について考察した。

2 イオンチャンネルの発現

原核生物には、ポーリンやコリシンといったイオンチャンネルの原基が存在するが、イオンチャンネルは発現していない²⁾。表1に示した様に、KチャンネルとCaチャンネルは、真核生物から発現しているが、Naチャンネルの発現は動物からである。Kチャンネルの構造は、S1～S6のセグメントが4つ集合したものである。Kチャンネルは、いわばイオンチャンネルの原型で、ずっとその構造を保持している。その原型に4つの修飾蛋白（ α_2 、 β 、 γ 、 δ ）が付加したのがCaチャンネルとNaチャンネルである。

3 Caチャンネルの分類

Caチャンネルは、当初、電気生理学的な

表1. 主なイオンチャンネルの発現

	Naチャンネル	Kチャンネル	Caチャンネル
動物	+	+	+
原生生物		+	+
真核生物		+	+
原核生物			

+：発現

特性から、Ca 電流が持続性の L 型 (25pS)、一過性の T 型 (8pS)、そのどちらでもない N 型に分類されていた。

また 3 つの Ca チャネルは、薬理的にも特性を呈する。L 型 Ca チャネルはジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (DHP) で阻害され、T 型 Ca チャネルはアミロライドで阻害され、N 型 Ca チャネルは毒素 ω -CTX で阻害される³⁾。

Ca チャネルの α_1 サブユニットの遺伝子解析が進んで、L 型は Cav1 に、P/Q、N、R 型は Cav2 に、T 型は Cav3 に分類されている。また α_1 サブユニットには、Cav1 は 4 つ、Cav2 は 3 つ、Cav3 は 3 つで、合計 10 のアイソフォームが存在する。

4 Ca チャネルの構造

Ca チャネルは、 α_1 、 α_2 、 β 、 γ 、 δ の 5 つのサブユニットで構成されている⁴⁾。 α_1 サブユニットは、チャネルの中心 (孔) を成し、チャネルとしての基本的な機能を有する。 α_1 サブユニットは、4 つの相同 (I ~ IV) 構造である。そのセグメントの 4 (S4) は、チャネルの開口の電位センサーであり、L 型 Ca チャネルの S5 ~ S6 は DHP の結合部位である。 α_1 サブユニットと β サブユニットには、リン酸化部位が存在する。それらのリン酸化は、おそらく Ca 電流の増幅に関与する。実際、海馬

のシナプス後膜において、 α_1 サブユニット (Ser1928) がプロテインキナーゼ A でリン酸化されると、Ca 電流は増加する⁵⁾。

表 2. Ca チャネルの機能

	機能
骨 格 筋	電位伝達
心 筋	ペーシング CICR
平 滑 筋	CICR
筋小胞体	Ca 遊離
神 経	神経伝達物質の放出 LTP
内 分 泌	ホルモンの放出

CICR : Ca による Ca 遊離

5 Ca チャネルの機能

骨格筋の Ca チャネル (L 型) は、横管系に局在している。細胞膜の興奮は Ca チャネルを介して筋小胞体へ伝達される。この時 Ca の内向き電流は流れない。Ca チャネルの電位依存性のみを必要とする、特殊なケースである。

心筋には、L 型と T 型の Ca チャネルが存在する。両者の機能は、Ca の内向き電流、即ち本来のイオンチャネルの機能である。固有心筋では、筋小胞体の Ca による Ca 遊離 (CICR) に関与し、特殊心筋では心臓のリズムに関与する。

平滑筋には、L 型 Ca チャネルが存在し

ていて、CICR に関与する。

筋小胞体には、Ca 遊離チャネルが存在している。筋細胞が興奮すると、このチャネルから細胞質へ Ca が放出される。

神経細胞のシナプス前膜に存在する Ca チャネル (Cav2) は、神経伝達物質の放出に関与する。海馬や扁桃体のシナプス後膜に存在する Ca チャネル (Cav1) は記憶や長期増強 (LTP) に関与する。

膵臓の β 細胞に存在する Ca チャネルは、インスリン分泌に関与する。副腎髄質に存在する Ca チャネルは、アドレナリン分泌に関与する。副腎皮質に存在する Ca チャネルは、アルドステロンの分泌に関与する。

ラセン器や前庭の有毛細胞に存在する

Ca チャネルは、聴覚や平衡覚に関与する。網膜に存在する Ca チャネルは、視細胞の機能に関与する。

以上述べてきた Ca チャネルの機能を表 2 にまとめた。

6 L 型 Ca チャネルの α_1 サブユニット

L 型 Ca チャネルの α_1 サブユニットには、Cav1.1 から Cav1.4 の 4 つのアイソフォームが存在する。

骨格筋には、Cav1.1 が発現し、網膜には、Cav1.4 が発現している。これら 2 つのアイソフォームの発現は非常に限定的であり、特性も全く異なる。Cav1.1 の Ca チャネルには、内向き電流が流れない。

表 3. α_1 サブユニットのアイソフォーム (I)

	遺伝子	骨格筋	心筋	平滑筋
Cav1.1	CACNA1S	+		
Cav1.2	CACNA1C		+	+
Cav1.3	CACNA1D		+	
Cav1.4	CACNA1F			

表 4. α_1 サブユニットのアイソフォーム (II)

	遺伝子	内分泌	辺縁系	有毛細胞	網膜
Cav1.1	CACNA1S				
Cav1.2	CACNA1C	+	+		
Cav1.3	CACNA1D	+	+	+	+
Cav1.4	CACNA1F				+

Cav1.4のCaチャンネルには、暗時に神経伝達物質を放出し続けるために、持続的な内向き電流が流れる⁵⁾。

他方、Cav1.2とCav1.3の発現は広範囲に及ぶ。表3と表4は、便宜上7つの組織に分類したが、その約70%にCav1.2とCav1.3のアイソフォームが発現している。

Cav1.1のCaチャンネルには、電流が流れず、Cav1.2とCav1.3のCaチャンネルは一過性の電流が流れ、Cav1.4のCaチャンネルには、持続性の電流が流れる。

内分泌では、主にCav1.2のCaチャンネルが関与しているが、アルドステロン分泌にはCav1.3のCaチャンネルが関与している。

脳内のL型Caチャンネルの約90%がCav1.2のCaチャンネルで、Cav1.3のCaチャンネルは10%に過ぎない。

7 おわりに

Caチャンネルの α_1 サブユニットには、多様なアイソフォームが存在し、Caチャンネルは多様な機能を発揮する。Caチャンネルは、膜電位の変化や持続といったイオンチャンネル本来の機能から、興奮収縮連関、興奮分泌連関（ホルモン）、興奮放出連関（神経伝達物質）、本稿では触れなかったが、遺伝子の制御等々の機能がある。近年、Caチャンネルの変異や機能低下と精

神・神経疾患の関係も言及されている⁶⁾。本稿で余り言及しなかったP/Q, R, N型とT型のCaチャンネルの詳細は、今後の重要な研究課題である。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) G. W. Zamponi et al.: Pharmacol. Rev. 67 (4) : 821-870 (2015)
- 2) 齊田孝市：帝京短期大学紀要 (18) 149-152 (2014)
- 3) 三枝弘尚、田邊勉：脳の科学 20: 489-495 (1998)
- 4) 齊田孝市：薬のサイエンス (5) 14-17 (2000)
- 5) 高見涼太郎、八木哲也：日本神経回路学会誌 12 (4) : 196-207 (2005)
- 6) E.Nanou, W.A. Catterall: Neuron 98: 466-481 (2018)