

メデューサとカルシウムチャネル

電位依存性L型カルシウムチャネル (voltage-dependent L-type calcium channel: VLCC) は、神経細胞や心筋細胞をはじめ多くの細胞において、カルシウム流入経路としてカルシウムシグナル制御に中心的な役割を担っている。心筋細胞のVLCCは、興奮収縮連関のみならずストレス刺激に応じたりモデリングにおけるカルシウムシグナル制御にも関わっている。

VLCCは、カルシウム拮抗薬の結合部位として見いだされた。カルシウム拮抗薬は、1960年代に狭心症治療薬をめざした冠血管拡張薬の中から誕生し、血管平滑筋や心筋の収縮に必要な細胞外カルシウムの働きに拮抗することから『カルシウム拮抗薬』と命名された。その後、放射ラベルしたカルシウム拮抗薬の結合実験により、骨格筋、心筋、平滑筋、脳などに特異的結合部位が存在することが示された。骨格筋はカルシウム拮抗薬の標的器官ではないが、T管膜にdihydropyridine (DHP)系カルシウム拮抗薬の結合部位を多量に含むため、DHP結合部位の精製とクローニングに利用された。続いて、この蛋白がVLCCとしての機能を担うことが証明された。その後、目覚ましいスピードで電位依存性カルシウムチャネルのサブユニットやファミリー蛋白の解析が進展し、病態生理学的役割が明らかになってきた。さらに、VLCCのチャネル病を手がかりに、中枢神経系や免疫系を含めて、その新たな役割が解明されつつある^{1,2)}。

やがてイオンチャネルの分子進化が活発に研究されるようになり、海生生物のホヤ (マボヤ: *Halocynthia roretzi*) やサンゴ (シヨウガサンゴ: *Stylophora pistillata*) やクラゲ (キタユウレイクラゲ: *Cyanea capillata*) のVLCC α_1 サブユニットがクローニングされた^{3,4)}。これらのDNA配列をもとに作成された進化系統樹によると、ヒトを含む哺乳類の4種類のVLCC α_1 サブユニット ($Ca_v1.1$, $Ca_v1.2$, $Ca_v1.3$, $Ca_v1.4$) は、サンゴやクラゲの1種類のVLCC α_1 サブユニットから分かれたものらしい。

サンゴとクラゲは、いずれもギリシャ神話に登場する。クラゲはギリシャ語でメデューサ (medoüsa) と称され、これは髪の毛1本1本がヘビでできていてその目で見ると

のをすべて石に変えてしまうという怪物『メデューサ』に由来するらしい。多数の触手があり毒を持つことから名付けられたのであろうか。キタユウレイクラゲは北海に生息する大型のクラゲ (傘の直径2 m, 触手を含めた体長40 m) である。キタユウレイクラゲは、その体を開いたり閉じたりして海水中を移動するのだが、この運動を制御する神経と横紋筋を備えており、VLCCが興奮収縮連関の制御に関わっている。最近、このクラゲをモデルにしたロボットが開発され「メデューソイド (Medusoid)」と名付けられた。

一方、ギリシャ神話の中でサンゴは、ペルセウスがメデューサを殺害して切り落とした首を持ち帰る途上で、海にしたたり落ちたメデューサの血が海草に触れてサンゴに姿を変えたとされている。この話に出てくるサンゴは、おそらく水深100~300 mの深海に生息する真っ赤な寶石サンゴを指すのであろう。VLCCがクローニングされたシヨウガサンゴは、サンゴ礁でよく見かけるシヨウガのような形をしたサンゴである。サンゴのVLCCは、骨格筋の興奮収縮連関に加えて、骨格形成において石灰化に必要なカルシウムの取り込み経路としての役割を担っているらしい⁴⁾。ヒトの小腸粘膜上皮からのカルシウム吸収には複数の経路が存在するが、その1つとしてVLCC ($Ca_v1.3$) がプロラクチン依存性のカルシウム取り込みを担っている⁵⁾。

クラゲやサンゴやホヤのVLCC α_1 サブユニットとヒトのVLCC $Ca_v1.2$ (カルシウム拮抗薬の標的として平滑筋や心筋に広く発現しているサブタイプ) の間には50~60%の相動性があり、特に膜貫通領域の相動性は高い。一方、カルシウム拮抗薬に対する感受性はヒトのVLCC $Ca_v1.2$ に比較して低いという特徴がある。よって、これらのVLCCは比較分子薬理的解析に有用であり、DHP系カルシウム拮抗薬の結合部位の同定に役立った⁶⁻⁸⁾。

ところでキタユウレイクラゲは有毒で、ヒトやげっ歯類の肝臓および腎臓に対する毒性と溶血作用に加えて、冠動脈攣縮や心筋細胞のカルシウム過負荷による不整脈などの心毒性を示す。興味深いことに、これらの心毒性はカルシウム拮抗薬で抑えられることから、このクラゲのペプチド毒の中にVLCCを強力に活性化する物質が含まれている

のではないかと考えられている⁹⁾。クラゲの VLCC は自身の毒ペプチドに対して感受性を持たないとすると、やはり VLCC のアミノ酸配列の違いが役立っているのかもしれない。

ここ数年、海に潜りに行く時間を取れずにいるが、近いうちにまた、海に棲む生き物たちと対峙して、古生代から脈々と私たちの身体に受け継がれてきたカルシウムチャネルの歴史に思いを馳せたいものである。

文 献

- 1) Venetucci L, Denegri M, Napolitano C, et al: Inherited calcium channelopathies in the pathophysiology of arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* **9**: 561-575, 2012
- 2) Liao P, Soong TW: Cav1.2 channelopathies: From arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency. *Pflugers Arch* **460**: 353-359, 2010
- 3) Jeziorski MC, Greenberg RM, Clark KS, et al: Cloning and functional expression of a voltage-gated calcium channel α_1 subunit from jellyfish. *J Biol Chem* **273**: 22792-22799, 1998
- 4) Zoccola D, Tambutté E, Sénégas-Balas F, et al: Cloning of a calcium channel α_1 subunit from the reef-building coral, *Stylophora pistillata*. *Gene* **227**: 157-167, 1999
- 5) Kellett GL: Alternative perspective on intestinal calcium absorption: Proposed complementary actions of Ca_v 1.3 and TRPV6. *Nutr Rev* **69**: 347-370, 2011
- 6) Yamaguchi S, Okamura Y, Nagao T, et al: Serine residue in the IIS5-S6 linker of the L-type Ca²⁺ channel α_c subunit is the critical determinant of the action of dihydropyridine Ca²⁺ channel agonists. *J Biol Chem* **275**: 41504-41511, 2000
- 7) Yamaguchi S, Zhorov BS, Yoshioka K, et al: Key roles of Phe¹¹¹² and Ser¹¹¹⁵ in the pore-forming IIS5-S6 linker of L-type Ca²⁺ channel α_{1c} subunit (Cav1.2) in binding of dihydropyridines and action of Ca²⁺ channel agonists. *Mol Pharmacol* **64**: 235-248, 2003
- 8) Tikhonov DB, Zhorov BS: Structural model for dihydropyridine binding to L-type calcium channels. *J Biol Chem* **284**: 19006-19017, 2009
- 9) Beilei W, Lin Z, Qian H, et al: Direct cardiac toxicity of the tentacle-only extract from the jellyfish *Cyanea capillata* demonstrated in isolated rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol* **59**: 331-338, 2012

(生理学講座統合生理学分野教授：赤羽悟美)