

[最近のトピックス] 口腔生物学系薬理学分野

Stim 1 を介する新しい非容量性Ca²⁺流入経路の発見

森田 貴雄

Takao MORITA

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Department of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

耳下腺腺房細胞のムスカリン受容体を刺激すると、細胞内Ca²⁺ストアからのCa²⁺放出と、それに続く細胞外からのCa²⁺流入が起こる。このCa²⁺流入はCa²⁺ストアの枯渇に応じて起こることから、「容量性Ca²⁺流入 (Capacitative Ca²⁺ entry, CCE)」と呼ばれ、非興奮性細胞のCa²⁺流入モデルとして、現在広く認められている。最近、容量性Ca²⁺流入に関与する分子として、Stim 1 とOrai 1 が同定された。Stim 1 は小胞体内のCa²⁺濃度を感知するCa²⁺センサーとして機能し、Orai 1 は細胞膜上の容量性Ca²⁺チャネル本体であると考えられている。受容体活性化などによりCa²⁺ストアが枯渇すると、Ca²⁺センサーのStim 1 が細胞膜近傍の小胞体上で凝集し、細胞膜上のOrai 1 と相互作用することにより、Ca²⁺チャネルであるOrai 1 を通してCa²⁺流入が起きる (1)。

Stim 1 とOrai 1 が同定されて以来、この分野の研究は主にこの2つの分子の関係を中心に行われてきた。しかし最近、Stim 1 がTRPC (transient receptor potential-C) チャネルなどOrai 1 以外のCa²⁺チャネルとも相互作用し、Ca²⁺流入の調節に関与することが報告されている (2, 3)。我々も最近、容量性Ca²⁺流入とは異なるStim 1 依存性の新たなCa²⁺流入機構を発見したので紹介する (4)。

我々は、ニワトリB細胞由来のDT40細胞を使ってCa²⁺流入の研究を行ってきた (5)。この細胞は遺伝子操作により遺伝子欠損 (ノックアウト) 細胞を作りやすく、イノシトール三リン酸受容体 (IP₃R) やStim 1 など多くの分子のノックアウト細胞が作製されている。これらを使うことにより、Ca²⁺流入における個々の分子の役割を詳しく調べることが可能である。

小胞体Ca²⁺ポンプ阻害剤のタプシガージン (ThG) 刺激により誘導される容量性Ca²⁺流入はLa³⁺でほとんど完全に抑制されるが、抗IgM抗体でB cell receptor (BCR)

を刺激したときに誘導されるCa²⁺流入はLa³⁺で抑制されない (図1 A, B)。さらにIP₃Rノックアウト (IP₃R-KO) 細胞を使った実験により、このBCR誘導性Ca²⁺流入は、BCR活性化とストアの枯渇を必要とする新しいCa²⁺流入機構であることがわかり、BCR-mediated store-operated Ca²⁺ entry (B-SOC) と名付けた。

B-SOCはチロシンキナーゼの活性化を必要とし、既知のTRPCチャネルを介する機構とは異なる。さらにStim 1 -KO細胞やOrai 1 siRNAを使った実験から、B-SOCはStim 1 依存性であるが、Orai 1 非依存性の新しいCa²⁺流入機構であることがわかった (図1 C)。容量性Ca²⁺流入は比較的強い刺激によるCa²⁺ストアの枯渇により引き起こされるのに対し、B-SOCは比較的弱い刺激に応じたストア内のCa²⁺低下により誘導されることから、生理的条件下でのCa²⁺流入に働いていると考えられる (図2)。しかしB-SOCチャネルの実体はまだ明らかになっておらず、チャネルの同定や活性化機構の解明は今後の課題である。

参考文献

- 1) 森田貴雄, 最近のトピックス, 北海道医療大学歯学雑誌 26:23, 2007.
- 2) Yuan JP, Zeng W, Huang GN, Worley PF, Muallem S. STIM1 heteromultimerizes TRPC channels to determine their function as store-operated channels. Nat Cell Biol 9: 636-645, 2007.
- 3) Zeng W, Yuan JP, Kim MS, Choi, YJ, Huang GN, Worley PF, Muallem S. STIM1 gates TRPC channels, but not Orai1, by electrostatic interaction. Mol Cell 32: 439-448, 2008.
- 4) Morita T, Tanimura A, Baba Y, Kurosaki T, Tojyo Y. A Stim1-dependent, noncapacitative Ca²⁺-entry path-

way is activated by B-cell-receptor stimulation and depletion of Ca^{2+} . J Cell Sci : 122, 1220–1228, 2009.

- 5) Morita T, Tanimura A, Nezu A, Kurosaki T, Tojyo Y.
Functional analysis of the green fluorescent protein–

tagged inositol 1,4,5–trisphosphate receptor type 3 in Ca^{2+} release and entry in DT40 B lymphocytes. Biochem J 382 : 793–801, 2004.

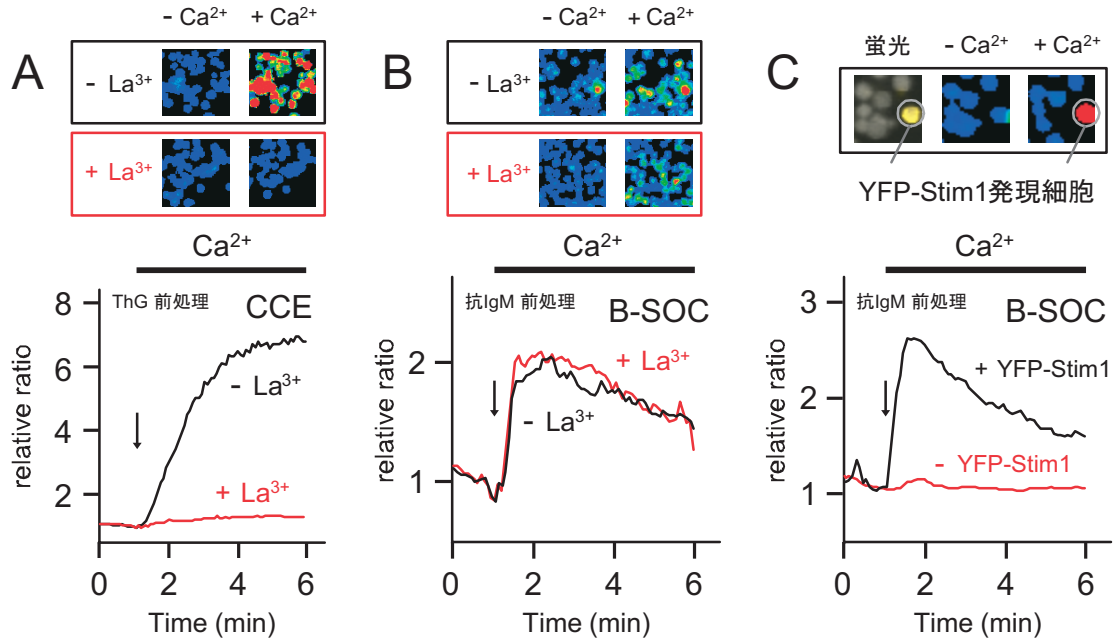


図1 B-SOCの特徴

A) タブシガージン (ThG) 刺激による容量性 Ca^{2+} 流入 (CCE) は La^{3+} で抑制される。

B) BCR刺激によるB-SOCは La^{3+} で抑制されない。

C) Stim 1-KO細胞にYFP-Stim 1を発現させると (+YFP-Stim1, 灰丸), B-SOCが回復する。

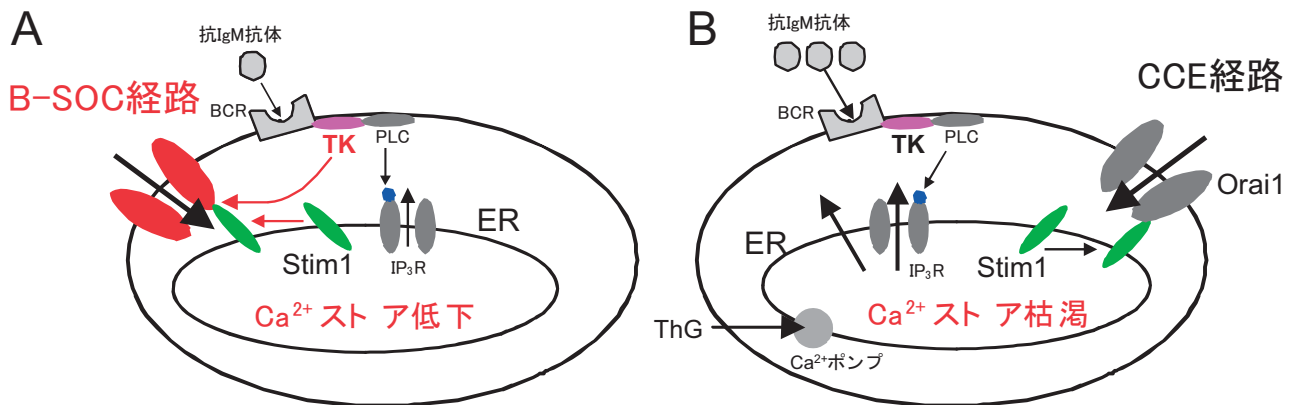


図2 B-SOCとCCEのモデル

A) B-SOC: 比較的弱いBCR刺激により, IP₃Rを介してストア内の Ca^{2+} が低下し, それに伴ってStim 1の細胞膜近傍への部分的移行が起こる. このStim 1の移行と, チロシキナーゼ活性化との相互作用により, B-SOCが起こる.

B) CCE: 比較的強いBCR刺激やタブシガージン (ThG) 刺激により Ca^{2+} ストアが枯渇し, Stim 1の細胞膜近傍への移行とそれに伴うOrai 1活性化が起こる. このOrai 1を介してCCEが起こる.