

[最近のトピックス] 口腔生物学系薬理学分野

容量性カルシウム流入機構における重要分子の発見

森田 貴雄

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Takao MORITA

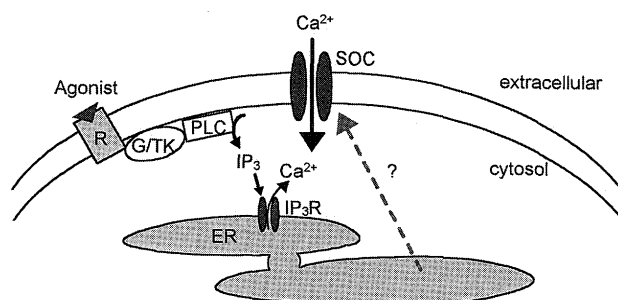
Department of Oral Biology, Division of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

唾液腺腺房細胞からの水・電解質分泌は IP_3 依存性のカルシウム (Ca^{2+}) 反応によって調節されている。耳下腺腺房細胞のムスカリン受容体を刺激すると、細胞内ストアからの Ca^{2+} 放出と、それに続く細胞外からの Ca^{2+} 流入が起こる。この Ca^{2+} 流入については、 Ca^{2+} ストアの枯渇に応じて Ca^{2+} 流入が起こる「容量性 Ca^{2+} 流入 (Capacitative Ca^{2+} entry, Store-operated Ca^{2+} entry)」と呼ばれるモデルがPutneyらにより提唱された (Cell Calcium: 11, 611–624, 1990)。容量性 Ca^{2+} 流入は唾液腺細胞を含めた非興奮性細胞の Ca^{2+} 流入モデルとして、現在広く認められている (図1)。

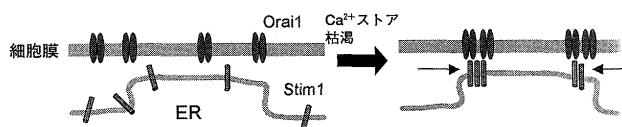
容量性 Ca^{2+} 流入の分子メカニズムについて、十数年にわたって我々を含めた多くのグループが研究を行ってきたが、最近Stim 1 およびOrai 1 という分子が容量性 Ca^{2+} 流入に重要な役割を担っていることが相次いで報告された (J. Cell Biol.: 169, 435–445, 2005; Nature: 441, 179–185, 2006)。Stim 1 は小胞体膜に局在する一回膜貫通型の Ca^{2+} 結合タンパク質であり、siRNAスクリーニングにより発見された。変異体を使った解析から、Stim 1 は小胞体内の Ca^{2+} 濃度を感知する Ca^{2+} センサーとしての役割が示唆されている (Nature: 437, 902–905, 2005)。また、Orai 1 は4回膜貫通型の細胞膜タンパク質であり、家族性重症複合免疫不全 (SCID) 症候群の原因遺伝子の一つとして発見された。Orai 1 は容量性 Ca^{2+} チャネル本体であると考えられている。

現在、容量性 Ca^{2+} 流入の機序は次のように考えられている (図2)。受容体活性化などにより Ca^{2+} ストアが枯渇すると、 Ca^{2+} センサーであるStim 1 分子が細胞膜近傍の小胞体上で凝集する。そして小胞体のStim 1 と細胞膜のOrai 1 が相互作用を起こすことにより、 Ca^{2+} チャネルであるOrai 1 を通して Ca^{2+} 流入が起きる。しかし、Stim 1 とOrai 1 の相互作用がどのように起きるのか、また他

の分子の関与などまだ明らかになっていない点が多い。我々も先のPutneyのグループとの共同研究を進めているが、最近Stim 1 ノックアウト細胞を使って、Stim 1 が容量性 Ca^{2+} 流入のみならず La^{3+} 非感受性の非容量性 Ca^{2+} 流入においても重要な役割を果たすことを発見した (投稿準備中)。今後の研究の発展が期待される分野である。

図1 容量性 Ca^{2+} 流入の経路

アゴニスト (Agonist) が受容体 (R) に結合すると、Gタンパク質やチロシンキナーゼ (G/TK) を通してホスホリパーゼC (PLC) が活性化され、 IP_3 が産生される。 IP_3 は小胞体 (ER) の IP_3 受容体 (IP_3R) を活性化し、ERからの Ca^{2+} 放出を起こす。その結果、ER内の Ca^{2+} 濃度が減少することにより、未知のメカニズム (点線) により細胞膜上の容量性 Ca^{2+} チャネル (SOC) が活性化されて Ca^{2+} 流入が起きる。

図2 容量性 Ca^{2+} 流入におけるStim 1 およびOrai 1の動態モデル

(左) 刺激を受けていない細胞では、ER内の Ca^{2+} は満たされており、細胞膜のOrai 1、ER上のStim 1 はそれぞれ散らばった状態にある。

(右) アゴニスト刺激などにより Ca^{2+} ストアが枯渇すると、Stim 1 がER上の細胞膜に近接した部位に凝集し、クラスターを作る。このStim 1 が、細胞膜上のOrai 1 と直接的に相互作用することによりOrai 1 が活性化し、 Ca^{2+} 流入を引き起こす。 Ca^{2+} ストアの枯渇によりStim 1 が凝集することは明らかになっているが、Orai 1 が凝集を起こすかどうかはまだはっきりとわかっていない。