

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-180	21-217	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Ethanol inhibits Kv7.2/7.3 channel open probability by reducing the PI(4,5)P ₂ sensitivity of Kv7.2 subunit. エタノールは Kv7.2 サブユニットの PI(4,5)P ₂ 感受性を低下させることで Kv7.2/7.3 チャネルの開口確率を阻害する		
執筆者		
Kim KW, Suh BC.		
掲載誌		
BMB Rep. 2021; 54(6):311-316.		
キーワード		PMID:
アルコール、Kv7.2/7.3、開口確率、PI(4,5)P ₂ 、テトラエチルアンモニウム TEA		33408002
要旨		
<p>目的: エタノールは中枢および末梢神経系の神経活性を変化することで重大な健康障害を生じる。エタノールの細胞標的の 1 つはイオンチャネルや受容体を含む細胞膜タンパク質である。Kv7.2/7.3 チャネルは中枢及び末梢に広く発現している電位依存性 K チャネルで、その機能は膜電位や神経細胞興奮性の調節で重要である。開口確率の亢進を介した Kv7 チャネルの活性化には細胞膜ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 (PI(4,5)P₂) が必要とされる。一方、電位依存性ホスファターゼ (VSP) の活性化による PI(4,5)P₂ の枯渇で、Kv7.2/7.3 チャネルはほぼ完全に阻害される。我々は、エタノールが、Kv7.2/7.3 チャネルを細胞特異的な様式で阻害することで交感神経細胞の膜興奮性を上昇し、Kv7.2/7.3 チャネルに対するエタノールの阻害効果は、細胞膜 PI(4,5)P₂ の増加で抑制されることが報告した。しかし、Kv7.2/7.3 チャネル阻害に対するエタノールの分子機序の詳細はまだ不明である。本研究は、この点について検討を加えた。</p> <p>方法: TsA201 細胞を使用し、チャネル機能はホールセルパッチクランプ法で解析した。細胞への物質導入は Lipofectamine 2000 を使用して行った。単一細胞の Kv7.2/7.3 チャネル電流は Förster 共鳴エネルギー移動 (FRET) で測定し、また、単一チャネルの電流 (<i>i</i>)、チャネル総数 (<i>N</i>)、開口確率 (<i>P_o</i>) を非正常性ノイズ解析 (NSNA) で評価した。</p> <p>結果: 高濃度 K⁺ 溶液での Kv7.2/7.3 電流動態の解析で、エタノールは Kv7.2/7.3 チャネルをテトラエチルアンモニウム (TEA) [TEA は K チャネル孔の外膜と内膜に結合してチャネル電流を阻害する] とは異なる機序で阻害することが示された。非正常性ノイズ解析は、エタノールの阻害効果は Kv7.2/7.3 チャネルの開口確率 (<i>P_o</i>) の低下によるもので、単一チャネル電流 (<i>i</i>) やチャネル数 (<i>N</i>) の低下によるものではないことを示した。エタノールは、VSP の活性下で Kv7.2 [PI(4,5)P₂ 低結合親和性] 電流の抑制を選択的に促進し、一方、VSP による阻害からの Kv7.2 電流の回復を遅延し、エタノールの阻害効果は低濃度の PI(4,5)P₂ で、より強いことが示された。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノールは Kv7.2/7.3 チャネルの開口確率と PI(4,5)P₂ 感受性の低下を介して神経細胞活性を調節することを示唆している。エタノールは興奮性細胞の生理機能に影響を与えることから、エタノールによる Kv7 チャネル抑制の機序を明らかにすることは、エタノールの多様な効果を理解する手掛かりになると考えられる。</p>		