

## ミズーリ大学コロンビア校 John M. Dalton 心臓血管研究所にて

相馬 義郎\*

私が共同研究のために訪れているミズーリ大学 John M. Dalton 心臓血管研究所のあるコロンビアは、アメリカ合衆国のほぼ中心にあるミズーリ州の、さらに真ん中にある東西・南北とも車で走って10分ぐらいの小規模の都市です。ミズーリ州は、マーク・トゥェインの「トムソーヤの冒険の舞台」となった豊かな自然に満ちあふれたのどかな所です。コロンビアの周囲も一面の森で、鹿をはじめ、ウサギやリス、アライグマなどの野生動物の宝庫です。コロンビアには、ミズーリ州内に4つのキャンパスを持つミズーリ大学システムの中心であるミズーリ大学コロンビア校と大学付属病院、退役軍人病院、州立病院、郡中央病院があり、人口約八万五千人の半数以上が学生や教職員など、何らかの形で大学や病院にかかわっている教育・研究・医療に特化された都市と言えます。そのために失業率は全米で1番低く、治安も非常に良好です。それゆえ米マネー誌のランキングで、毎年住みやすい small city 全米 TOP 10 に選ばれているほ

どで、研究生活を送るのに快適この上ありません。

John M. Dalton 心臓血管研究所 (<http://www.missouri.edu/~dalton/>) (写真1) は、米ソ冷戦時代の宇宙開発競争たけなわの頃、NASA との密接な関係を持ちながら宇宙飛行の血液循環機能に与える影響についての研究を行っていた研究所で、人間用の大型遠心機が設置されていたという建物の約4分の1を占める3階まで吹き抜けの High bay と呼ばれる大きな空間や、窓が少ないどこか倉庫のような建物に当時の様子がうかがえます。現在、Dalton 研究所はミズーリ大学の医学部、理学部、獣医学部、工学部および国内外の他大学との共同研究機構になっていて、その研究分野も循環器を中心に神経、内分泌から上皮膜輸送までと多岐に亘っています。

私が参加しているのは、Dr. T.-C. Hwang と彼の奥さんである分子生物学者の Dr. M. Li の二人が中心となって CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane-conductance Regulator) チャネル分子の構造機能連関の研究を行っているグループです。CFTR は白

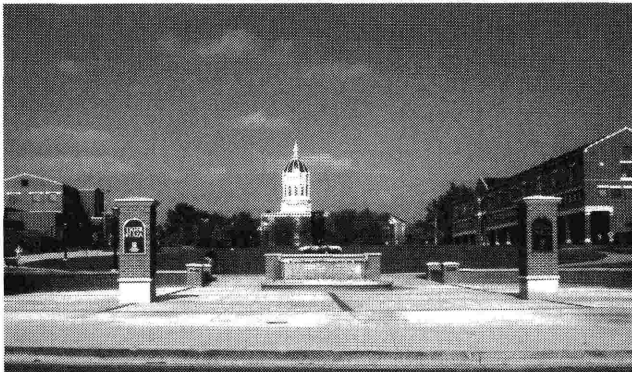


写真1 ミズーリ大学コロンビア校(大学のシンボリック建物 Jesse Hall の遠景)

\*大阪医科大学第1生理学教室

人種に特異的な遺伝疾患である嚢胞線維症 Cystic Fibrosis の原因遺伝子産物で、呼吸上皮や腭管上皮をはじめ、心臓などにも発現して陰イオンチャンネルとして機能しています。CFTR 陰イオンチャンネルは、興奮性細胞におけるナトリウムチャンネルやカルシウムチャンネルあるいはカリウムチャンネルなどの陽イオンチャンネルのような派手でダイナミックな働きはありませんが、輸送上皮においては、その管腔側膜に発現して、基底側膜の各種トランスポーターによって細胞内に取り込まれた塩素および重炭酸などの陰イオンの管腔内への輸送路を形成するとともに、上皮分泌作用の主要調節点になっています。Cystic Fibrosis は、白人種の新生児約 3200 人に 1 人の割合で出現する常染色体性劣性遺伝疾患で、主として CFTR の細胞形質膜への輸送がうまく行われないうことにより、輸送上皮における管腔側膜での陰イオン透過が障害され、分泌機能不全に陥ります。腭管上皮での分泌障害による腭外分泌能の低下は、患者に栄養障害を惹き起こし、患者の多くは、気管上皮での分泌障害に起因する慢性閉塞性肺疾患による呼吸不全によって、20 歳代で死亡します。このような悲惨な遺伝疾患と戦うために、欧米においては CFTR チャンネルの研究が非常に広く盛んに行われています。我々東洋人には Cystic Fibrosis の患者の発生はほとんどありませんが、近年、慢性腭炎や慢性気管支炎の一部が CFTR と関連性を持つことが明らかになってきており、我々東洋人にとっても CFTR チャンネル研究の臨床的重要性が大きくなってきています。また興味深いことに、CFTR チャンネルは心筋にも発現しており、陰イオンチャンネルとして機能していることが確認されているのですが、その生理学的意義や調節メカニズムなど不明な点が多く、今後のさらなる研究が期待されます。さらに、CFTR の生理学的機能は陰イオンチャンネルとして機能の他に、他の外向き整流性陰イオンチャンネルや上皮型ナトリウムチャンネルなどの活性調節および細胞膜の ATP 透過などに重要な役割を果たしている多機能膜蛋白であることが知られるようになり、近年、ますます CFTR 研究の重要性が高くなって来ています。

CFTR は ATP 結合カセット (ABC) 蛋白質スーパーファミリーの一員で、その細胞内ドメインに 2 つ

の特異的な ATP 結合部位 (カセット) を持ち、そこでの ATP の結合・加水分解・解離のサイクルに従ってチャンネルの開閉が行われるという、チャンネルの膜貫通ドメインとポンプの細胞内ドメインとが組み合わさったようなユニークなゲーティング機構を持っています。この CFTR チャンネルの ATP 依存性ゲーティング機構は、Dr. Hwang がロックフェラー大学でのポストドク時代に発見し、今でも我々のラボの主要テーマになっています。CFTR チャンネルでは、ATP 結合カセットでの ATP の加水分解のサイクルがチャンネルのゲートの開閉と連動して、パッチクランプ法を用いてシングルチャンネル電流を測定することによりゲートの開閉を観察できます。これによりゲーティングサイクルに連動している ATP 加水分解サイクルを、1 分子レベルで 1 サイクルずつ同定することができます。そのため、CFTR チャンネルのみならず、相同性の高い ATP 結合カセットを持つ数多くの他の ABC 蛋白質にも共通していると考えられる ATP 加水分解機構についての重要な情報が得られるものと期待しています。また、イオンチャンネルのもう一つの重要なポイントであるイオン選択透過機能についても、CFTR チャンネルポアは生体内で細胞内外に存在する有機陰イオンによる阻害をあまり受けずに塩素・重炭酸イオンを透過させるメカニズムを持つことが知られており、しかも最近、その CFTR チャンネルポアの塩素イオン/重炭酸イオンの選択比が活性化メカニズムや細胞外側のイオン環境に依存して変化する可能性が示唆される研究結果が発表されました。このことは、現在まで未解決であった腭臓における 140mM 以上の高濃度の重炭酸を含んだアルカリ性腭液分泌のメカニズムの解明に非常に重要な知見であり、常にこの分野はホットな話題に事欠きません。このように CFTR チャンネルは、分子生理学的に見ても非常に興味深いチャンネル分子であると言えます。

Dr. Hwang (写真 2) とは、北米生物物理学会や北米 Cystic Fibrosis 学会に毎回か出席しているうちに知り合いになり、いろいろ話しているうちに、共に何か“もの”を見つけることよりプロセスのメカニズムを解明すること、具体的にはイオンチャンネルの選択透過やゲーティングのメカニズムに興味があることなど共通点が多いことから親しくな



写真2 Hwang ラボのメンバー(前列右から私, Dr. Hwang, と後列左 2 人目から Dr. Li とクランチ君)

り、一昨年より共同研究として CFTR チャネルポアの陰イオン選択透過メカニズムの構造機能連関についての仕事をするようになりました。Dr. Hwang は、私を客員教授として招聘するのにあたり、私個人用のオフィスを用意してくれた上、大学院生を一人、リサーチアシスタントとして雇ってつけてくれました。彼は Kranthi Yerrakondredygari という名(名前はとても発音できないので日本語調で“クランチ君”と呼んでいます)のインド出身の電子工学専攻の学生です。私自身が面接して彼の採用を決めたので、あまり役に立たないようでは彼に給料を払っている Dr. Hwang に申し訳ないと思い、パッチクランプとコンピュータプログラミングをかなりの時間をかけて教え込みました。幸いにも彼は思ったより早くこれらを習得して、よく役に立ってくれています。さらにもうひとりベテランのリサーチテクニシャンがいて、実験や生活面でいろいろと気を使ってくれているので、10 年前にポスドクとして英国に留学して、ひとりで結構辛い思いをしていた時に較べると、まさに雲泥の差があります。

と言っても、勿論、お気楽なことばかりではありません。ここのグループの主な財源は NIH からの 5 年間 1 億 5 千万円規模のふたつのグラントで、昨年と今年に相次いでリニューアルの年を迎えました。この国では、ご存知のように、グラント獲得の成否は、研究自体のみならず研究者やそのラ

ボに属している人々やその家族の生活にまで大きな影響を与える大問題です。グラント申請書を書くために、リサーチフェロー達は数多くの予備実験を繰り返し、グループリーダーは論文を書くよりはるかに多くの労力と時間をかけて、神経をすり減らしながらその内容を練り上げます。昨年と今年のふたつのグラントは、Dr. Hwang がげっそりと消耗しながら CFTR チャネルのゲーティング機構の研究を中心とした申請書を書いて、無事リニューアルに成功しました。

私が Dr. Hwang と共同研究を始めてそろそろ 2 年が過ぎようとしています。今年になって正式に Dalton 心臓血管研究所の Research Investigator となったのを期に、今度は私が CFTR チャネルポアのイオン選択透過機構の解明を中心にしたグラントの申請書を書く予定です。Dr. Hwang ほどではありませんが、修士コースを修了してリサーチテクニシャンとして正式に我々のグループの一員になってくれたクランチ君とその家族の生活がかかっているのです、私の責任も重大です。我々の研究グループは、一昨年の夏、私が来た当時は、私も含めて 5 人でしたが、その後新たに大学院生とラボテクニシャンが一人ずつ増え、昨年の 1 月と 8 月に女性フェローがそれぞれひとりずつ産休から復帰して、グループの戦力も充実してきて、期待十分ですが、それでも今年の冬から来年の春にかけては、かなり大変なことになるだろうと覚

悟しています。グラントを無事獲得して、来年の夏には、長めの休暇をとってモンタナかワイオミングあたりに釣り旅行に出かけるのが、今の私の夢ですが、さてどうなることでしょうか。

最後にこの稿をお借りして、この春に Dr. Hwang が来日した際に彼のセミナーとそのあとに楽しい飲み会を開催していただき、さらに今回、私にこの「留学速報」に拙文を投稿させていただく機会を与えてくださった大阪薬科大学臨床薬剤学教室の田中一彦先生に心から感謝を申し上げます。