

PIP<sub>2</sub> によるイオンチャネルの直接的制御

山村 寿男

ホスファチジルイノシトール (phosphatidylinositol: PI) は、細胞膜を構成するリン脂質であり、2 個のアシル基からなる脂肪酸部分とイノシトール環部分から構成される。イノシトール環のヒドロキシル基がリン酸化された分子が、ホスファチジルイノシトールリン酸 (PIP)、ホスファチジルイノシトール二リン酸 (PIP<sub>2</sub>)、ホスファチジルイノシトール三リン酸 (PIP<sub>3</sub>) と呼ばれるホスホイノシチド (phosphoinositide) であり、細胞内でキナーゼとホスファターゼによって産生、代謝、相互交換される。ホスホイノシチドは、イノシトール環のリン酸基の位置によって、PIP は PI(3)P、PI(4)P、PI(5)P の 3 種類、PIP<sub>2</sub> は PI(3,4)P<sub>2</sub>、PI(3,5)P<sub>2</sub>、PI(4,5)P<sub>2</sub> の 3 種類、PIP<sub>3</sub> は PI(3,4,5)P<sub>3</sub> の 1 種類で、計 7 種類が存在する。中でも、ホスファチジル-4,5-二リン酸 (PI(4,5)P<sub>2</sub>、以下 PIP<sub>2</sub> と略す) は、膜リン脂質として 1% 程度存在するため、他の分子種と比較すると大量に存在するホスホイノシチドである。

PIP<sub>2</sub> は細胞内シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして重要な細胞機能を担う内因性分子としても知られている。各種アゴニストによる受容体刺激は、G タンパク質を介してホスホリパーゼ C (PLC) を活性化し、PIP<sub>2</sub> からイノシトール-1,4,5-三リン酸 (IP<sub>3</sub>) とジアシルグリセロール (DG) を産生する。これらのセカンドメッセンジャーは、それぞれ小胞体 (SR/ER) からの Ca<sup>2+</sup> 遊離やプロテインキナーゼ (PKC) の活性化を誘導し、多彩な細胞機能の発現をもたらす (1)。種々の刺激によって、PIP<sub>2</sub> の代謝産物である IP<sub>3</sub> や PIP<sub>3</sub> の細胞内濃度は数十倍に上昇する (静止時の 1~5 μM レベルから刺激後には 10~200 μM に達する) が、PIP<sub>2</sub> レベルは殆ど変動しない (5 mM から 3.5 mM に減少する程度である) (2)。そのため、ホスホイノシチド代謝系において、PIP<sub>2</sub> は中核的な分子であり、その他の細胞内シグナル調節にも関与している可能性が議論されていた。

最近になって、PIP<sub>2</sub> がホスホイノシチド代謝系における原料脂質として存在するだけでなく、その代謝産物を介さずに細胞膜上に発現するイオンチャネル、受容体、トランスポーターなどの機能性タンパク質と相互作用して、それらの活性を直接的に制御することが知られるようになってきた (1, 3)。ATP 感受性 K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) チャネルの構成成分である内向き整流性 K<sup>+</sup> (K<sub>ir</sub>) チャネルの PIP<sub>2</sub> 感受性を皮切り (4) に、他の K<sub>ir</sub> チャネルや 4 回膜貫通型 K<sup>+</sup> (K<sub>2P</sub>) チャネル、電位依存性 K<sup>+</sup> (K<sub>v</sub>) チャネルが PIP<sub>2</sub> によって、主には直接的に活性化することが報告された。一部の電位依存性 Ca<sup>2+</sup> チャネル (VDCC) や上皮型 Na<sup>+</sup> チャネル (ENaC)、非選択的陽イオン (TRP) チャネルの活性も PIP<sub>2</sub> により直接的に調節されることが報告されている。また、Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交換系 (NCX) のようなイオントランスポーターへの直接作用も報告されている。たと

えば、K<sub>v</sub> チャネルに関しては、K<sub>v</sub>1.1 や K<sub>v</sub>1.5 チャネルの β サブユニットによる早期不活性化が PIP<sub>2</sub> により消失すること (5, 6)、K<sub>v</sub>1.3 チャネル電流が PIP<sub>2</sub> により阻害されること (7)、K<sub>v</sub>1.4 チャネルの N 型不活性化が PIP<sub>2</sub> により消失すること (5)、K<sub>v</sub>7 (KCNQ) や K<sub>v</sub>11.1 (HERG) チャネルが PIP<sub>2</sub> により活性化すること (8, 9) などが報告されている。

ホスホイノシチドがイオンチャネルのようなタンパク質と相互作用する様式としては、静電的結合もしくは脂質結合ドメインを介した特異的結合が考えられる (10)。静電的結合は、ホスホイノシチド分子中の負電荷とイオンチャネル構造内のアルギニンやリジンなどの塩基性アミノ酸がもつ正電荷との静電的な相互作用によるものである。たとえば、PIP<sub>2</sub> はこの作用により、細胞骨格タンパクの一種であるアクチニンと結合する。ホスホイノシチドは、多くの細胞骨格分子と静電的相互作用をおこなすが、タンパク質側の配列が正電荷に富むこと以外の共通点は見出されていない。もう一つは、タンパク質の脂質結合ドメイン内に位置する特定の塩基性アミノ酸配列とその高次構造によって、ホスホイノシチドを特異的に認識することによる。PH (pleckstrin homology) ドメインや ENTH (epsin N-terminal homology) ドメイン、PX (phox) ドメインなどが知られている。PLC δ1 の PH ドメインが、PIP<sub>2</sub> を認識することなどが挙げられる。

標的分子間の相同性が非常に低いにも関わらず、多くのイオンチャネルと PIP<sub>2</sub> が相互作用することから、その結合領域 (シークエンス) および相互作用様式は非常に興味深い。また、細胞内全体での PIP<sub>2</sub> 濃度は大きく変動しないが、脂質ラフト構造のようなマイクロドメインでは PIP<sub>2</sub> が集積し、その濃度が刺激に応じてダイナミックに変動することも推測されている。PIP<sub>2</sub> に代表されるホスホイノシチドが多彩な生理機能を有していることから、ホスホイノシチド代謝系によるイオンチャネル制御機構の解明が期待される。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Suh BC, et al. Annu Rev Biophys. 2008;37:175-195.
- 2) Stephens LR, et al. Biochim Biophys Acta. 1993;1179:27-75.
- 3) Hilgemann DW, et al. Sci STKE. 2001;111:re19.
- 4) Hilgemann DW, et al. Science. 1996;273:956-959.
- 5) Oliver D, et al. Science. 2004;304:265-270.
- 6) Decher N, et al. EMBO J. 2008;27:3164-3174.
- 7) Matsushita Y, et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2009;296:C1079-C1085.
- 8) Bian J, et al. Circ Res. 2001;89:1168-1176.
- 9) Delmas P, et al. Nat Rev Neurosci. 2005;6:850-862.
- 10) Takenawa T, et al. IUBMB Life. 2006;58:296-303.

キーワード：PIP<sub>2</sub>、イオンチャネル、ホスホイノシチド 原稿受領日：2013 年 8 月 23 日、依頼原稿

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野 (〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1)

Title: Direct regulation of ion channel by PIP<sub>2</sub> Author: Hisao Yamamura E-mail: yamamura@phar.nagoya-cu.ac.jp