

# 電子顕微鏡を用いた単粒子解析法による IP3 受容体チャンネルの構造解明

タンパク質粒子は電子線に損傷しやすい。そのため、低照射条件での透過型電子顕微鏡では、極めて微かな低コントラスト・高ノイズの像としてしか写らない。しかし、現代の画像情報処理技術を駆使すれば、次ページに示される方法で、そこからの3次元構造の決定は可能である。ここでは、電子顕微鏡画像から単粒子解析法によってIP3 (Inositol 1,4,5-trisphosphate) 受容体チャンネルの3次元構造を初めて詳細に決定した。IP3受容体は神経細胞内にある内膜系である小胞膜に存在するイオンチャンネルである。その役割は小胞内に存在するCaイオンの放出を制御することである。我々の細胞内ではCaイオン濃度は通常、厳密に低い濃度に抑えられており、この小胞から放出されるCaイオンは細胞の様々な活動を制御し、さらには我々の活動を制御している。そのため、IP3受容体チャンネル生体の活動にとって重要であり、さらには、脳における学習の機構に重要な役割を果たすことも示唆されている。このチャンネルは、その細胞質側にIP3とCa両方が結合すると、開いてCaを通す。しかしその構造と機構は、これまで謎であった。我々が解明したその構造は、表面に多くの穴を持つ気球状の形であり、内部にはイオンの通路と思われるパイプ状の構造が膜貫通部位から

気球上部へ続いていた(図1)。この内部パイプの中間にもイオンが放出される切れ目が存在しており、パイプから放出されたCaイオンは気球構造表面の多くの穴から四方八方へ放出されると思われる。すなわち、より広くCaイオンを散らばらせる、イオン放出孔を持つことが判った。今回明らかになったIp3受容体チャンネルの構造の特徴を、やはり我々が解明した陽イオンチャンネルの一種である電圧感受性Na channelの構造とひかくすると、Na channelのイオン放出孔が細胞膜直下に細胞膜と平行に向いていることと対照的である(図1)。

この受容体のIP3結合部位のみの構造は既に結晶化され、X線構造解析によってその構造が判明している。このIP3結合部位を本構造に当てはめると、そのサイズと形から気球上部に存在するL字型の構造が相当すると思われる(図2)。しかし、IP3を結合して結晶化された部分構造とIP3無しで決定された本全体構造では、このL字形の構造が異なっている。そのためIP3を結合した際には、ここでの構造の変化が、膜貫通部位のチャンネル構造にまで影響を及ぼしてCaイオンを通すと思われる。IP3に構造が明らかになったことは、それに作用する物質の探索、医学、薬理学研究にも貢献する。

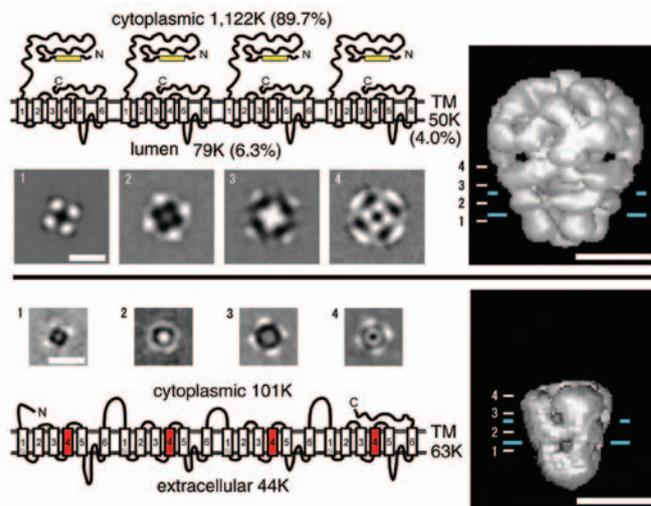


図1 上が IP3 受容体チャンネル (JMB 336, 155-164, 2004)、下が Na チャンネル (Nature 409, 1047-1051, 2001)

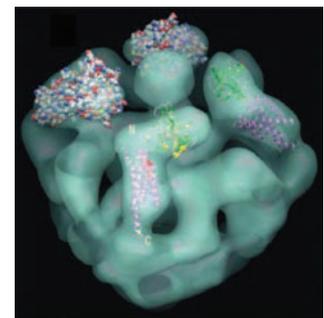


図2 X線による IP3 結合部位構造 (Bosanac et al. Nature, 420, 696-700, 2002) を今回の全体構造へあてはめたもの (同 ref 1 より)



さとう ちから  
佐藤主税  
ti-sato@aist.go.jp  
脳神経情報研究部門

## 関連情報

- 共同研究者: 小椋俊彦 (脳神経情報研究部門), 藤吉好則 (京大大学生物物理・生物情報解析研究センター), 御子柴克彦 (東大医科研・理研) およびそのグループの方々.
- C. Sato, K. Hamada, T. Ogura, A. Miyazawa, K. Iwasaki, Y. Hiroaki, K. Tani, A. Terauchi, Y. Fujiyoshi, K. Mikoshiba: J. Mol. Biol., Vol. 336, 155-164 (2004).
- C. Sato, Y. Ueno, K. Asai, K. Takahashi, M. Sato, A. Engel, Y. Fujiyoshi: Nature, Vol. 409, 1047-1051, (2001).