



令和2年11月13日

Kv11 型電位依存性カリウムチャンネルが神経細胞の膜電位のオシレーションに必須であることを解明

【本研究成果のポイント】

- Kv11 型電位依存性カリウムチャンネルが、サイン波状の周期的な膜電位オシレーション（※1）を発生させる働きがあることを見出しました。
- 脳の活動を反映する脳波などの発生機序の解明に貢献することが期待されます。

【概要】

人を含む生物の脳から電気活動を記録すると、 θ 波（4-8Hz）や α 波（8-12Hz）など特性の周波数を持つ周期的な電気活動が計測されます。これらは「脳波」と呼ばれており、覚醒や睡眠のみならず、ある種の疾患などの脳の状態を反映する指標として病院での検査などに広く用いられています。一方で、脳波の発生機序については多くが不明のまま残されています。

この度、広島大学 大学院医系科学研究科の橋本浩一教授と松岡利典大学院生らの研究グループは、神経細胞や心筋細胞に発現する Kv11 型の電位依存性カリウムチャンネルが、脳波の基盤と考えられている細胞の膜電位（※2）のオシレーションに関わることを見出しました。

研究の結果、Kv11 チャンネルは3つのサブタイプがありますが、それぞれ異なる周期のリズムを刻むことがわかりました。Kv11 チャンネルは脳の神経細胞のみならず心筋細胞などの体細胞にも発現しており、ある種の遺伝子疾患の原因遺伝子とも考えられています。本研究成果により、体の様々な部位でリズムの発生機序や病態の解明が進むことが期待されます。

本研究結果は、2020年11月5日 英国の生理学系雑誌「The Journal of Physiology (London)」に掲載されました。

<発表論文>

論文タイトル

Kv11 (ether-à-go-go-related gene) voltage-dependent K^+ channels promote resonance and oscillation of subthreshold membrane potentials

著者

松岡利典¹、山崎美和子²、阿部学³、松田由喜子⁴、森野豊之⁴、川上秀史⁴、崎村建司³、渡辺雅彦²、橋本浩一¹

1. 広島大学 大学院医系科学研究科 神経生理学

2. 北海道大学 医学研究院 解剖学分野

3. 新潟大学 モデル動物開発分野

4. 広島大学 原爆放射線医科学研究所 分子疫学

【背景】

θ 波 (4-8Hz) や α 波 (8-12Hz) などの脳波は非常に多くの神経細胞の電気活動のアンサンブルですが、個々の神経細胞レベルでも膜電位がサイン波状に振動しているものが存在しており、脳の周期的な電気活動の基盤の一つと考えられています。本研究では、はっきりしたサイン波状の膜電位オシレーションが見られる下オリーブ核 (inferior olive: IO) ニューロン (※3) をモデル実験系として用い、膜電位オシレーションにおける Kv11 チャンネルの関与について解析を行いました。

【研究成果の内容】

Kv11 チャンネルを HEK293 細胞に強制発現させ、膜電位オシレーションに与える影響を解析しました。通常の HEK293 細胞では周期的な膜電位振動はまったく観察されません (図 1A)。しかし Kv11 チャンネルのサブタイプの一つを発現させるだけで、HEK293 細胞に周期的な膜電位オシレーションが起こることがわかりました (図 1B-D)。この結果は、Kv11 チャンネルが膜電位の持続的なオシレーションの発現に必須な因子であることを示唆しています。

また Kv11 チャンネルには 3 種類のサブタイプ (Kv11.1、Kv11.2、Kv11.3) がありますが、サブタイプにより異なる周期で振動することがわかりました。具体的には、Kv11.1 の全長を発現させた HEK293 細胞の周波数は最も遅い (0.8Hz、図 1B)、Kv11.3 を発現させた細胞では最も早い (3Hz、図 1D) 振動を示しました。

最後に Kv11 チャンネルが神経細胞内でも働いていることを確認するため、IO ニューロンに発現する Kv11.3 のノックアウトマウスを解析し、確かにオシレーションの発現に関与することを見出しました。

【今後の展開】

Kv11 チャンネルの各々のサブタイプはそれぞれ異なった分布パターンを示しており、脳の領域特異的にオシレーションの周波数を調整している可能性が考えられます。また Kv11 チャンネルは脳以外にも心臓などにも発現が見られ、ある種の双極性障害や心臓疾患の原因遺伝子と考えられていますが、発症への機序については明らかになっていません。これらの器官にとって膜電位の振動は機能的に重要なファクターの一つであり、今後これらの病態の解明が進むことが期待されます。

【参考資料】

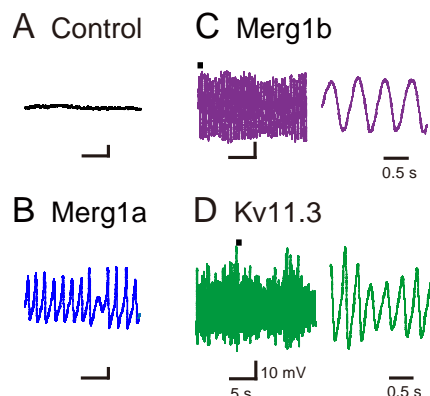


図 1 Kv11 チャンネルを発現した HEK293 細胞の膜電位オシレーション。C,D の右側の波形は、左側波形の黒線部分の拡大図。

【用語説明】

- ※1. 膜電位オシレーション：膜電位が、静止状態において 1～10Hz でサイン波状の周期的振動を示す現象。
- ※2. 膜電位：細胞膜をはさんで細胞内外にかかる電位差。神経細胞が活動していない静止状態では、細胞内が細胞外に比べてマイナス方向になるように帯電している。
- ※3. 下オリーブ核（inferior olive: IO）ニューロン：延髄にある下オリーブ核から小脳に投射する神経細胞。小脳の機能に重要な働きをするプルキンエ細胞に強力なシナプスを形成する。

【お問い合わせ先】

広島大学大学院医系研究科 神経生理学 橋本浩一

Tel : 082-257-5125

E-mail : hashik@hiroshima-u.ac.jp

発信枚数：A4版 3枚（本票含む）