イオンチャネルとChemical biology、 Bioinformatics

京都大学大学院　工学研究科　合成・生物化学専攻　森　泰生

今回 CBI 学会のご厚意により、イオンチャネルに関するシンポジウムをエーザイ澤田光平先生とオーガナイズさせていただいた。イオンチャネルは生命における電気現象の実体であり、最も「機能」が精細に同定されている生体高分子・タンパク質である。これは、電気生理学的測定法、特にパッチクランプ法等により、単一チャネルを介したイオン電流が測定されたことによる。一方、「構造」関しては、沼（故）、野田（現基礎生物学研究所教授）らによりニコチン性アセチルコリンの一次構造が明らかになって以来、莫大なイオンチャネル分子の多様性が明らかとなった。これもやはり沼、三品（現東京大学医学研究科教授）らにより人工的変異の導入した組み換えチャネル電流の解析により、「機能」重要な「構造」ドメインが示され、イオンチャネルの構造の謎が解き明かされてきた。繰り返すが、これらの非常に普遍性の高いオーソドックスなアプローチは、世界に先駆けてわが国の沼グループによって始められ、世界中に凄い勢いで広まったものである。その後、ゲノム計画により得られた塩基配列情報を基に、in silico search（Bioinformatics 的手法）によりイオンチャネルの多様性は深まりを見せ、加えて、地味ではあるが、システイン酸化剤等の Chemical biology 的手法により、イオンチャネルの穴である pore や、開閉を司る gate の微細な作動機構等が示された。ところで、chemical biology のイオンチャネル研究への寄与において、決して忘れてはいけないのは、初期のイオンチャネル cDNA クローニングにおいて、各チャネルに選択的に作用する薬剤の誘導体が用いられたことである（元来、これらの薬剤の多くが有効な臨床薬として用いられており、このこともイオンチャネルの生理的重要性を裏付けている）。そして、遂に藤吉（現京都大学理学研究科教授）らによるアクアポリン、マッキノンらによるカリウムチャネルに関して、タンパク質 3 次元構造が原子レベルで示された。このことは、イオンチャネル分野におけるChemical biologyと Bioinformaticsの意義をますます高めている。官能基レベルでイオンチャネルの機能を記述できる日が遂にやってきたのである。今回のシンポジウムにおいては、イオンチャネルの生理的意義を中心に論じた。もし、再び、CBI 学会にお許しを頂ければ、是非、これとイオンチャネルの構造生物学を併せたシンポジウムが開催できればと思っている。つまり、そこにいたってようやく、イオンチャネルをターゲットにした薬剤開発の普遍的アプローチを提案できる可能性が出てくるのである。