

**【目的】** GIRK チャンネルはカリウムイオンを通す膜蛋白質の一種であり、脳の神経細胞の興奮や、心拍とホルモンの調節において重要な役割を果たしている。GIRK チャンネルのサブユニット 2 (GIRK2) は、中枢神経系の細胞に広く分布し、この分子をコードする *KCNJ6* 遺伝子の異変は、遺伝性疾患 Keppen-Lubinsky 症候群の原因であることが報告されている。Keppen-Lubinsky 症候群の患者は、重度の発育遅滞、知的障害、反射亢進・緊張亢進を伴い、小頭症と脂肪組織の減少による顔面異常の徴候を示す。患者から、GIRK2 チャンネルのイオン選択性フィルター (SF) 領域に Thr152del や Gly154Ser、第二膜貫通領域に Leu171Arg の異変が見つかり、チャンネルのイオン選択性が異常であることがわかった。これまでの国内外の研究によって、Keppen-Lubinsky 症候群の原因が明らかになったが、GIRK2 の異変による異常なイオン選択性に繋がる SF の構造変化は未だに不明である。本研究の目的は、GIRK2 の種々異変による SF の構造変化を検証し、その異常のイオン選択性を正常化する新規制御機構による治療薬の探索である。我々は、GIRK2 変異体の異常なイオン選択性を是正することによって、過剰なイオン流入による細胞死をとめ、発育と代謝等の異常症状の進行を緩めることができると想定している。

**【方法】** 本研究では、ヒト GIRK2 変異体に対応するマウス GIRK2 Thr154del, Gly156Ser と Leu173Arg 等異常なイオン選択性を示す変異体を部位特異的変異導入法により作製し、アフリカツメガエル卵母細胞を発現系として用い、種々の 1 価陽イオンのカリウムイオンに対する選択性を二電極膜電位固定法により電気生理学的解析を行った。

**【結果】** 正常な GIRK2 はカリウムイオンに対する選択性が高いため、ほかのイオンは通り抜けにくい。それに対して、Gly156Ser 変異体はカリウムイオンに比してリチウムイオンとナトリウムイオンに対する選択性が高く、Thr154del と Leu173Arg 変異体はルビジウムイオンに対する選択性が高いことが明らかとなった。また、SF の構築するイオン透過路のブロッカーの投与により、Gly156Ser 変異体のイオン選択性が変わり、Thr154del と Leu173Arg 変異体のイオン選択性は変化しないことが観察された。これらの結果から、Gly156Ser の変異により、Thr154del や Leu173Arg 変異体とは異なる構造変化が起こり、通常の SF の構築するイオン透過路 (SF ルート) とは異なるイオン選択性を持つ、第二のイオン透過路 (ポアヘリックス PH ルート) が新たに形成された可能性が示唆された。本研究により、従来と全く異なる解釈である「新規イオン透過路の形成による異常のイオン選択性の発生」の新規制御機構の可能性が示唆された。この研究結果を基に、第二のイオン透過路の選択性阻害薬の同定によって、異常なイオン選択性を是正する Keppen-Lubinsky 症候群の新規治療薬の開発に繋がることを期待される。

GIRK2 チャンネルの異変による異常なイオン選択性の構造基盤の想定モデル

