

2025年8月25日

RyR1 の Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離は骨格筋の生理的な収縮に寄与しないことを証明 ～半世紀にわたる論争に終止符～

東京慈恵会医科大学の基盤研究施設・SI 医学応用研究センター 山澤徳志子 教授、分子生理学講座 谷端淳 講師、医学科4年生 三木 祥史と順天堂大学医学部薬理学講座の小林琢也 助教、國廣（呉林）なごみ 客員准教授、小西真人 客員教授、村山尚 前任准教授らの研究グループは、国立精神・神経医療研究センターとの共同研究により、1型リアノジン受容体(RyR1)の開口メカニズムの一つである Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離(CICR)^{*1}が、骨格筋の生理的な筋収縮には寄与しないことを明らかにしました。本研究では、CICR を選択的に抑制したモデルマウスを用いて、生理的な筋収縮が野生型マウスと同等であることを示しました。この成果は、骨格筋収縮における CICR の意義をめぐって半世紀にわたり続いてきた論争に終止符を打つものです。本研究成果は、米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America) 誌のオンライン版に2025年8月21日付で掲載されました。

本研究成果のポイント

- RyR1 の CICR を選択的に抑制したモデルマウスを作出し解析を実施
- CICR は生理的な筋収縮には寄与せず、悪性高熱症の病態に関与することを証明
- 高齢化社会において健康寿命を延ばす新たなアプローチとしても注目

背景

リアノジン受容体 (RyR)^{*2} は筋小胞体 (SR)^{*3} 膜上に存在する Ca^{2+} 遊離チャンネルであり、RyR1 は骨格筋、RyR2 は心筋において、それぞれ筋収縮に必要な Ca^{2+} を筋小胞体 (SR) から供給します。両者はいずれも、 Ca^{2+} によってチャンネルが開口する Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) 活性を有し、心筋では CICR によって筋収縮が引き起こされることが知られています。一方、骨格筋の生理的な筋収縮では、RyR1 は T 管膜のジヒドロピリジン受容体 (DHPR)^{*4} との相互作用を介して、脱分極誘発性 Ca^{2+} 遊離 (DICR)^{*5} により開口します (図上)。しかし、RyR1 は SR 膜上に2列に整列しているのに対し、Cav1.1 は市松模様状に配置されており、RyR1 の半分としか相互作用していません (図上)。この構造的特徴から、DICR で開口するのは RyR1 の半分のみで、残りの RyR1 は DICR で遊離された Ca^{2+} により CICR によって開口する可能性、すなわち「CICR が DICR の増幅機構として機能する」という仮説が提唱されてきました (図上)。しかしこの説には賛否両論があり、半世紀にわたる論争が続いていました。

本研究では、CICR に必要な Ca^{2+} 結合部位に変異を導入し、RyR1 の CICR を選択的に抑制したモデルマウスを作出することで、生理的筋収縮における CICR の役割を検証しました。

内容

RyR1 の Ca^{2+} 結合部位はチャンネルドメイン直上のセントラルドメインと C 末端ドメインの境界に存在し、2つのグルタミン酸残基およびカルボニル酸素で Ca^{2+} を配位します。これらのグルタミン酸を非極性アミノ酸に置換すると CICR 活性が失われることが知られており、本研究ではグルタミン酸 E3896 をアラニンに置換した変異モデルマウス (RyR1-E3896A、以下 EA マウス) を作出しました。EA マウスは DICR は正常ですが、 Ca^{2+} が結合できないために CICR は抑制されています (図中)。EA マウスは外見上の異常はなく、生殖能力も正常

でした。驚いたことに、骨格筋収縮時の Ca^{2+} トランジエント、単離筋の発生張力、さらには生体マウスの筋力は、野生型マウスと同等でした。以上の結果は、RyR1 による CICR が生理的筋収縮には寄与していないことを示しています。したがって、「CICR が DICR の増幅機構として機能する」という仮説は明確に否定されました。

CICR は筋疾患である悪性高熱症 (Malignant Hyperthermia, MH) への関与が示唆されています。MH は吸入麻酔薬により筋強直と高体温を引き起こす致死性の疾患で、その主な原因は RyR1 遺伝子の変異によるチャネル活性の異常亢進とされています。本研究グループは以前、MH モデルマウス (RyR1-R2509C、以下 RC マウス) を作出し、このマウスが MH 患者と同様に吸入麻酔により発作を起こして死亡することを報告しました (プレスリリース: <https://www.juntendo.ac.jp/news/00151.html>)。MH における CICR の関与を検証するため、RC マウスと EA マウスを交配して得た複合ヘテロ接合マウス (RC/EA マウス) の性質を調べました。その結果、RC/EA マウスでは吸入麻酔による体温上昇が抑制され、生存率が著しく向上しました。この結果は、MH の発症に CICR が深く関与していることを示しています。

以上より、RyR1 による CICR は生理的筋収縮にはほとんど寄与しない一方で、MH の発症には関与していることが明らかとなりました (図下)。

今後の展開

Ca^{2+} は多様な役割を担うセカンドメッセンジャーであり、骨格筋においては筋収縮のみならず、筋の維持、筋線維タイプの決定、筋疲労、熱産生など、さまざまな現象に関与することが指摘されています。EA マウスでは体重、筋重量、筋線維タイプに差異は認められなかったことから、CICR がこれらの現象に寄与する可能性は低いと考えられます。今後は筋疲労や熱産生に関する研究を進めることで、骨格筋における CICR の意義の全貌が明らかになると期待されます。また、 Ca^{2+} は筋萎縮やサルコペニアといった加齢関連病態にも関与することが知られています。CICR の活性化は筋疾患を増悪すると考えられるため、CICR の適切なコントロールは高齢化社会において健康寿命を延ばす新たなアプローチとしても注目されます。

用語解説

- *1 Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) : Ca^{2+} の結合により起こる開口モード。すべての RyR サブタイプが有する。
- *2 リアノジン受容体 (RyR) : 小胞体膜の Ca^{2+} 遊離チャネル。哺乳類には 3 種類のサブタイプ (RyR1-3) が存在する。RyR1 は骨格筋、RyR2 は心筋、RyR3 は非筋細胞に発現する。
- *3 筋小胞体 (SR) : 骨格筋および心筋細胞内にある小胞体。 Ca^{2+} の貯蔵庫としてはたらく。
- *4 ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) : T 管膜の電位依存性 Ca^{2+} チャネル。骨格筋では電位センサーとしてはたらく。
- *5 脱分極誘発性 Ca^{2+} 遊離 (DICR) : T 管膜の脱分極による DHPR と RyR1 の相互作用を介する開口モード。RyR サブタイプのうち RyR1 のみが有する。

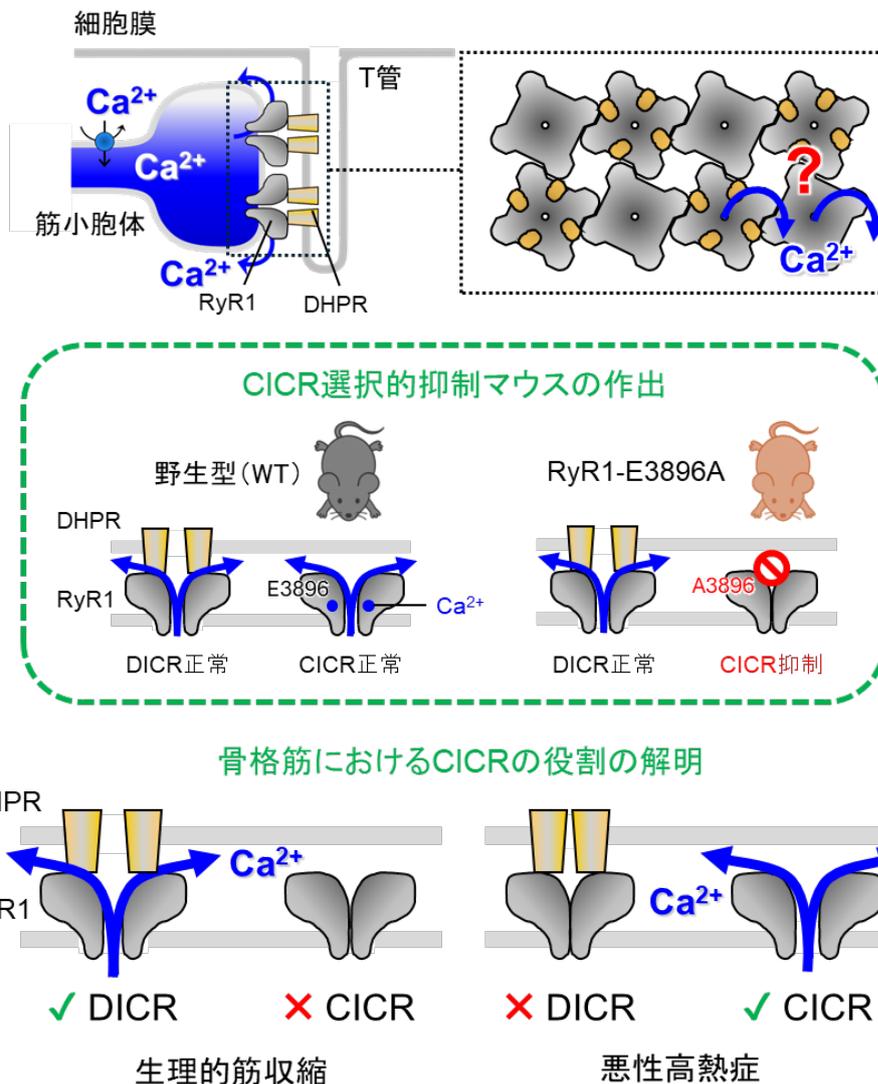


図. 本研究で明らかになった骨格筋における Ca^{2+} 遊離機構と Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) の役割.

(上) 骨格筋では筋小胞体 (SR) の Ca^{2+} 遊離チャネルである RyR1 が開口して筋収縮に必要な Ca^{2+} を遊離する。RyR1 は SR 膜上に 2 列に配列し、一つ置きに T 管膜のジヒドロピリジン受容体 (DHPR) と相互作用する。生理的な筋収縮では DHPR と相互作用した RyR1 が脱分極誘発性 Ca^{2+} 遊離 (DICR) で開口する。この際、DHPR と相互作用していない RyR1 が CICR によって開口して Ca^{2+} シグナルの増幅を起こす可能性が議論されていた (?マーク)。

(中) 本研究では RyR1 の Ca^{2+} 結合部位のグルタミン酸 (E3896) をアラニンに置換した変異マウス (RyR1-E3896A) を作出した。野生型マウスは DICR と CICR の両方のモードで開口するのに対して、RyR1-E3896A マウスは DICR は正常に起こるが、 Ca^{2+} が結合できないために CICR は抑制されている。

(下) 本研究の結果、生理的な筋収縮では CICR による Ca^{2+} シグナルの増幅は起こらないことが分かった。悪性高熱症では RyR1 の異常活性化による Ca^{2+} 遊離が病態形成に関与すると考えられてきたが、CICR の関与が明確となった。

原著論文

本研究は Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 誌のオンライン版に 2025 年 8 月 21 日付で公開されました。

タイトル: RyR1-mediated Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release plays a negligible role in excitation-contraction coupling of normal skeletal muscle.

タイトル(日本語訳): RyR1 の Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離は正常な骨格筋の興奮収縮連関においてごく僅かな役割しか果たしていない。

著者: Takuya Kobayashi 1), Toshiko Yamazawa 2), 3)*, Nagomi Kurebayashi 1), Masato Konishi 1), Jun Tanihata 4), Masami Sugihara 5), Yoshifumi Miki 2), Satoru Noguchi 6), Yukiko U. Inoue 7),

Takayoshi Inoue 7), Takashi Sakurai 1), Takashi Murayama 1)*, *Corresponding author

著者 (日本語表記): 小林 琢也 1)、山澤 徳志子 2)、3)、呉林 なごみ 1)、小西 真人 1)、谷端 淳 4)、杉原 匡美 5)、三木 祥史 2)、野口 悟 6)、井上 (上野) 由紀子 7)、井上 高良 7)、櫻井 隆 1)、村山 尚 1)* *共同責任著者

著者所属: 1) 順天堂大学医学部薬理学講座、2) 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター基盤研究施設、3)、東京慈恵会医科大学安定同位体医学応用研究センター、4) 東京慈恵会医科大学分子生理学、5) 順天堂大学大学院医学研究科臨床検査医学、6) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所、7) 国立精神・神経医療研究センター病態生化学研究部

DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2500449122>

本研究は JSPS 科研費 JP20K11368, JP23K10692, JP22H05055, JP23K18453, JP23K24778, JP25K03053, JP19K07105, JP22K06652, JP23K08684, JP23K24067, JP25K02443 をはじめとした多くの支援を受け、多施設共同研究として実施されました。

本研究にご協力いただいた皆様に深謝いたします。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

順天堂大学医学部薬理学講座

先任准教授 村山 尚 (むらやま たかし)

TEL: 03-5802-1035 E-mail: takashim@juntendo.ac.jp URL: <http://pharmacology.sakura.ne.jp/>

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター・基盤研究施設

教授 山澤 徳志子 (やまざわ としこ)

TEL: 03-5400-1200 (内線 2431) E-mail: toshiko1998@jikei.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課 (担当: 濱田)

TEL: 03-5802-1006 E-mail: pr@juntendo.ac.jp 大学 HP: <https://www.juntendo.ac.jp>

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課

TEL: 03-5400-1280 E-mail: koho@jikei.ac.jp