

大山論文と カリウムチャンネル

第3回内部被曝勉強会資料

7月11日

大山論文：メカニズム-1

- 一般論として、非放射性であろうが、放射性であろうが、セシウムという元素(Cs)が、生体内で、カリウムチャネル、という生命体分子にくっつき、影響を及ぼすのは、我々基礎医学者にとってみれば、常識中の常識で、日常的に、医学実験で頻繁に使う手法です。私自身も、原発事故前から、よく細胞に、セシウムを振り掛けていました。
- ただし、私などが日常的に使用していたのは、「非放射性的」セシウムで、放射能をもっていないセシウムです(これをコールドのセシウムと言います)。一方、放射性のセシウム(Cs/134/137)のことを、ホットのセシウム、などと呼びます。

メカニズム-2

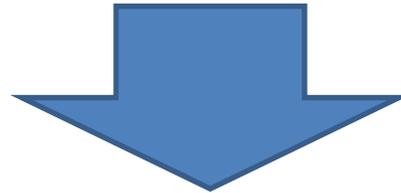
- 従って、原発事故後の放射能汚染でセシウムのごとがニュースになった瞬間に、おそらく、多くの医学者が、カリウムチャンネルのごとに思いが至った事と思います。
- 「放射能」と聞けば、多くの学者は、すぐにDNAの障害、と考えを馳せ、それはとても大事な考え方なのですが、生化学的には、放射線でDNA以外の生体分子が radiolysis (放射線による分子切断) を起こすのは、よく知られた実験事実なので、ここでは、タンパクである、カリウムチャンネルにかんして、議論して見ましょう。

メカニズム-3

- カリウムチャンネルが、何らかの形で影響をうけたら、どのような影響がでるのか？と、放射性セシウムと聞いた瞬間に、懸念するのは、自然な成り行きで、多くの学者が、カリウムチャンネルの異常で起こる人間の病気、というものに思いを馳せたに違いありません。
- 面白いことに、各種のカリウムチャンネルの遺伝子変異や異常で、「QT延長症候群」という、ある大事な心電図異常がおこることが分かっており、逆に、QT延長症候群の多くは、カリウムチャンネルの異常で起こります。

基礎医学者の常識

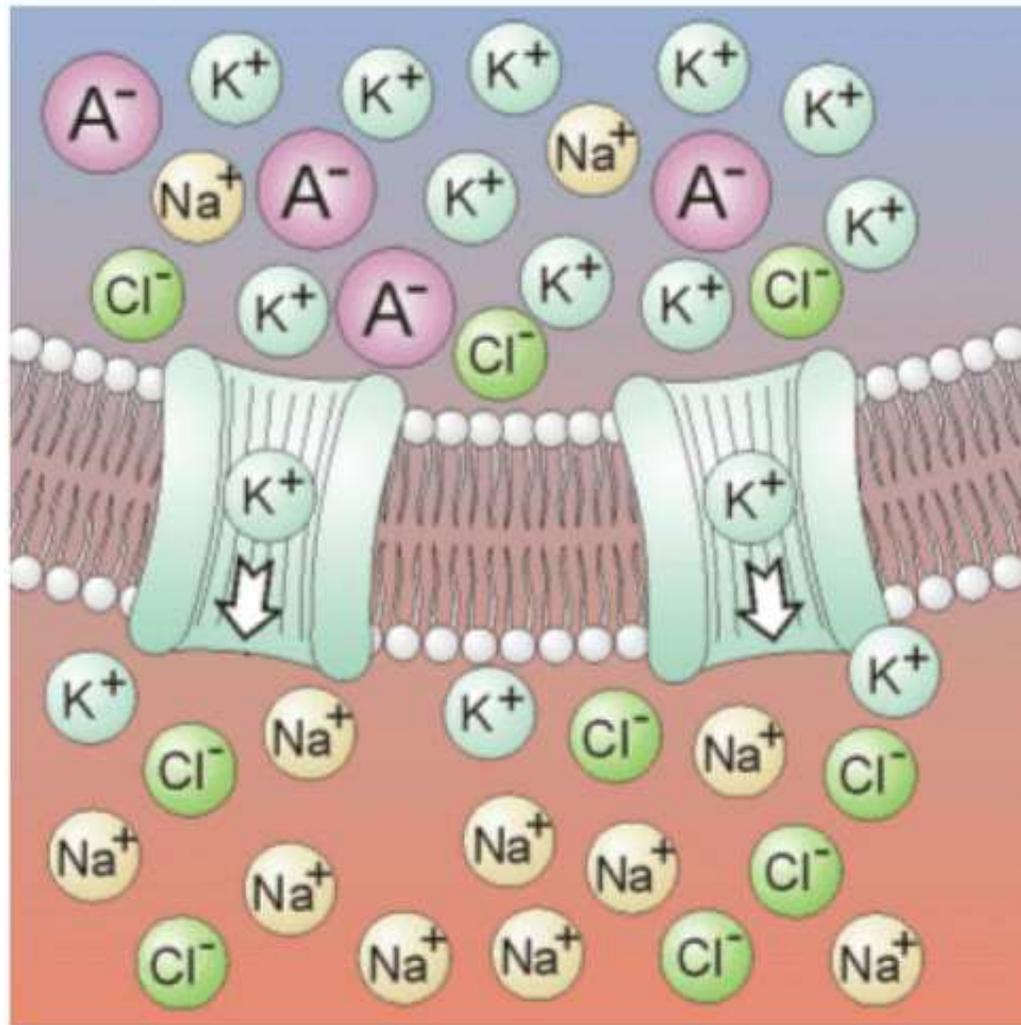
- セシウムは生体内で、カリウムチャンネルにつき、影響を及ぼす。
- カリウムチャンネルの遺伝子変異や異常で、「QT延長症候群」という大事な心電図異常が起こる。
- QT延長症候群の多くは、カリウムチャンネルの異常で起こる。



- 普通のセシウムでは、カリウムチャンネルを閉じるだけだが、放射性セシウムは、オープンの状態にして壊す。
- 心臓は、直列処理をしているので臓器で、並列処理をしている他の臓器とは影響の出方が異なる。

Na・K チャンネル

細胞内: 高 K^+ イオン、低 Na^+ イオン



膜内

K^+

Na^+



K^+

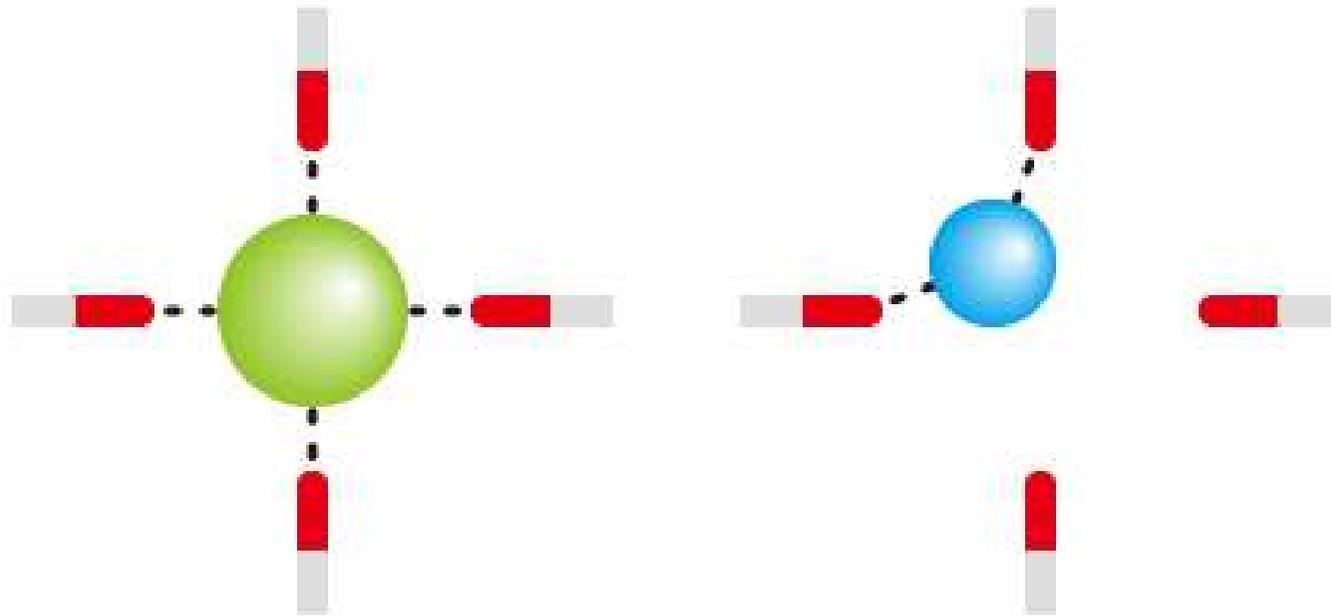
Na^+

膜外

細胞外: 低 K^+ イオン、高 Na^+ イオン

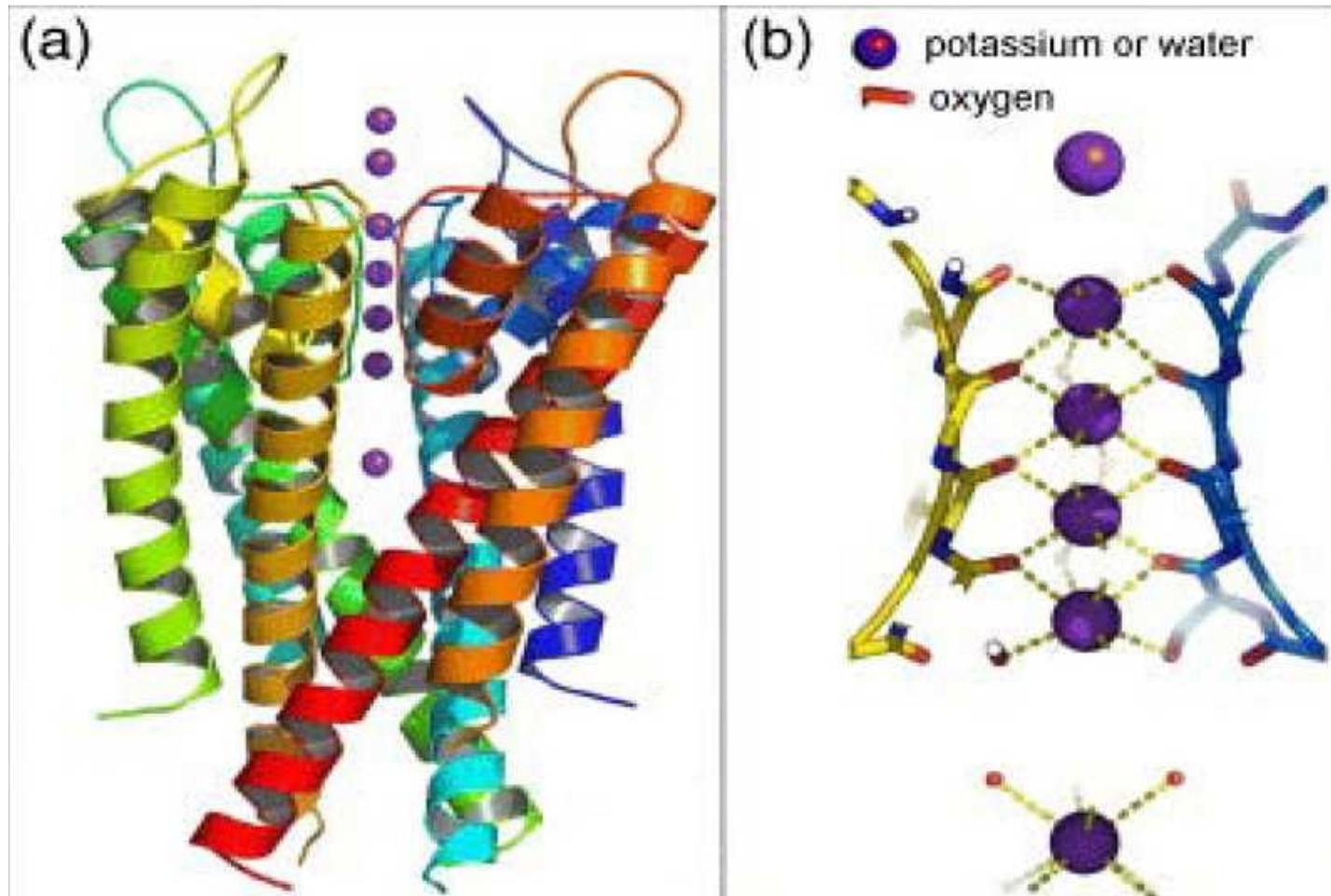
カリウムとナトリウム

- 大きなカリウムが通過し、小さなナトリウムが通過出来ない理由



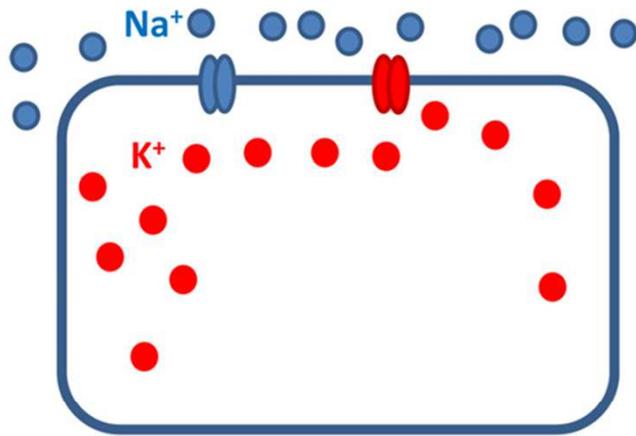
カリウムイオンの場合 ナトリウムイオンの場合

カリウムチャンネルの通過

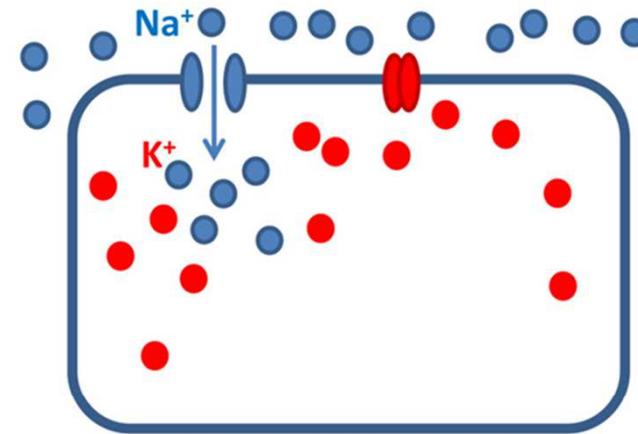


カリウムは当初、水分子に囲まれて存在しているが、チャンネルの中に入ると裸になり、水分子と同じ構造のフィルターを通過し、細胞内に入ると又、水分子に囲まれる。

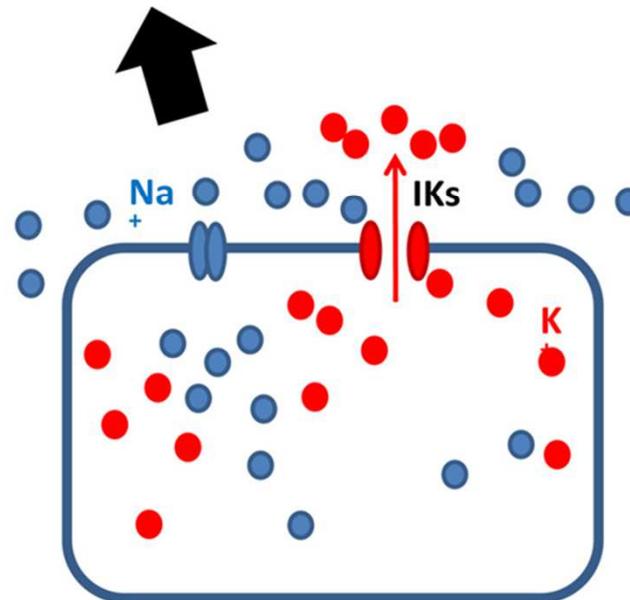
細胞の刺激とチャンネル



静止状態(細胞は「分極」している)
膜電位は マイナス90mV以下
NaチャンネルもKチャンネルもclosed
Phase 4

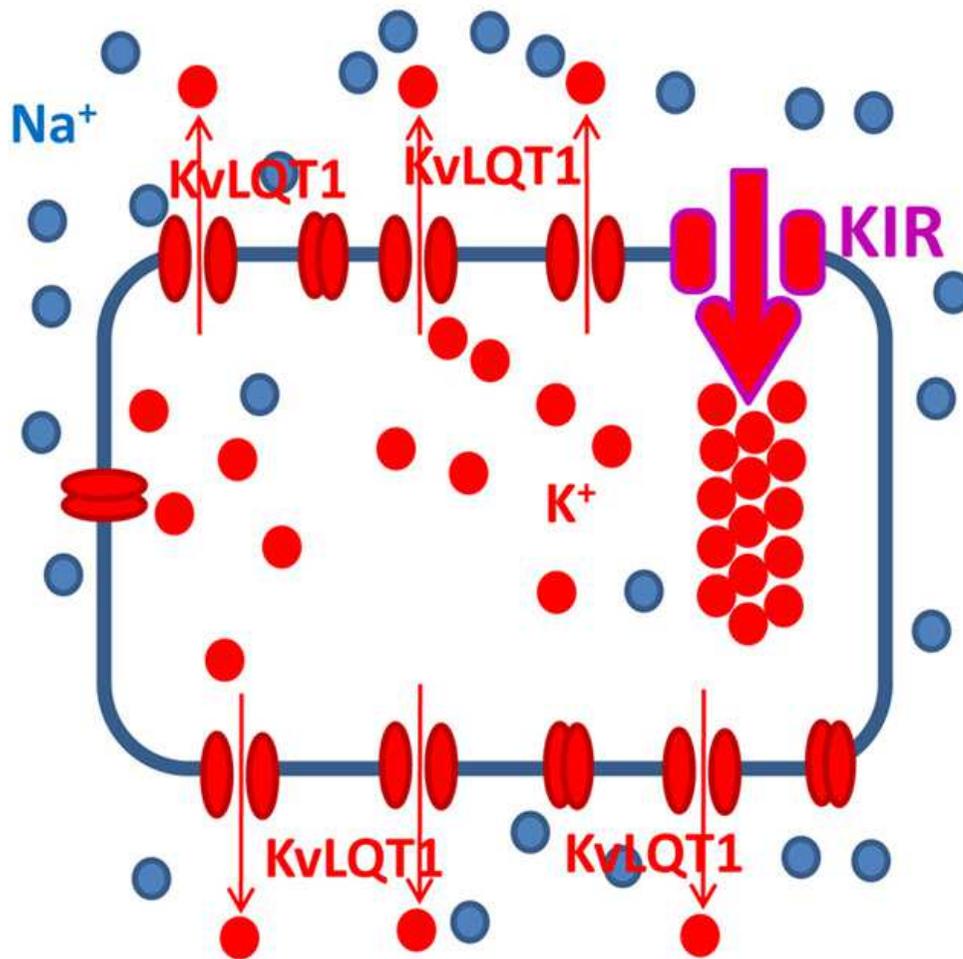


興奮状態(細胞は「脱分極」している)
膜電位は プラス40mV以上
Naチャンネルはopen、Kチャンネルはclosed
Phase 0



脱興奮(細胞は「再分極」しようとしている)
膜電位は プラスからマイナスに向かう
Naチャンネルはclosed、Kチャンネルはopen
Phase 2-3
このときの外向きK電流が再分極の時間を決める。IKs, IKr

細胞のカリウムチャンネル



再分極時には、**KvLQT1**が頑張って外向きに**Kイオン**を出そうとしているわけだから、反対向きの**KIR**は邪魔をしないように、本来なら絶対に閉じていないといけない。

ところが、もしも放射性セシウムが**KIR**を1個でもオープンに壊してしまったら、**KIR**が全力で邪魔をし始める。そもそも、**KvLQT1**なんて、もともとはチンタラチンタラと、のんびり仕事をしている集団なので、全力で邪魔をしようとする**KIR**の影響を、結構受けてしまう。

その結果、外向きにKイオンを出そうとする外向きK電流I_{Ks}は、低下する。再分極にも時間が掛かる。

世の中の医学者の支配的な考え

- 「ごく微量の分子が壊れても、5万とある他の分子が機能をカバーしてくれて細胞の機能に影響など出るわけが無い」
- 「心臓にkg当り10の11乗個もある細胞のうち、ごくわずかが機能異常になったからと言って、心臓の機能に異常が出るはずが無い」
- この2つの、固定観念のために、Bandazhevskyのデータを信じられない、と、検討する前から、可能性を排除してしまっているのが実情。

少量のセシウムがカリウムチャンネル に影響する訳

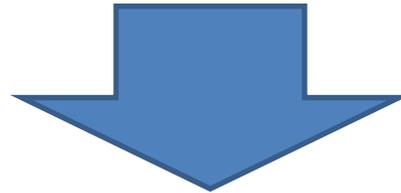
- セシウムは特異的にKirチャンネルに着く。
- 1個のKirチャンネルは、KvLQT1の開確率を0,002以下なら、総電流を10%以上低下させ、QT延長時間は10%延長する。



- 外向きK電流(IKs)に拮抗する、内向きKチャンネルKirを、もしも放射性セシウムが、ある一つの細胞で、Kir1個だけ、オープン状態で壊すことができれば、IKsは相対的に低下するので、QTは延長する

基礎医学者の常識

- セシウムは生体内で、カリウムチャンネルにつき、影響を及ぼす。
- カリウムチャンネルの遺伝子変異や異常で、「QT延長症候群」という大事な心電図異常が起こる。
- QT延長症候群の多くは、カリウムチャンネルの異常で起こる。



- 普通のセシウムでは、カリウムチャンネルを閉じるだけだが、放射性セシウムは、オープンの状態にして壊す。
- 心臓は、直列処理をしているので臓器で、並列処理をしている他の臓器とは影響の出方が異なる。

繰りかえしの結論

- KvLQT1の開確率が $p < 0.002$ ということは、KvLQT1チャネルと言うのは、自分たちが働かなければならない時（心室心筋細胞の再分極フェーズ2）においても、チンタラチンタラ、のんびりと働いてしまうチャネルである。
- $p < 0.002$ という「チンタラ度合い」は、たとえばKvLQT1が5万個あったとて、たった1個の、逆向きのカリウムチャネルKirが全力で邪魔しに掛かったら、影響を受けてしまうほどの、そんなチンタラ度合いである、ということ。
- つまり、たった1個の放射性セシウム崩壊とて、再分極遅延と言う形で、心筋細胞機能に影響を及ぼしうる。（ただし、ノロマな細胞にしてしまっているだけで、もちろん、細胞死を引き起こすほどではない＝ここ重要）。

Gタンパク質共役型内向き整流性カリウムチャンネル

- 内向き整流性カリウム Inwardly rectifying K^+ channel: Kir 細胞の内側方向にカリウムイオンを通過させやすく、細胞外方向には比較的通しにくい特性を持つ2回膜貫通型の K^+ チャンネル。
- Sir Bernard Katz (1911/5/26～2003/4/20, ユダヤ系イギリスの生物物理学者、[1970年ノーベル生理学・医学賞受賞](#))が命名した。細胞内のカリウムイオン濃度が細胞外のカリウムイオン濃度よりもずっと高いことから予想されるのとは逆という意味で、[電位依存性 \$K^+\$ チャンネル](#)と対比させる意味で名づけられた。
- 1949年にKatzがカエル骨格筋において記載し、1970年代に電氣的性質が調べられ、1993年に初めてクローン化されて、現在高等動物では少なくとも13種類がクローニングされている。
- 細胞内を(+)に保つことから、活動電位の維持作用を持つと考えられている。
- Kirは2つの細胞膜貫通領域と1つのイオン選択性フィルターを持っている。
- サブユニットがホモあるいはヘテロ4量体を形成し、機能的なKirチャンネルを構成する。
- Kirチャンネルは、現時点で16種類の分子が知られていて、それらは4つのサブファミリーに大別されている。

ATP感受性カリウムチャンネル KATP

- ATP感受性Kチャンネル:P2X受容体がイオンチャンネル型受容体である。
 - 内向き整流性K⁺チャンネル(Kir6.2)とスルフォニルウレア(SUR)受容体から構成され、細胞の代謝と電気的活性を関連させている。
 - ABCタンパクファミリーに属するスルフォニルウレア受容体(SUR)と共役し、膜2回貫通型のKir6.xからなる、異種八量体(hetero-octamer)構造をとっている。
 - 種々のK⁺チャンネル開口薬、阻害薬、あるいは細胞内のヌクレオチドによって、その活性が制御される。これらは全てSURサブユニットに作用点をもっており、SURのサブタイプにより反応が異なる。
 - 膜2回貫通型で、3分子が会合して、非選択性陽イオンチャンネルを形成する。
 - 細胞内代謝活動に対応し、細胞の興奮性を制御する。
-
- 細胞内ATPが豊富にあると閉鎖していて、虚血、低血糖、低酸素の状態で、細胞内ATPが欠乏すると開く。
 - ATP濃度が増加し、Kirチャンネルが閉じると脱分極が生じ、これが電位依存性Caチャンネルを開き、Ca²⁺が流入する。
 - アデノシンは、ATP感受性K⁺チャンネルを開かせる。
 - 多くのイミダゾール誘導体はKirに結合してKATPを抑制する。(エトミデートとミダゾラムはイミダゾール基を有する。)
 - 阻害薬:グリベンクラミド