

話題

チャネル病とトランスポーター病

日本医科大学生理学第2教室 新井 桂子 芝崎 保

1.はじめに

細胞の中と外では細胞膜を隔て、電解質組成や電位に大きな差がある。細胞膜は単なる隔壁ではなく、その膜上に存在する膜輸送蛋白が、イオンや栄養物質などを輸送することにより細胞の極性、物質の吸収や分泌、興奮性の発生、情報伝達活動などの細胞機能を保持している。1990年代以降、膜輸送蛋白をコードする遺伝子が次々とクローニングされ、続いて膜輸送蛋白の異常が遺伝子レベルで明らかとなり、これらの遺伝子異常による疾患が膜輸送蛋白異常症（チャネル病、トランスポーターへ病）として確立されるに至った。本稿では、この比較的新しい疾患概念であるチャネル病、トランスポーター病について概説する。

2.チャネルとトランスポーター

リン脂質二重層よりなる細胞膜は疎水性物質を比較的自由に透過させるが、水溶性物質に対してはバリアとなる。したがって、水溶性物質に対しては膜貫通性蛋白がその通路となる。膜輸送蛋白はチャネルとトランスポーターに分類され、チャネルにはイオンチャネルと水チャネルが、トランスポーターにはキャリアやポンプが属している。チャネルとトランスポーターの詳しい3次元構造はいまだ十分明らかではないが、それらの輸送様式には大きな差がある。チャネルは膜貫通性蛋白がつくる細胞膜の親水性のポアであり、これを通じてイオンや水をすばやく輸送する。このポアは膜を貫通しているので基質は膜の両側からアクセスできる。これに対し、トランスポーターでは膜貫通性蛋白がつくる通路は膜のどちらか一方で必ず閉じており、基質は膜の一方からしかアクセスできない。このためトランスポーターが基質を輸送するためには、その形態を変え、1回毎に開口の向きを細胞内外に変えなければならない。

また、チャネルの一部にはその機能にATP水解反応によるエネルギーが不可欠である”トランスポーター（ポンプ型イオンチャネル）”も存在し、トランスポーターとチャネルは構造上、ある程度の連続性があると考えられている。さらに実際に細胞膜で物質が輸送される場合には多くのチャネルやトランスポーターの相互作用が必要となる。

3.チャネル病とトランスポーター病

チャネルとトランスポーターはそれぞれが物質の輸送や情報を担うとともに、他のチャネルやトランスポーターの機能や発現を制御することによって細胞の発生・分化、生存や機能発揮に大きく関与する。したがって、それらの遺伝子異常は種々の症状を伴う遺伝性疾患をもたらす。以下に、遺伝子異常が明らかとなったチャネルとトランスポーターの異常による疾患を輸送体別に列挙する。

1) **Na⁺チャネル**：四肢の脱力発作を起こす高K性周期性四肢麻痺で、骨格筋の収縮に関与する電位依存性Na⁺

チャネル(SCN 4 A)の点変異が1991年に見いだされた。常染色体優性遺伝を示すQT延長症候群3型では心筋の電位依存性Na⁺チャネル(SCN 5 A)の欠失変異が1995年に報告された。また、腎の集合管でアルドステロンの作用によりNa⁺再吸収をつかさどる上皮性Na⁺チャネル(ENaC)はその遺伝子異常により、チャネルの機能亢進と低下の両者をきたす。遺伝性の高血圧症を示すLiddle症候群ではENaCの遺伝子異常によりチャネルの機能が亢進し、ナトリウム貯留による高血圧症が発症する。また、アルドステロン不応症である偽性低アルドステロン症ではENaCの異常によるチャネルの機能低下が疾患の原因となることが示された。

2) **K⁺チャネル**：QT延長症候群1型および2型で、心筋のK⁺チャネル(KVLQT1, HERG)の点変異や欠失変異が報告されている。

3) **Cl⁻チャネル**：全身の外分泌腺の障害をきたす囊胞性線維(cystic fibrosis; CF)ではCl⁻チャネルの一種であるfibrosis transmembrane conductance regulator(CFTR)の点変異が1989年に明らかになって以来、今日までに400種類余りの点変異が報告された。また、先天性筋強直症では骨格筋のCl⁻チャネル(CIC-1)の遺伝子異常が明らかくなっている。

4) **Ca²⁺チャネル**：全身麻酔時に発症する悪性高熱症は骨格筋の細胞膜上のCa²⁺チャネル(CACL 2 A)や骨格筋の筋小胞体膜上に存在するCa²⁺放出チャネルであるリアノジン受容体型Ca²⁺遊離チャネル(RYR 1)の点変異で起こることが報告されている。また、低K性周期性四肢麻痺では骨格筋の細胞膜上のCa²⁺チャネル(CACL 1 A 3)の遺伝子異常が報告されている。

5) **水チャネル**：パゾプレッシンの不応症で多尿をきたす腎性尿崩症では、常染色体劣性の腎性尿崩症II型で水チャネル(AQP 2)の点変異が1994年に報告された。

6) **トランスポーター**：小腸上皮のNa⁺グルコースシンポーター(SGL 1)の点変異がグルコース・ガラクトース吸収不良症候群の原因となることが示された。全身に銅が蓄積するWilson病では脳や肝にあるP型銅トランスポーターATPase遺伝子の点変異が見いだされた。低K血症や代謝性アルカローシスを示すBartter症候群やGitelman症候群では、それぞれ腎尿細管のNa⁺-Cl⁻シンポーター(NCCT)やNa⁺-K⁺-2Cl⁻シンポーター(NKCC 2)の遺伝子異常が明らかとなった。Bartter症候群ではATP感受性K⁺チャネル(ROMK)遺伝子の異常も報告されている。

4.おわりに

チャネルやトランスポーターの遺伝子異常が種々の疾患の原因となることが明らかにされてきたが、今後、膜輸送蛋白の構造や機能調節の解明に伴ってさらに詳細な原因分類がなされ、疾患概念が変遷していくことが予想される。また、受容体異常症や一部の自己免疫疾患も広義の膜輸送蛋白異常症に含まれると考えらる。現在、臨床医学の分野ではおもに臓器別の疾患分類が用いられているが、今後はそれに加え、遺伝子病の立場からみた病因別の疾患分類も体系化されていくであろう。