第45回 細胞生理学セミナー
GTRセミナー

日時：2026. 12. 15 (火)　13：00 - 14：30

オンライン開催

小川 治夫　教授

京都大学大学院薬学研究科　構造生物薬学分野

“筋収縮・弛緩の分子メカニズムから創薬への道”

私たちの筋肉の収縮と弛緩は、細胞内の筋小胞体からのCa2+の放出と取り込みによって精密に制御されています。このとき、Ca2+の放出を担うのがリアノジン受容体（RyR）、取り込みを担うのが筋小胞体Ca2+ポンプ（SERCA）です。これらの分子の異常は重篤な疾患を引き起こすため、その作動メカニズムを分子レベルで理解することが極めて重要です。

私はこれまで、まずSERCAの研究からスタートし、より多くの重篤な疾患に関わるRyRへと研究対象を広げてきました。特に心筋型の2型RyR（RyR2）は、Ca2+が結合することでチャネルが開く「Ca2+誘発性Ca2+放出（CICR）」という機構で働きます。私たちはまず、RyR2にCa2+が結合してからチャネルが開口するまでの一連のメカニズムを明らかにしました。

次の焦点は、致死性不整脈であるカテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）の治療薬開発です。CPVTの原因となるRyR2変異体には、「Ca2+感受性が高く、低濃度のCa2+でも開口してしまう性質」と「野生型に比べて開口確率が異常に上昇している性質」という2つの大きな問題があります。したがって理想的な治療薬には、低Ca2+濃度下ではチャネルの開口を完全に遮断しつつ、心筋が収縮すべき高Ca2+濃度下では開口を阻害しないという性質が求められます。さらに、他のアイソフォーム（RyR1やRyR3）には作用せず、RyR2のみに働く高い選択性も不可欠です。近年見出された化合物「Ryanozole」は、まさにこれらの厳しい条件をすべて満たす最有力候補ですが、その作用メカニズムは謎に包まれていました。

最近、私たちはRyanozoleとRyR2の複合体構造を解明し、この化合物がどこに結合してその驚くべき薬効を発揮するのか、そしていかにしてRyR2への高い選択性を生み出しているのかを明らかにしました。本セミナーでは、SERCAから始まった長年の構造研究の歩みを振り返りつつ、最新の複合体構造から見えてきたRyanozoleの巧みな作用機序と、構造基盤に基づく創薬への展望についてお話しします。

大学院創薬科学研究科 先端薬科学特論：単位認定講義

PDFファイルの方は
ここをクリックして
登録して下さい

連絡先
名古屋大学細胞生理学研究センター　大嶋　篤典
oshima.atsunori.b9@f.mail.nagoya-u.ac.jp
052-747-6837

CeSPI www.cespi.nagoya-u.ac.jp

GTR Nagoya University