



# NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2023  
MAR  
特別号

## 上皮細胞での $K^+$ リサイクルに関わるイオンチャネル複合体が 生理条件下で常に開状態になる仕組みを解明

生理学講座統合生理学部門の中條浩一教授および糟谷豪助教は、電位依存性  $K^+$ チャネルの KCNQ1 が一回膜貫通型の膜タンパク質の KCNE3 と結合することで、生理条件下で常に  $K^+$ を通す開状態に固定される仕組みを明らかにしました。この研究成果は、eLife 誌に掲載されました。

論文名：Optimized tight binding between the S1 segment and KCNE3 is required for the constitutively open nature of the KCNQ1-KCNE3 channel complex

著者名：Go Kasuya, Koichi Nakajo

掲載誌：eLife 2022;11:e8168

DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.81683>

### Q1. KCNQ1-KCNE3 複合体はどのような機能をもっていますか？

KCNQ1-KCNE3 複合体は小腸や肺の上皮細胞の基底側で発現する  $K^+$ チャネルです (図 A)。上皮細胞の生理機能のうち、特に重要なもののなかに基底側から頂端側へと向かう  $Cl^-$ 分泌があります。 $Cl^-$ 分泌は体液の恒常性維持に大切で、その破綻は  $Cl^-$ 分泌障害を起こし、分泌性の下痢や肺水腫、嚢胞性線維症を引き起こすことが知られています。 $Cl^-$ 分泌には KCNQ1-KCNE3 複合体に加え、 $Cl^-$ チャネル (CFTR)、トランスポーター ( $Na^+/K^+/Cl^-$ 共輸送体)、ポンプ ( $Na^+/K^+$ ポンプ) などの多数の膜輸送体が関与しており、KCNQ1-KCNE3 複合体はこれらの膜輸送体が細胞内に取り込んだ  $K^+$ を、細胞外に汲み出す“ $K^+$ リサイクル”を担っています。

### Q2. KCNQ1-KCNE3 複合体はどのような分子ですか？

KCNQ1-KCNE3 複合体は電位依存性  $K^+$ チャネルの KCNQ1 と一回膜貫通型の膜タンパク質の KCNE3 の 2 種類の膜タンパク質で構成される  $K^+$ チャネルです。このうち、KCNQ1 はもともと QT 延長症候群の原因遺伝子として同定されました。心臓では KCNE1 と呼ばれる別の一回膜貫通型の膜タンパク質と結合しており、膜電位の変化に応答してイオン透過孔を開閉することで心臓の活動電位を制御することが良く知られています。一方、KCNQ1 は上皮細胞では KCNE3 と結合することで常に  $K^+$ を通す開状態のイオンチャネル複合体を形成します。この生理条件下で KCNQ1 チャネルを常に開状態に保つという性質が、上皮細胞において“ $K^+$ リサイクル”を担うために重要です。

### Q3. 今回の研究成果を簡単に教えてください。

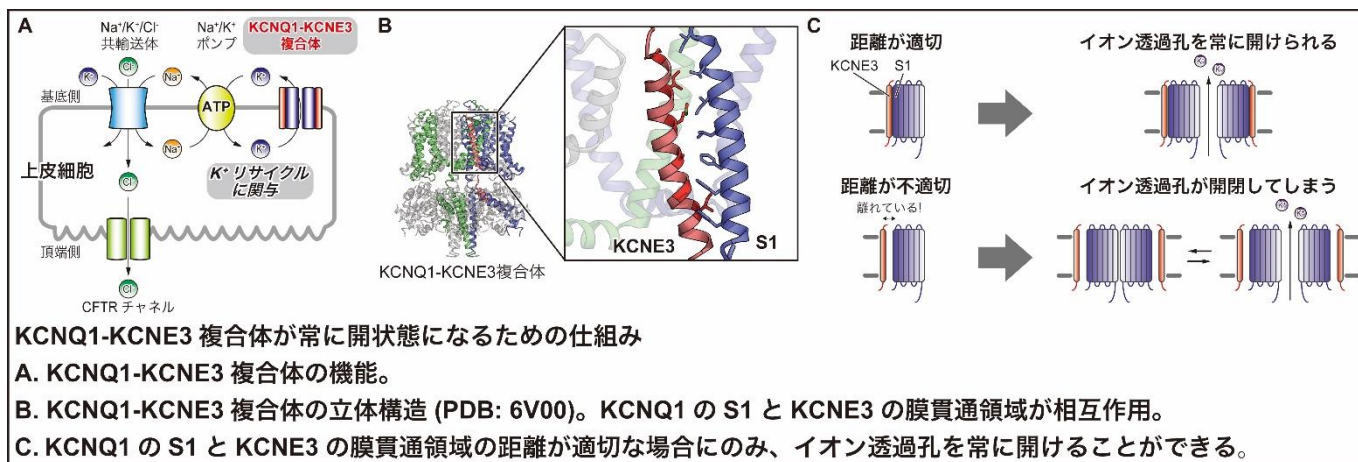
これまで、通常は膜電位に依存して開閉する KCNQ1 が、KCNE3 と複合体を形成することで常に開状態となる仕組みについては不明でした。2020 年に発表された KCNQ1-KCNE3 複合体の

立体構造情報から、KCNQ1 の S1 ヘリックスと呼ばれる膜貫通領域と、KCNE3 の膜貫通領域が結合することが示されていました (図 B)。そこで、この結合に関わるアミノ酸を様々な大きさのアミノ酸に置換した多数の変異体を作成し、電気生理学的測定を行うことで KCNQ1-KCNE3 複合体が常に開状態となる性質との関連を調べました。その結果、KCNQ1 の S1 ヘリックスと KCNE3 の膜貫通領域間の相互作用距離は最適化されており、それが少しでも崩れると KCNQ1 を開状態に保つ性質が失われてしまうことを明らかにしました (図 C)。

#### Q4. 今後、どのような展開が期待されますか？

今回、私達は一回膜貫通型の機能調節タンパク質の KCNE3 が電位依存性 K<sup>+</sup>チャネルの KCNQ1 の電位依存性を変化させ、開状態に保つ仕組みを明らかにしました。実は、KCNE3 のように KCNQ1 に結合しその性質を変化させる機能調節タンパク質は、KCNE ファミリーという名前で他にも複数知られています。このうち、特に生理的に重要なものに前述の KCNE1 があり、KCNQ1 との複合体 (KCNQ1-KCNE1 複合体) は心室筋の弛緩を担っています。KCNQ1-KCNE1 複合体は生理条件下では開きにくくなる性質を持ち、常に開状態になる KCNQ1-KCNE3 複合体とは正反対の性質のように思われます。

そのため、今後は KCNQ1 と KCNE1 の相互作用に注目し、“なぜ同じ KCNE ファミリータンパク質の中に KCNQ1 のイオン透過孔を開きにくくするものと開きやすくするものが存在しているのか” といったことを明らかにし、KCNQ1 が関わる疾患のメカニズム解明に繋げていきたいと考えています。



【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
 自治医科大学地域医療オープン・ラボ