

研究室リレー紹介 統合生理学

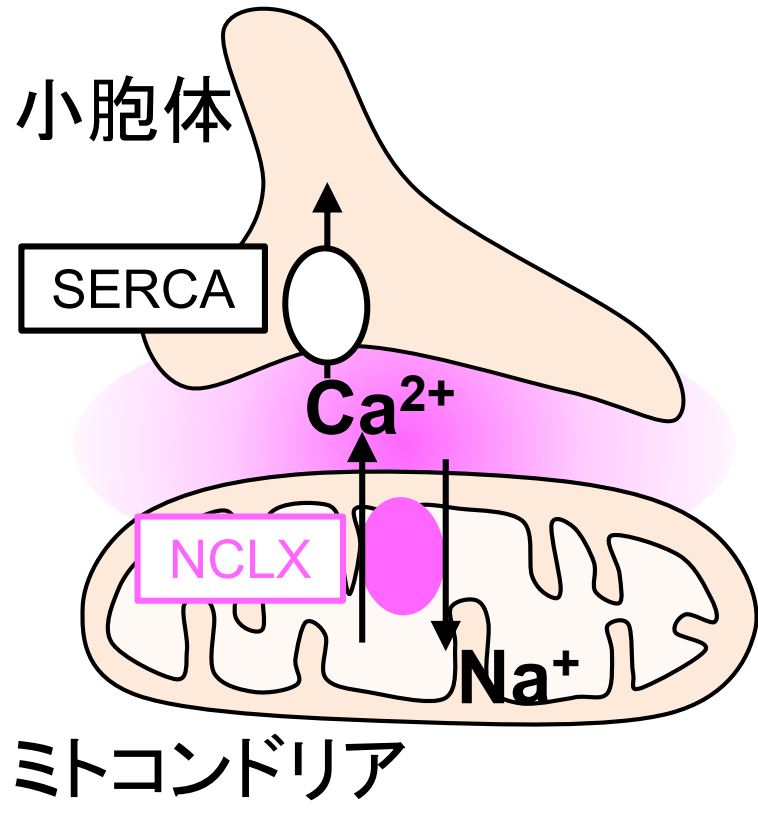


清水啓史 竹田有加里 竹内 綾子
水野 敬子 Mohammed M Islam 松岡達

私たちの研究室では、主にミトコンドリア、特にミトコンドリアCa²⁺輸送体NCLXが、種々の細胞で果たす役割について研究をしています。分子・細胞・臓器・生体レベルの生理学実験を行うとともに、細胞を構成するひとつひとつの要素について数理モデルを構築し数理モデル解析を行い、実験と数理解析を統合した「システム生理学 (Physiome)」を行っています。心筋細胞の代謝-興奮-収縮連関やシグナル伝達、心臓ペースメーカー細胞の自動能、リンパ球細胞の免疫応答についてこれまで研究をしてきました。

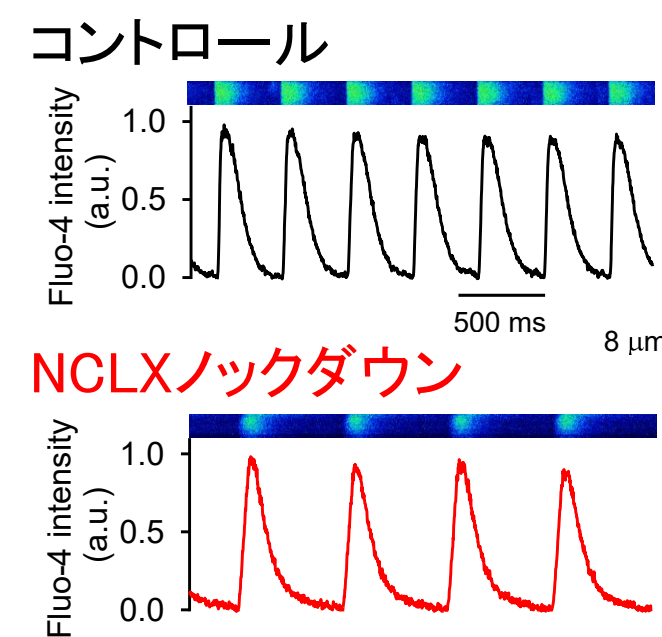


I. ミトコンドリアCa²⁺輸送体NCLXの生理的役割に関する研究

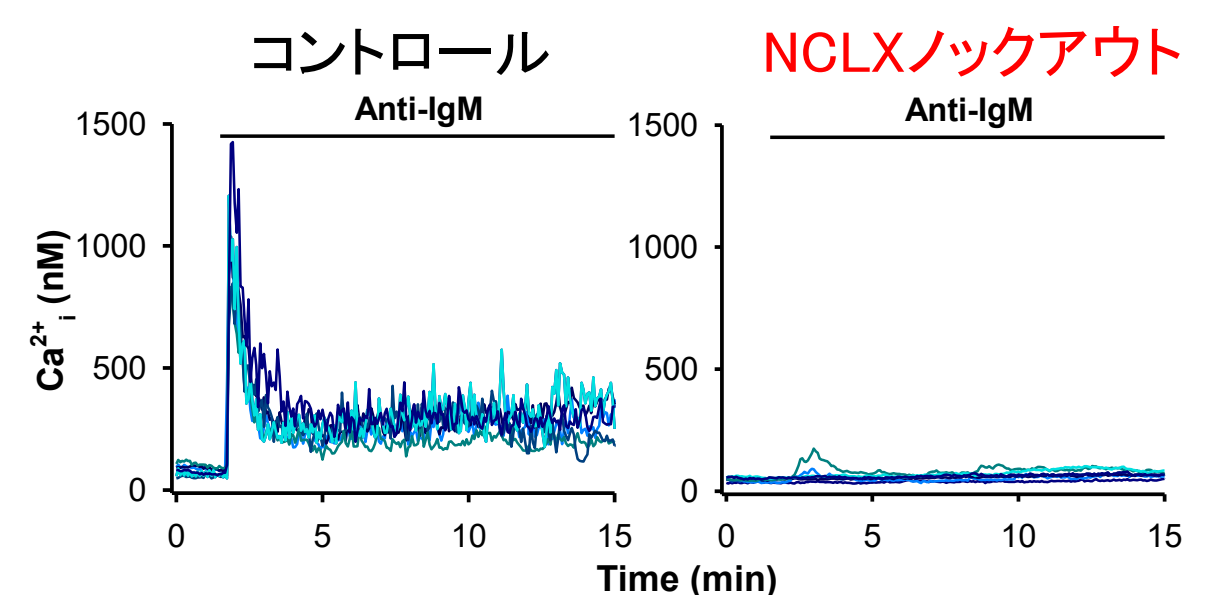


- ◆ NCLXは、ミトコンドリアから細胞質にCa²⁺を汲みだす働きをしています。
- ◆ さらに、NCLXは隣接する小胞体のCa²⁺ポンプSERCAにCa²⁺を供給し、小胞体Ca²⁺ダイナミクスを制御することを明らかにしました。
=ミトコンドリア-小胞体Ca²⁺クロストーク

A. 心筋細胞の拍動リズム制御



B. Bリンパ球細胞のCa²⁺応答

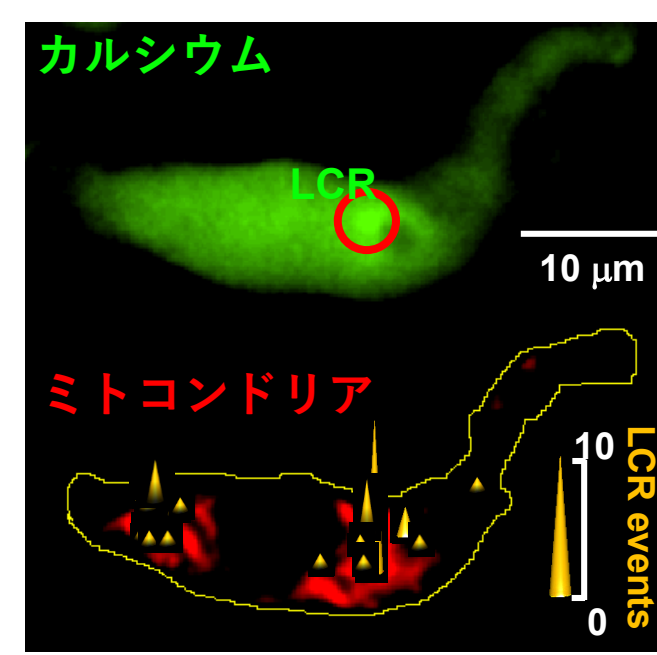


NCLXを介したミトコンドリア-小胞体Ca²⁺クロストークの役割の例 A. NCLXをノックダウンすると心筋細胞の拍動リズムが遅くなる。B. NCLXをノックアウトするとBリンパ球の抗原受容体刺激に対するCa²⁺応答が消失する。

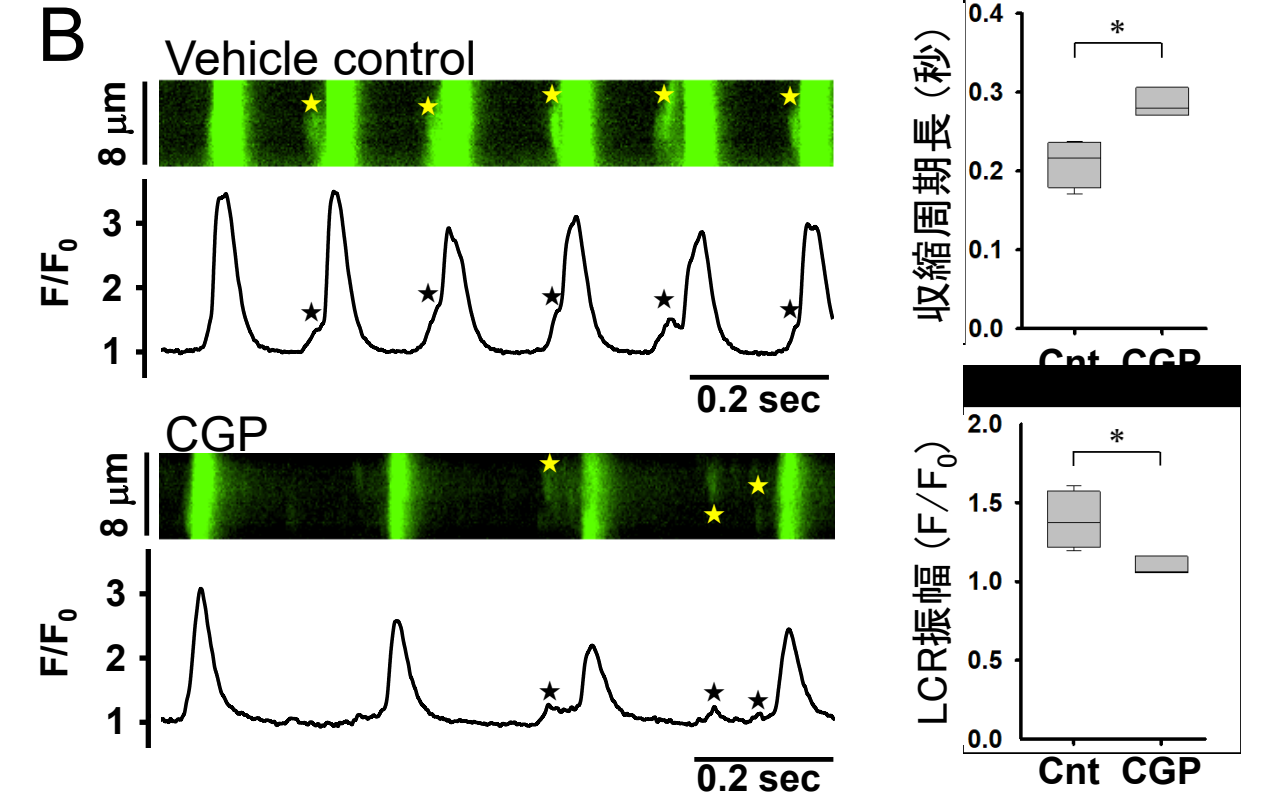
II. 洞房結節細胞機能とミトコンドリア

- ◆ 心臓自動能を司る洞房結節細胞では、局所的筋小胞体Ca²⁺放出 (LCR)にミトコンドリアが関与することを明らかにしました。
- ◆ LCRはミトコンドリア近傍で多く発生します。
- ◆ NCLXの阻害薬はLCRを抑制し、拍動リズムを遅くします。

A



B

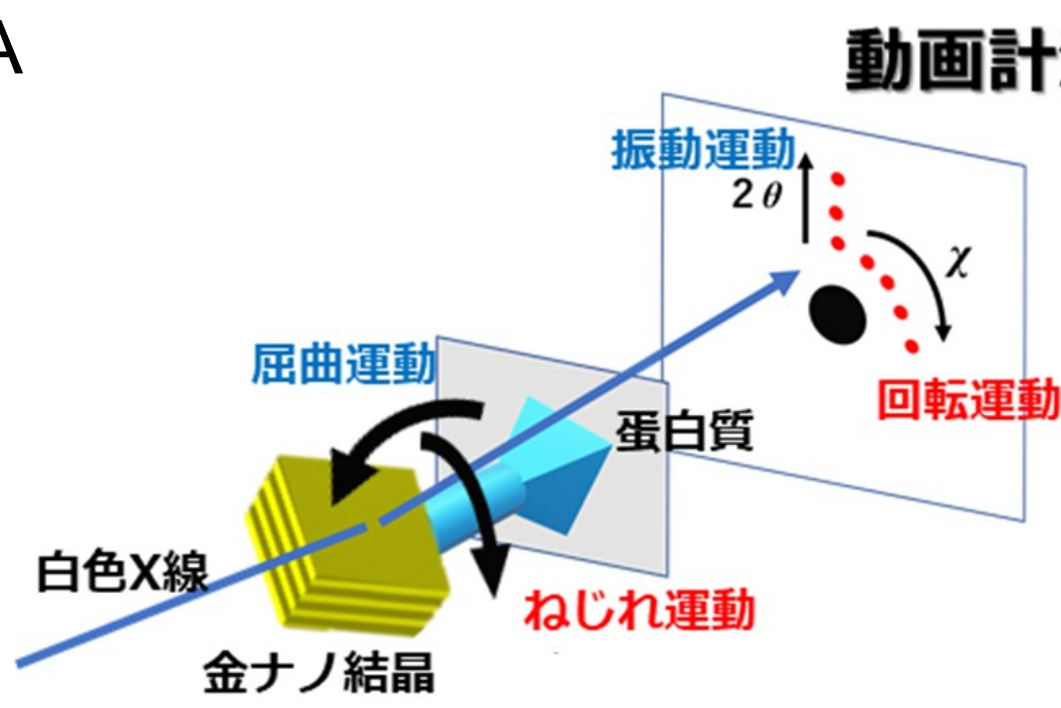


マウス洞房結節細胞のLCR A. ミトコンドリアとLCR発生部位との関係。B. NCLXの阻害薬 (CGP-37157; CGP) の効果。★: local Calcium release Cnt: vehicle control

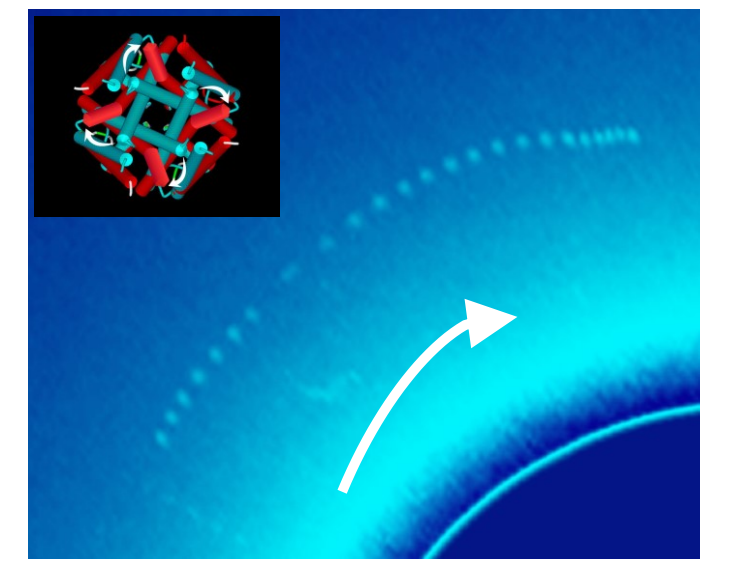
III. イオンチャネルの一分子動態

- ◆ 一つのイオンチャネルが動く様子を測定・解析しています。
- ◆ 金ナノ結晶を観測プローブとし、高輝度白色X線を観測光として照射し (SPRING-8)、回折点の計測からイオンチャネルの構造変化の様子を動画計測することができます。
- ◆ 静止画像として得られる立体構造と機能する際の動きをつなぐ観測手法として注目されています。

A



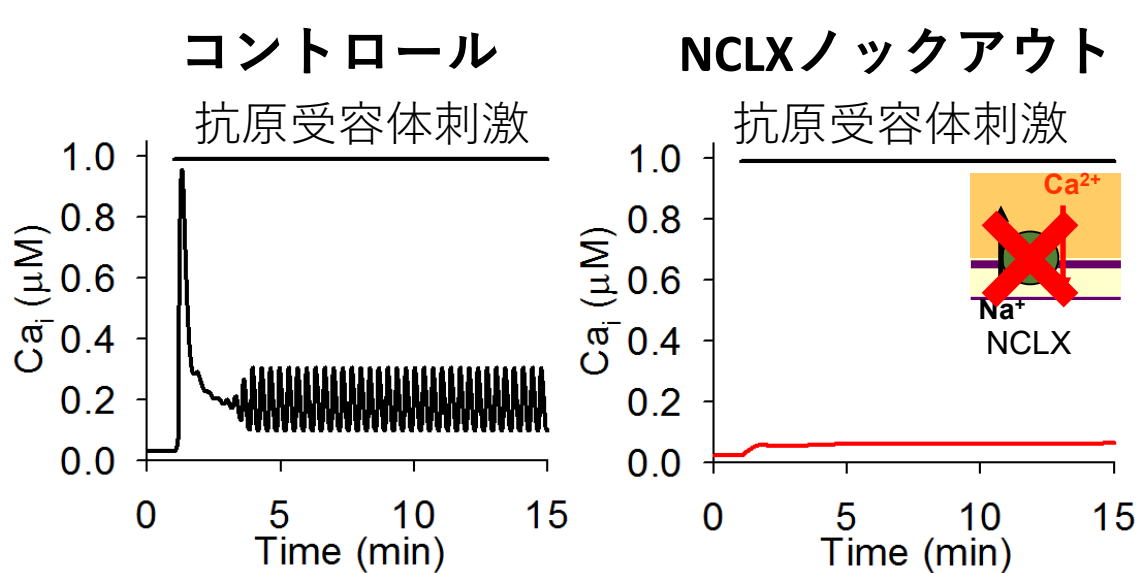
B



一分子動態計測法 A. 観測原理。B. イオンチャネルが開閉することで、回折点が矢印の方向に移動する。

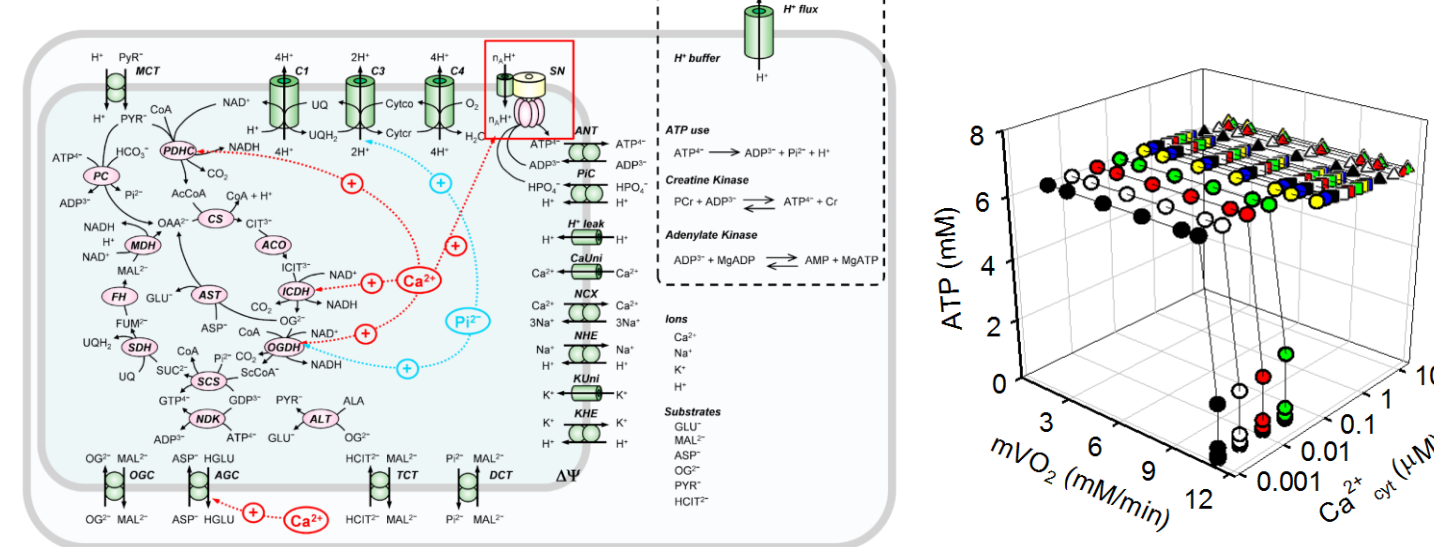
IV. 数理モデル解析

A. Bリンパ球数理モデル



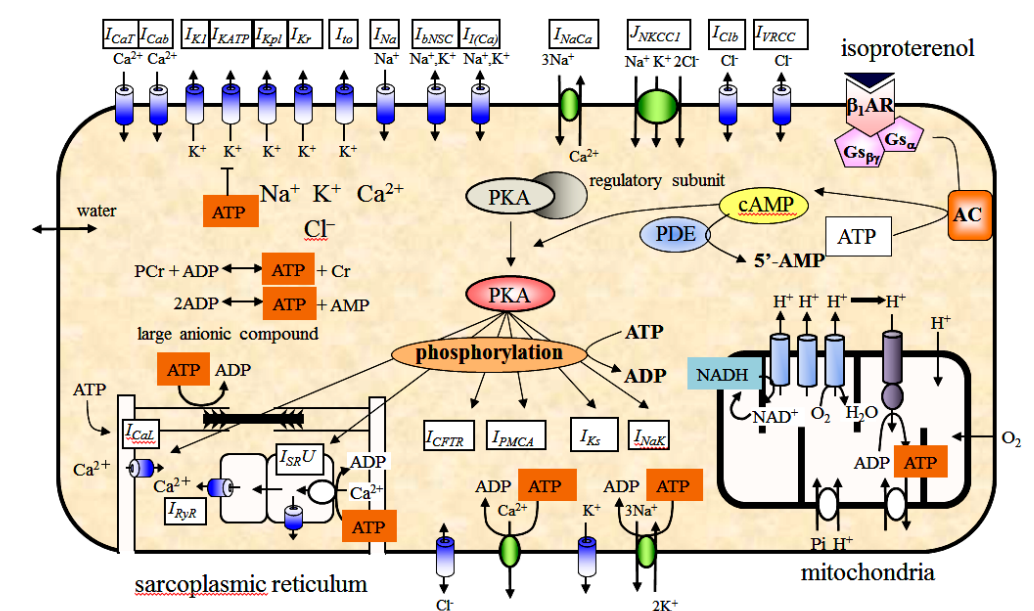
Bリンパ球の抗原受容体応答。Iの実験結果を予測した。

B. 心筋ミトコンドリア数理モデル



生理的濃度以下の細胞質Ca²⁺濃度ではATPレベルが維持できない。

C. 包括的心筋細胞モデル



心筋細胞の膜興奮・イオン動態・収縮・シグナル伝達・細胞容積調節・エネルギー代謝の数理モデル

最近の発表論文

1. Takeuchi A, Matsuoka S. Minor contribution of NCX to Na⁺-Ca²⁺ exchange activity in brain mitochondria. *Cell Calcium*. 96:102386, 2021.
2. Islam MM, Takeuchi A, Matsuoka S. Membrane current evoked by mitochondrial Na⁺-Ca²⁺ exchange in mouse heart. *J Physiol Sci*. 70:24, 2020.
3. Takeuchi A, Matsuoka S. Integration of mitochondrial energetics in heart with mathematical modelling. *J Physiol*. 598, 1443-1457, 2020.
4. Takeuchi A, Kim B, Matsuoka S. Physiological functions of mitochondrial Na⁺-Ca²⁺ exchanger, NCLX, in lymphocytes. *Cell Calcium*. 85:102114, 2020.
5. Shimizu H. Diffracted X-ray tracking method for recording single-molecule protein motions. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 1864, 129361, 2020.
6. Hu Y, Duan Y, Takeuchi A, Hai-Kurahara L, Ichikawa J, Hiraishi K, Numata T, Ohara H, Iribe G, Nakaya M, Mori MX, Matsuoka S, Ma G, Inoue R. Uncovering the arrhythmogenic potential of TRPM4 activation in atrial-derived HL-1 cells using novel recording and numerical approaches. *Cardiovasc Res*. 113:1243-1255, 2017.
7. Kim B, Takeuchi A, Hikida M, Matsuoka M. Roles of the mitochondrial Na⁺-Ca²⁺ exchanger, NCLX, in B lymphocyte chemotaxis. *Sci Rep*. 6:28378, 2016.
8. Saito R, Takeuchi A, Himeno Y, Inagaki N, Matsuoka S. A simulation study on the constancy of cardiac energy metabolites during workload transition. *J Physiol*. 594:6929-6945, 2016.