



陳 以珊

(ちん いせん)

左は、オカザえもん
(岡崎市の非公式キャラクター)

日本が大好きな台湾人、陳と申します。
GIRK チャンネルおよび G タンパク質共役
受容体の機能解析を中心に研究を行っ
ています。

略歴

2003 年 ~ 2007 年	高雄医学大学(台湾)薬学部薬学科
2007 年 ~ 2009 年	高雄医学大学(台湾)医学系研究科薬理学専攻修士課程
2009 年	高雄医学大学(台湾)医学系研究科 国科会専任研究助理
2010 年 ~ 2014 年	大阪大学医学系研究科 病態制御医学専攻博士後期課程
2014 年 ~ 2015 年	大阪大学大学院医学系研究科 特任研究員
2015 年 ~ 現在	生理学研究所 神経機能素子研究部門 特任助教

これまでの研究概要

2007 年 ~ 2009 年

台湾の高雄医学大学の Bin-Nan Wu 教授の研究室に修士課程の大学院生として、ラットから単離した肺動脈の血管平滑筋を用いて、肺動脈性高血圧等肺血管性病変の病態生理に関わる容量性カルシウム流入チャンネルの機能に関する研究を行った。

2010 年 ~ 2015 年

修士課程卒業後、日本へ留学し、大阪大学の倉智嘉久教授の研究室に博士課程の大学院生として、心臓の拍動リズム制御で重要な役割を果す M2 ムスカリン性アセチルコリン受容体(M2R)による GIRK チャンネル活性の制御機構とそのシグナル伝達分子機構に関する研究を行った。ラットから単離した心筋細胞と、in vitro 発現系として用いたアフリカツメガエル卵母細胞において、M2R のアゴニストによる活性化を GIRK チャンネル電流で評価し、G タンパク質シグナル調節タンパク質 4(RGS4)が M2R のパーシャルアゴニスト作用に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

博士課程卒業後、同研究室に特任研究員として一年間在籍し、さらに M2R のパーシャルアゴニストによる RGS4 の電位依存性をもつ GIRK チャンネル電流抑制作用と M2R の膜電位センサーに関する制御機構を解明した。

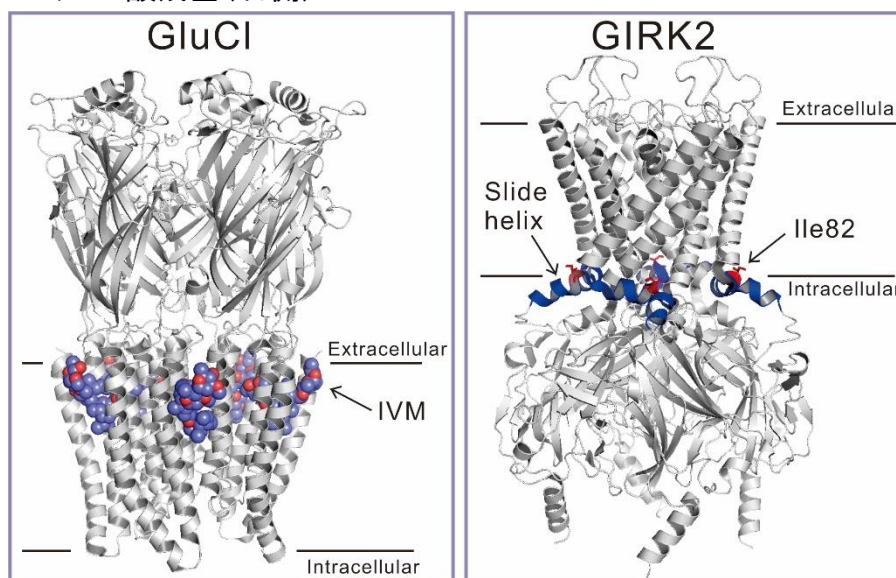
2015 年 ～ 現在

2015 年 4 月から、生理学研究所の久保義弘教授の研究室に特任助教として、リガンドが未知のオーファン代謝型受容体 Prrt3 に関する研究を進めている。Prrt3 のリガンドの同定のため、アフリカツメガエル卵母細胞に Prrt3 と GIRK チャネルを共発現させ、GIRK チャネル電流を指標とした小分子ライブラリーのスクリーニングを行った。その過程で、ある有名な薬 Ivermectiin がオーファン代謝型受容体のリガンドとして機能しているわけではなく、GIRK チャネルを直接活性化することが明らかとなった。

Ivermectin (IVM) は大村博士と Campbell 博士により開発された、世界で多く使用されている抗寄生虫剤である。彼らは寄生虫感染症の治療法確立に貢献し、2015 年ノーベル生理学・医学賞を受賞した。IVM は、無脊椎動物の神経や筋細胞に存在するグルタミン酸作動性 Cl^- (GluCl) チャネルの膜貫通領域に結合し、チャネルを活性化する(図 1 の左側)。その結果起こる細胞の過分極により寄生虫が死に至る。IVM は Glycine 受容体等の Cys ループ受容体および ATP 受容体チャネル P2X の膜貫通領域にも結合して活性化することが報告されている。

その活性化機構の解明に向けた実験を行った結果、IVM による GIRK チャネル電流増加作用が G タンパク質に依存しないこと、また PIP_2 に依存することを示した。ラット海馬培養神経細胞を用いた電気生理実験においても、IVM の投与による GIRK チャネル電流増加が観察された。変異体を用いた解析により IVM 作用部位の同定を試みた結果、GIRK2 チャネルの第 1 膜貫通領域 (TM1) と N 末端細胞内領域をつなぐ Slide helix 上に位置する Ile82 が IVM による活性化に重要であることがわかった(図 1 の右側)。これらの結果から、IVM による GIRK チャネル活性化の鍵を握る部域は、細胞外に近い膜貫通領域ではなく、膜貫通領域と細胞内領域の界面であることが明らかとなった。この活性化機構は、既に報告されている Cys ループ受容体や P2X 受容体とは異なるため、IVM がイオンチャネルにおける多様な作用機構を持つことが示唆された。

図 1 GluCl チャネルにおける IVM 結合部位(左側)および IVM による活性化に重要である GIRK チャネルのアミノ酸残基(右側)



現在は、さらに新規抑制剤による GIRK チャネルの機能制御機構の解析を進めている。

研究業績リスト

原著論文

- (1) #Chen IS, Tateyama M, Fukata Y, Uesugi M, Kubo Y. Ivermectin activates GIRK channels in a PIP_2 -dependent, $\text{G}_{\beta\gamma}$ -independent manner and an amino acid residue at the slide helix governs the activation. **The Journal of Physiology**. 595(17):5895-5912, 2017. (#: C.A.)
- (2) Chen IS, Furutani K, Kurachi Y. Structural determinants at the M2 muscarinic receptor modulate the RGS4-GIRK response to pilocarpine by impairment of the receptor voltage sensitivity. **Scientific Reports**. 7(1):6110, 2017.
- (3) Tsukamoto H, Chen IS, Kubo Y, Furutani Y. A ciliary opsin in the brain of a marine annelid zooplankton is ultraviolet-sensitive, and the sensitivity is tuned by a single amino acid residue. **The Journal of Biological Chemistry**. 292(31):12971-12980, 2017.
- (4) Chen IS, Furutani K, Inanobe A, Kurachi Y. RGS4 regulates partial agonism of the M2 muscarinic receptor-activated K^+ currents. **The Journal of Physiology**. 592(6):1237-1248, 2014.
- (5) Chen IS, Dai ZK, Welsh DG, Chen IJ, Wu BN. Protein kinases modulate store-operated channels in pulmonary artery smooth muscle cells. **Journal of Biomedical Science**. 18(2):1-12, 2011.

総説論文

- (6) #Chen IS and Kubo Y. Ivermectin and its target molecules: shared and unique modulation mechanisms of ion channels and receptors by ivermectin. **The Journal of Physiology**. 596(10):1833-1845, 2018. (#: C.A.)

受賞歴

平成 29 年度 第 8 回入澤宏・彩記念若手研究奨励賞 [イオンチャネル・トランスポーター部門]

研究費

H30～H31 科学研究費 若手研究

Behavioral analyses and ligand screening toward the identification of the physiological roles of an orphan metabotropic receptor Prtr3.

H28～H29 科学研究費 若手研究(B)

The physiological ligand and activation mechanisms of an orphan metabotropic receptor Prtr3.

Scholarships:

2009 年 Research Excellence Scholarship in Kaohsiung Medical University (Taiwan)

2010～2011 年 一般財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会「藤井医学国際交流基金奨学金」

2013 年 文部科学省私費外国人留学生学習奨励費