

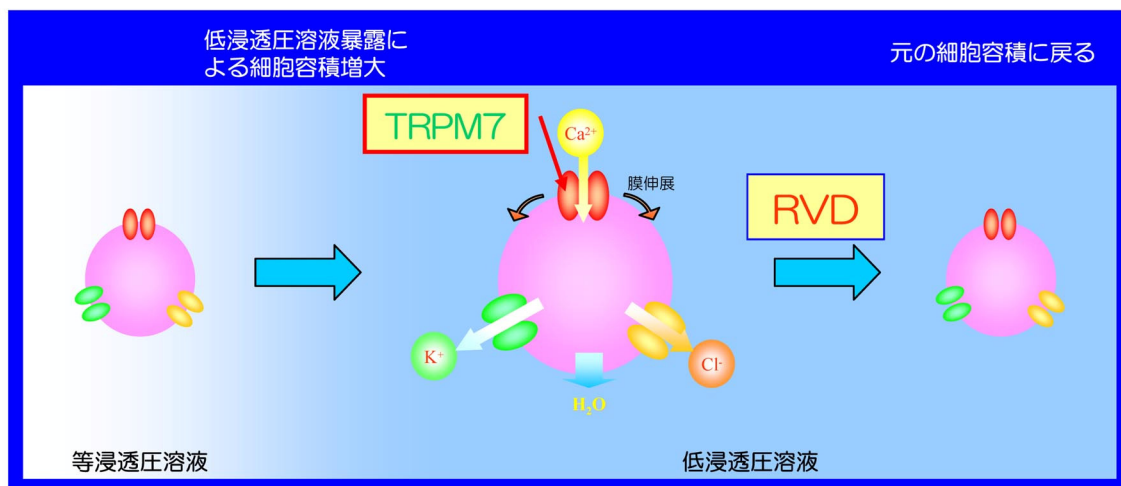
## TRPM7 は細胞容積調節に関与するメカノセンサーチャネルである

細胞器官研究系 機能協関研究部門

動物細胞はたとえ異常浸透圧環境下におかれて収縮・膨張を強いられたとしても、速やかに正常容積へと復帰する能力を持っている。浸透圧性膨張後の容積調節は **Regulatory volume decrease (RVD)** と呼ばれる。RVD は、細胞膨張後に細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇が起き、それに引き続き  $\text{KCl}$  の流出とそれに伴う水の流出によって達成されることがわかっている。しかしながら、RVD 過程において  $\text{Ca}^{2+}$  流入経路として考えられている膜伸展刺激活性化カチオンチャネルの性質の詳細や分子実体については長い間、不明であった。今回私達は、ヒト上皮 HeLa 細胞における RVD 過程に関与する膜伸展刺激で活性化するカチオンチャネルの分子が  $\text{Mg}^{2+}$  や  $\text{Gd}^{3+}$  に感受性を示す TRPM7 であることを発見した (Am J Physiol Cell Physiol. 292: C460-467, 2007)。さらにヒト上皮 (HEK293) 細胞に強制発現された TRPM7 クローンも、膜伸展刺激、細胞容積増大、液灌流刺激により活性化すること発見した (Cell Physiol Biochem. 19: 1-8, 2007)。

Numata T, Shimizu T, Okada Y. (2007) TRPM7 is a stretch- and swelling-activated cation channel involved in volume regulation in human epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 292: C460-467

Numata T, Shimizu T, Okada Y. (2007) Direct mechano-stress sensitivity of TRPM7 channel. Cell Physiol Biochem 19: 1-8, 2007



### 図の説明

RVD の模式図。低浸透圧溶液の暴露によって細胞容積は増大する。その際の膜伸展を感知し TRPM7 が活性化し、 $\text{Ca}^{2+}$  流入が起こる。これを引き金として、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇が起き、それに引き続き  $\text{Ca}^{2+}$  依存性  $\text{K}^+$  チャネル及び容積感受性  $\text{Cl}^-$  チャネルを介した  $\text{KCl}$  の流出とそれに伴う水の流出によって RVD が起こり、最終的には細胞は元の正常な容積へと復帰する。

Stretch- and swelling-activated cation (SSAC) channels play essential roles not only in sensing and transducing external mechanical stresses but also in regulating cell volume in living cells. However, the molecular nature of SSAC channel has not been clarified. In human epithelial HeLa cells, single-channel recordings in cell-attached and inside-out patches revealed expression of a  $Mg^{2+}$ - and  $Gd^{3+}$ -sensitive non-selective cation channel which is sensitive to membrane stretch. Whole-cell recordings revealed that the macroscopic cationic currents exhibit TRPM7-like properties and were augmented by osmotic cell swelling. RT-PCR and Western blotting demonstrated molecular expression of TRPM7 in HeLa cells. Treatment with small interfering RNA (siRNA) targeted against TRPM7 led to abolition of single stretch-activated cation channel currents and of swelling-activated, whole-cell cation currents in HeLa cells. The silencing of TRPM7 by siRNA reduced the rate of cell volume recovery after osmotic swelling. In HEK293T cells, whole-cell currents of the TRPM7 channel heterologously expressed were found to be augmented by mechano-stress due not only to perfusion of bath solution but also to osmotic swelling. Furthermore, in cell-free patches, membrane stretch directly augmented single-channel activity of TRPM7 by increasing  $P_o$  value. It is thus concluded that TRPM7 represents the SSAC channel endogenously expressed in HeLa cells and heterologously expressed in HEK293T cells and that, by serving as a swelling-induced  $Ca^{2+}$  influx pathway, it plays an important role in cell volume regulation.