

解禁時間(テレビ、ラジオ、WEB):令和8年5月29日(金)午後6時(日本時間)
(新聞) :令和8年5月30日(土)付朝刊

2026年5月28日

手術時に発症する難治性疾患の新たな原因を解明 ～Ca_v1.1 変異による DICR 亢進が悪性高熱症を誘導～

順天堂大学医学部薬理学講座の村山尚 前任准教授と信州大学医学部分子薬理学教室の冨田拓郎 准教授らの研究グループは、広島大学および東邦大学との共同研究により、骨格筋型電位依存性カルシウムチャンネル (Ca_v1.1)^{*1} の遺伝子変異による悪性高熱症 (MH)^{*2} の新たな発症機構を明らかにしました。本研究では、Ca_v1.1 変異が骨格筋の生理的カルシウム遊離機構である脱分極誘発性 Ca²⁺遊離 (DICR) の電位依存性を亢進させた結果、静止時に DICR が生じて Ca²⁺誘発性 Ca²⁺遊離 (CICR) を増強することを示しました。本成果は、長年不明であった Ca_v1.1 変異による MH 発症機構の理解を大きく前進させるとともに、新たな治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、Communications Biology 誌のオンライン版に 2026 年 5 月 29 日付で掲載予定です。

本研究成果のポイント

- 悪性高熱症(MH)患者から発見された Ca_v1.1 変異を DICR 再構成系により機能解析
- Ca_v1.1 変異では DICR の電位依存性亢進が CICR を増強することを発見
- Ca_v1.1 変異による悪性高熱症(MH)発症機構の提唱と治療薬開発の可能性を示唆

背景

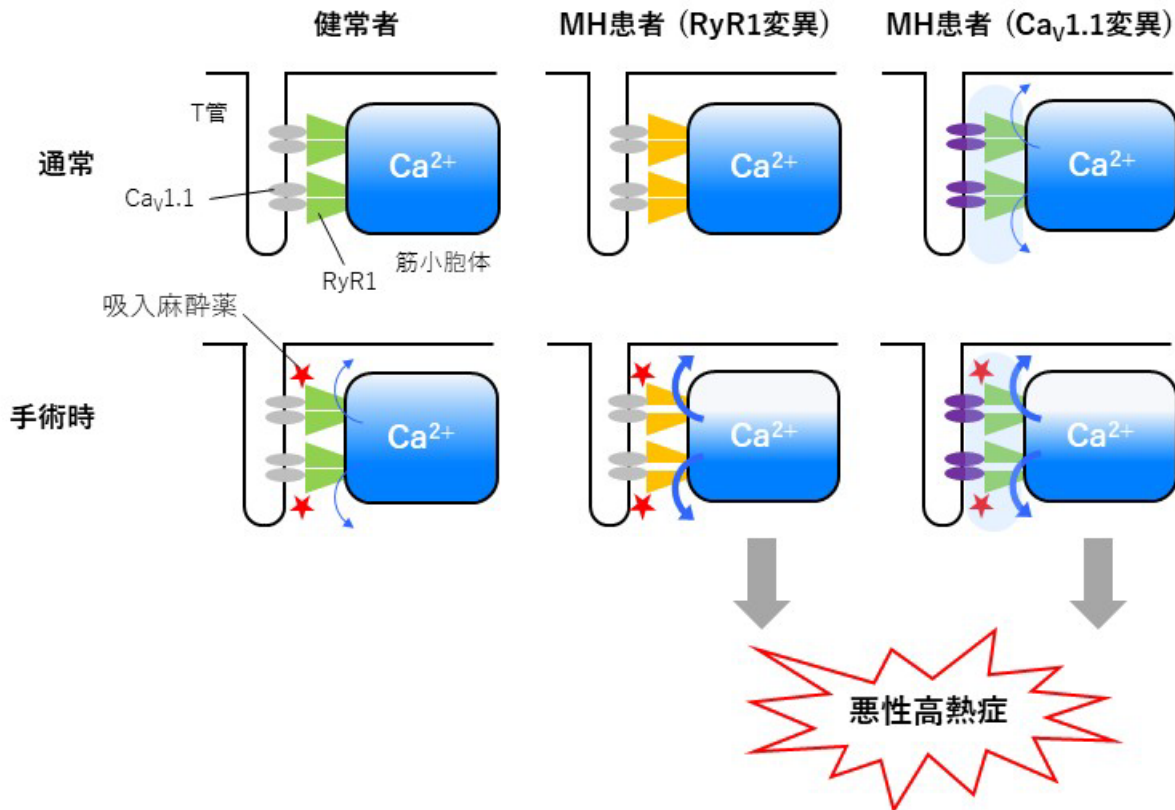
悪性高熱症 (MH) は、外科手術時に使用される吸入麻酔薬や筋弛緩薬によって、体温上昇、筋拘縮、代謝亢進などを引き起こす重篤な疾患です。主な原因は、骨格筋の筋小胞体に存在する Ca²⁺遊離チャンネルである 1 型リアノジン受容体 (RyR1) からの異常な Ca²⁺遊離です。正常な筋収縮では、細胞膜の脱分極により T 管膜の電位センサーである Ca_v1.1 が活性化され、RyR1 が開口して Ca²⁺が遊離されます (脱分極誘発性 Ca²⁺遊離: DICR)。一方、RyR1 は細胞質 Ca²⁺によっても活性化される性質 (Ca²⁺誘発性 Ca²⁺遊離: CICR) を持ち、CICR の亢進により MH が発症することが分かっていました。これまで MH 患者の多くで RyR1 の機能亢進変異が報告されてきましたが、一部の患者では Ca_v1.1 に遺伝子変異が同定されています。しかし、DICR に関与する Ca_v1.1 の変異がどのように MH を引き起こすのかは不明でした。そこで、研究グループは新規 MH 関連 Ca_v1.1 変異の機能解析を行い、MH 発症との関連を調べました。

内容

DICR は、RyR1 および Ca_v1.1 に加えて、β1a、Stac3、JP2 からなる複合体によって成立します。本研究では、この複合体を HEK293 細胞に導入した DICR 再構成系^{*3}を用い、広島大学で同定された 4 種類の Ca_v1.1 変異 (A560T、S879P、F1161L、D1382V) の機能解析を行いました。その結果、S879P および F1161L は、野生型に比べて DICR のカリウム濃度依存性が亢進しており、より低い脱分極で活性化されることが分かりました。さらに、これらの変異では Ca_v1.1 の電荷移動 (charge movement)^{*4} の電位依存性が過分極側にシフトしており、DICR 亢進と一致する変化が認められました。興味深いことに、これらの変異を発現した細胞では、カフェイン^{*5}による Ca²⁺遊離が増強しており、MH 様の表現型を示しました。この増強は、静止時の膜電位を過分極^{*6}させる、あるいは DICR 構成因子 (β1a や Stac3) を除去することで消失しました。以上の結果から、Ca_v1.1 変異 (S879P および F1161L) では電位依存性の亢進により静止状態においても微弱な DICR が生じ、それが RyR1 近傍の局所的な Ca²⁺濃度上昇を介して CICR を増強して MH を発症する可能性が示されました(図)。

今後の展開

本研究は、「生理的 Ca^{2+} 遊離機構である DICR に関与する $\text{Ca}_v1.1$ 変異が、なぜ MH を引き起こすのか」という長年の疑問に対して、新たな概念（静止時 DICR の関与）を提示するものです。一方で、本研究は再構成細胞系を用いたものであり、骨格筋の生理環境を完全に再現したものではありません。今後は遺伝子改変マウスなどを用いた検証が重要となります。MH は吸入麻酔薬だけでなく脱分極性筋弛緩薬によっても誘発されることが知られていますが、その発症機構は不明でした。これらの薬剤は細胞膜を持続的に脱分極させるため、 $\text{Ca}_v1.1$ 変異と同様に DICR の活性化を介して MH を誘発する可能性があります。今後は亢進した DICR を正常化する新たな MH 治療薬の開発が期待されます。



図：RyR1 変異および $\text{Ca}_v1.1$ 変異による悪性高熱症 (MH) の発症機構

吸入麻酔薬は RyR1 を活性化する作用を持つ。健康者では RyR1 の CICR 活性が低いため、麻酔薬による刺激でも Ca^{2+} 遊離は限定的であり、MH は発症しない。RyR1 変異を有する MH 患者では CICR 活性が亢進しているため、麻酔薬刺激により過剰な Ca^{2+} 遊離が引き起こされる。一方、 $\text{Ca}_v1.1$ 変異を有する MH 患者では、DICR の活性化電位が過分極側へシフトしており、安静時にも微弱な Ca^{2+} 遊離が生じやすくなる。その結果、RyR1 周囲の局所 Ca^{2+} 濃度が上昇し、CICR が増強されることで麻酔薬により過剰な Ca^{2+} 遊離が誘発される。

用語解説

*1 骨格筋型電位依存性カルシウムチャネル ($\text{Ca}_v1.1$)：骨格筋の T 管膜に存在するカルシウムチャネル。1 型リアノジン受容体 (RyR1) と相互作用して筋収縮を引き起こすための電位センサーとして機能する。

*2 悪性高熱症 (MH)：外科手術時に使用される吸入麻酔薬や筋弛緩薬によって、体温上昇、筋拘縮、代謝亢進を引き起こす重篤な疾患。筋小胞体からの異常 Ca^{2+} 遊離が原因である。

*3 DICR 再構成系：HEK293 細胞に DICR 構成因子をバキュロウイルスにより導入したもの。

順天堂大学プレスリリース（骨格筋の超高速カルシウムイオン遊離システムの再現に成功 2022/11/2: <https://www.juntendo.ac.jp/news/00672.html>）を参照。

- *4 電荷移動 (charge movement)：脱分極刺激により膜貫通 S4 セグメントが膜内で移動してチャンネルが活性化する。Ca_v1.1 活性化の指標として使用される。
- *5 カフェイン：RyR1 活性化剤。MH では CICR 活性が増大しているため、カフェイン誘発性 Ca²⁺遊離が亢進する。
- *6 過分極：膜電位を低下させること。これにより静止時の DICR 活性が低下する。

原著論文

本研究は Communications Biology 誌のオンライン版に 2026 年 5 月 29 日付で公開されます。

タイトル：Pathogenic Ca_v1.1 Variants Cause Hyperpolarizing Shift of Depolarization-Induced Ca²⁺ Release in Malignant Hyperthermia Susceptibility.

タイトル(日本語訳)：悪性高熱症関連 Ca_v1.1 変異は脱分極誘発性 Ca²⁺遊離を過分極側にシフトする。

著者：Takashi Murayama 1)*, Takuro Numaga-Tomita 2)*, Hirotsugu Miyoshi 3), Tsuyoshi Ikeda 3), Keiko Mukaida 3), Takuya Kobayashi 1), Nagomi Kurebayashi 1), Tsutomu Nakada 2), Taichiro Tomida 4), Satomi Adachi-Akahane 4), Yasuo M Tsutsumi 3), Mitsuhiro Yamada 2), Takashi Sakurai 1)

*Corresponding author

著者(日本語表記)：村山 尚 1)、富田(沼賀) 拓郎 2)、三好 寛二 3)、池田 豪 3)、向田 圭子 3)、小林 琢也 1)、呉林 なごみ 1)、中田 勉 2)、富田 太郎 4)、赤羽 悟美 4)、堤 保夫 3)、山田 充彦 2)、櫻井 隆 1) \$共同筆頭著者、*共同責任著者

著者所属：1)順天堂大学医学部薬理学講座、2)信州大学医学部分子薬理学教室、3)広島大学医学部麻酔蘇生学、4)東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

DOI: 10.1038/s42003-026-10281-1

本研究は JSPS 科研費 (JP22H02805, JP25K02443, JP22K06842, JP25K10153, JP23K08332) をはじめとした多くの支援を受け、多施設共同研究として実施されました。

本研究にご協力いただいた皆様に深謝いたします。

<研究内容に関するお問い合わせ先>

順天堂大学医学部薬理学講座

先任准教授 村山 尚 (むらやま たかし)

TEL: 03-5802-1035 E-mail: takashim@juntendo.ac.jp URL: <http://pharmacology.sakura.ne.jp/>

信州大学医学部分子薬理学教室

准教授 富田(沼賀) 拓郎 (とみた ぬまが たくろう)

TEL: 0263-37-2606 E-mail: ta96tomita@shinshu-u.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課 (担当: 濱田)

TEL: 03-5802-1006 E-mail: pr@juntendo.ac.jp

信州大学 総務部 総務課 広報室 (担当: 渡邊)

TEL: 0263-37-3056 E-mail: shinhp@shinshu-u.ac.jp