

領域略称名：細胞感覚
領域番号：524

平成23年度科学研究費補助金
「特定領域研究」に係る研究成果等の報告書

「セルセンサーの分子連関とモーダルシフト」

(領域設定期間)
平成18年度～平成22年度

平成23年6月

領域代表者 自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・
教授・富永真琴

目次

1.	研究領域の目的及び概要	1
2.	研究領域の設定目的の達成度	2
3.	研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	3
4.	主な研究成果	4
5.	研究成果の取りまとめの状況	13
6.	研究成果の公表の状況	14
7.	研究組織と各研究項目の連携状況	24
8.	研究費の使用状況	28
9.	当学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10.	研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11.	総括班評価者による評価の状況	31

1. 研究領域の目的及び概要

特定領域研究「セルセンサーの分子連関とモーダルシフト」

研究期間：平成18年度～平成22年度

領域代表者：自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授・富永真琴

補助金交付金額：

年度	計画班	公募班	総括班	支援班	計
18	171,500 千円		2,700 千円	52,400 千円	226,600 千円
19	173,500 千円	96,000 千円	6,600 千円	36,000 千円	312,100 千円
20	183,600 千円	96,000 千円	6,700 千円	3,200 千円	289,500 千円
21	180,000 千円	96,000 千円	6,400 千円	7,500 千円	289,900 千円
22	177,100 千円	96,000 千円	6,700 千円	5,900 千円	285,700 千円
計	885,700 千円	384,000 千円	29,100 千円	105,000 千円	1,403,800 千円

研究の概要

細胞は、それを取り巻く環境の変化の中で、その環境情報を他のシグナルに変換し、細胞質や核・周囲の細胞に伝達することによって環境変化にダイナミックに対応している。さらに、細胞で得られた感覚情報は生物個体の生存適応に必要な個体の感覚情報へと統合される。その細胞外環境情報は大きく化学物質情報と物理情報に分けられる。化学物質にはイオン、アミノ酸、蛋白質、脂質等に加えて、匂い、フェロモン、味物質などの低分子有機化合物からガス（一酸化窒素や二酸化炭素）にいたるまで多岐にわたる物質が含まれ、物理情報には電位変化、容積変化、光、浸透圧、機械刺激、温度刺激等が含まれる。最近、膜蛋白質のみならず、細胞質内の種々の蛋白質も細胞外環境を感知するセンサーの働きをしていることが明らかになり、これまで考えられていたよりもはるかに多くの分子が相互連関し、統合的に機能することにより細胞の感覚情報が形成されることがわかってきた。イオンチャネルをとってみても、電気信号発生装置や膜輸送体としての機能だけでなく外部環境刺激を感知するセンサーとしての機能に注目が集まっている。これまで学問分野、分子種、生物種などの概念により細分化され個別に進められてきたこれらのセンサー分子の研究を、分野を越えて融合させる必要性が叫ばれている。こうした細胞外環境情報の検出及びシグナル変換に関わる細胞感覚分子群を**セルセンサー**と総称し、統合的に研究を展開することを提唱する。セルセンサーとして総括することにより、これまで個々の感受性変化や発現変化としてしか捉えられてこなかった個別の現象が、空間・時間・種間においてダイナミックに感受性や発現の様相を変え、時には異なる刺激に応答する別のセンサーに変身することによっても実現される生存応答及び個体の生存適応の文脈の中で統合的に理解されることが期待される。このセルセンサー分子群のダイナミックな変化を表す新しい概念として**モーダルシフト**を提唱し、その解明を目標の一つとする。これらの**セルセンサー分子の動作機構、セルセンサー間の相互連関、セルセンサーのモーダルシフトと情報統合**を解明していくことは、細胞の生存応答、さらには、その情報統合の上に成立する個体適応を解明するうえで極めて重要であり、これからの生命科学の中心的研究領域になると考えている。

研究の目的

新しい**セルセンサー**分子の存在が明らかにされて研究が進められた結果、これまで考えられていなかったような**独立した異なる機能ドメインとしてのモジュール間の相互作用**や複数のモジュールの組み合わせによって外部情報を細胞内シグナルへ変換するセルセンサー分子の存在が明らかとなってきた。このような**蛋白機能のモジュール性**は蛋白科学において概念としては良く知られてきたが、モジュールの組み合わせに基づく新しいセルセンサーに着目することはセルセンサー分子の動作原理を理解する上で重要であり、こうした新しいセルセンサー分子内の**モジュール間相互作用から演繹される動作機構の解明**が、本研究領域の第1の目的である。さらに、このモジュール間相互作用の原理に基づいて新しい組み合わせや分子の改変によって新規セルセンサーを創成するという工学応用への可能性も視野に入れる。このようなセルセンサーのモジュール機能発現とその相互作用に焦点をあてたセンサー機能の解析は、細胞感覚理解のための大きな基盤を与える。セルセンサーは細胞に発現する分子であるが、複数の細胞外環境情報を検知するセルセンサーの存在が明らかにされ、それらのセンサー機能のスイッチングには異なるシグナル系の動作が対応することが示されて、**センサーの他種蛋白質との相互作用やセンサー・センサー相互連関**が個体の生存応答にまで大きな影響を及ぼすことが示唆されつつある。一つ一つのセルセンサー分子の解析を越えた**センサー・センサー相互連関からの細胞感覚研究とその情報統合の解明**が本研究領域の第2の目的である。セルセンサー機能の研究は、細胞の受容体研究・感覚分子研究等として個々に行われてきたが、その断片的な研究では生存応答へのセルセンサーの総合的な理解には至らない。そこで、セルセンサーの動作機構とセルセンサー間の相互連関・情報統合の解析では十分に明らかにしえない細胞感覚機能の特徴がその**センサー機能のダイナミックな変化**にあることに着目し、細胞外環境情報を得る**セルセンサーの感度、機能様式、構造や発現の空間的変化・時間的変化、即ちモーダルシフト**に焦点をあてた解析も行う。このモーダルシフトは**センサー・センサー相互作用**によってももたらされる。**セルセンサーの空間的変化・時間的変化や組織間・種間による相違の解析からセルセンサー分子の構造と機能を解明**していくアプローチによって、細胞外環境の変化に最も適応した細胞センサー機能の理解が可能となる。それは、とりもなおさず、細胞が生存のため発達させてきた基本機能の理解へとつながる。

2. 研究領域の設定目的の達成度

第一の目的：新しいセルセンサー分子内のモジュール間相互作用から演繹される動作機構の解明

チャネル内構造機能解析により、温度刺激と化学物質の両方によって活性化するポリマーダルセンサーとして機能する温度センサーTRP チャネルの活性化機構が明らかにされた。Voltage sensing phosphatase (VSP)は電位センサードメインとホスファターゼ構造を持つ。電位変化をセンスすることによって酵素活性が変化する動作機構が明らかにされた。また、光活性化アデニル酸シクラーゼの分子内ドメイン相互作用の解明も大きな進展であり、その研究は新しいプローブ開発につながった。クラミドモナスロドプシンの光センシングメカニズムの解明が行われ、いくつかの光学的機能プローブの応用が可能になってきている。古細菌光センサーロドプシンの光センシングに関わる構造変化が明らかにされた。エネルギーセンサーとして働く AMP キナーゼのヘテロ三量体各サブユニットの分子種変化で多様な調節機能が生み出されることが明らかになった。CO₂ センサーCooA のセンシング機構の変化に関わる構造基盤が明らかになった。プロトンポンプの構造解析から逆向き輸送をするプロトンポンプが作成された。脳内ミクログリアのセンシング機構が明らかにされた。TRPV2 の機械刺激感受性が明らかにされた。ミツバチ TRPA チャネルが侵害温度や忌避剤感受性をもったセンサーであることが明らかになった。加えて、核内受容体（転写因子）が標的遺伝子に対しての二量体形成機構や転写因子制御蛋白質の結合機構から、転写調節ダイナミズムが明らかになった。このように、種々のセンサー分子のセンシング機構が明らかにされ、新たなセンサー分子の遺伝子クローニングも行われた。センサー分子内のモジュール間相互作用は数が少ないながら、解析は大きく進んだと言える。

第二の目的：センサー・センサー相互連関からの細胞感覚研究とその情報統合の解明

メカノセンサーTRPM7 が発見され、TRPM7 が容積センサーVSOR との相互作用により膨張後の細胞容積調節を行うこと、また TRPM7 は細胞外環境の変化に応じて H⁺センサーや ROS センサーにモーダルシフトすること、脳内浸透圧センサーTRPV4 とアンジオテンシン II ホルモンセンサーとの相互連関が飲水行動を制御すること、Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 の低感受性から高感受性 pH センサーへのモーダルシフトにより心肥大・心不全発症とリンクする異常 Ca²⁺シグナルが惹起されること、ATP センサーP2Y12 及び P2Y6 受容体相互連関により脳傷害時にミクログリアが遊走性から貪食性にモーダルシフトすること、体液 Na レベルセンサーNax は Na⁺/K⁺ATPase との相互連関により塩分摂取行動の制御を行っていること、皮膚温度センサーTRPV4 は膜プロテアーゼ ADAM17 との相互連関により熱傷時水疱形成に関与すること、pH センサーGPR4 と EGF 受容体間の相互作用による細胞応答性が変化すること、環境センサーヒスチジンキナーゼはヘテロ 2 量体形成により多様環境適応型にモーダルシフトすること、代謝型グルタミン酸センサー mGluR1 は GABA_B 受容体とヘテロ複合体形成によりグルタミン酸感受性を亢進させて小脳プルキンエ細胞 LTD 形成に関与すること、V-ATPase と H⁺チャネルは環境に応じて相互に H⁺センサーとしての役割を分担していること、β細胞のインスリン分泌における新規グルコースセンサーとして Kv2.1 チャネルの活性化、脳内のバゾプレシンセンサーの新たな機能の発見、等種々の重要な知見が見出された。複数の細胞外環境情報を検知するセルセンサーがあり、それらのセンサー機能のスイッチングには異なるシグナル系の動作が対応すること、センサーの他種蛋白質との相互作用やセンサー・センサー相互連関が個体の生存応答にまで大きな影響を及ぼすことが明らかになった。目的は十分に達せられた。

第三の目的：細胞外環境情報を得るセルセンサーの感度、機能様式、構造や発現の空間的変化・時間的変化（モーダルシフト）の解明

種間のセンサーモーダルシフトについて、嗅細胞の機能発現を調節するグロブリンスーパーファミリー GPI アンカー型膜蛋白質 BIG-2 発現強度は嗅覚受容体遺伝子の選択と強い相関関係を有し「匂い地図」形成を司る重要機能分子であることが分かった。また、種特異的な精子誘引物質 SAAF 受容体がカタウレイボヤにおいて同定され、そのセンシング機構はセンサー分子を常にモーダルシフトさせながら誘引物質濃度が極小値となった時点で細胞内 Ca²⁺上昇を引き起こし卵へ遊走を制御すること、また、光センサーであるロドプシンのリジン残基とシッフ塩基結合はプロトン化すると吸収極大が紫外から可視域にシフトすることが明らかになった。時間的モーダルシフトについては、細胞内 Cl⁻くみ出し分子 KCC2 機能の発達増強により GABA_A 受容体機能が興奮から抑制へ変化するが、障害により KCC2 の内在化、蛋白発現消失により GABA_A 受容体は再び未熟期特性へとモーダルシフトすること、センサー結合分子も未熟期のタウリンから GABA へ発達変化することが分かった。疼痛モデルにおいて脊髄ベンゾジアゼピン受容体発現上昇とミクログリア P2X 受容体の活性化、後根神経節細胞における TRPV1 受容体の発現上昇、侵害刺激セルセンサーTRPA1 活性の抑制制御の変化を通して“触→痛”へ感覚がモーダルシフトする可能性が示された。個体・組織内モーダルシフトについては、甘味センサーは温度センサーTRPM5 と共役し、また、体内貯蔵エネルギー量の変化をレプチン受容体で感知して感度を調節し、食嗜好行動を変化させることが分かった。ショウジョウバエでは、味細胞が TRP チャネルを介して侵害受容を担うようにモーダルシフトすること、集団社会性を有するオオクロアリでは相手の体表炭化水素を感知するセンサーが存在し、中枢には投射領域である触角葉がオスには無く、攻撃性に乏しいことが明らかになった（性差間モーダルシフト）。異なる環境に生息する霊長類に着目し、温度センサーTRP の塩基配列および遺伝子の発現パターンの比較により TRPM6/7 は相互連関の進化によるモーダルシフトを起こしていることが示唆された。また、種が異なれば、温度センサーTRP チャネルの活性化温度閾値がダイナミックに変化することも分かった。このように、実に様々なセンサーのモーダルシフトによって細胞や個体の生存がもたらされていることが判明した。目的は十分に達せられたと確信する。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況

申請時に審査員から指摘された点について

1)「生命現象はあまねく外界あるいは内的な情報をキャッチしてそれに対応することで営まれていることから、本研究領域の対象をさらに明確に定義しないと、研究全体の方向性が漠然かつ曖昧としたものになるのではないかと危惧される。」

セルセンサーは膜タンパク質・細胞質タンパク質と多岐にわたるものの、セルセンサーが感知する情報はあくまで細胞外環境情報であることを強調することによって研究対象となるセルセンサーは絞られる。公募要項にもこの点を明記したことによってバランスのとれたセルセンサー研究者が集い得た。さらに、**セルセンサーのモジュール性、分子連関、モーダルシフト**という3つの研究項目からセルセンサーのセンシング機構に迫るといった切り口によって、研究全体の方向性をシャープに保つことができた。

2)「全体として独立性の高い個別研究の寄せ集めに過ぎない。この研究領域を設定することによって、どのように研究者間の相互作用とその具体的な成果を生み出していくかは、今後の領域運営ならびに評価において大きな鍵となるであろう。」

セルセンサーのモジュール性、分子連関、モーダルシフトという3つの研究項目や分子から個体解析までをも含めた幅広い研究展開を推奨しており、こうした研究方法は決して1つの研究室では遂行できず、班員の連携研究が大いに推進されなければならない。事実、班員間でも**各研究項目の連携状況**に示すように、研究連携が広く進んだ。加えて、**支援班の活動**のより一層の推進により、研究連携は大きく進んだ。

3)「班会議やシンポジウムの開催といった通り一遍の工夫に留まらず、領域代表者の強力な指導力の下で、セルセンサーという新しい概念にふさわしいオリジナルな成果が生まれるよう格別の努力をしていただきたい」

この点は正に私たちの目指すところであり、セルセンサーという概念の理解と追求のためにあらゆる努力を行った。

4)「支援班による大型共通機器の購入に関して、機器を導入した組織の所属者だけがその特別な恩恵に浴するようなことにならないよう、十分な配慮とアカウントビリティを満たした運営を心がけていただきたい。」

この指摘には十分に答えねばならないと考え、支援班を中心に広く班員研究者が使用できる環境を整備した。支援班によって導入された大型共通機器・二光子レーザー顕微鏡を用いた共同研究・遺伝子改変動物作成に関する説明およびポスター発表を複数回行い、ニュースレターでも支援班活動を広く紹介して利用を呼びかけた。さらに、大型共通機器・二光子レーザー顕微鏡等の見学ツアーを行った。こうした努力の結果、大型共通機器の共同利用、共同研究、遺伝子改変動物作成が大きく進んだ。

平成21年9月の中間評価で指摘された点について

1)「セルセンサーやモーダルシフトという言葉の概念をより明確にし、この概念を領域内、国内にとどまらず、国際的にも通用するように発信していく努力が必要である。」

セルセンサーとモーダルシフトという概念は、細胞感覚研究にとって全く新しい考え方であり、世界でも例をみない。この概念を広めることこそが特定領域の発展につながると確信しており、HPからの情報発信、ニュースレターの多くの教育研究施設への送付、種々の学会等でのセルセンサーに関するシンポジウムの開催を行ってきたが、平成21年度にはIUPS (International Union of Physiological Sciences)の第36回大会でセルセンサーに関する whole day symposium を行い、世界の生理学研究者に Cell Sensor の概念を理解してもらえたと思っている。また、国際一流誌で Cell Sensors に関する Review を企画してくれるよう働きかけており、平成23年度の実現を目指している。

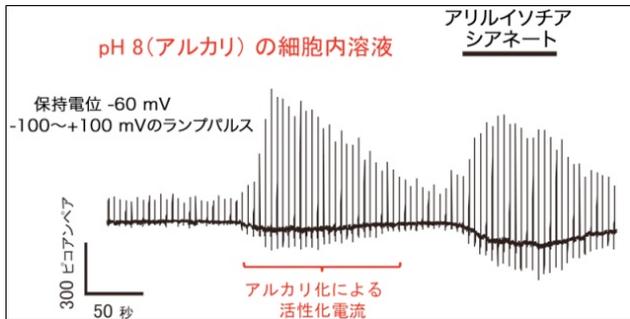
2)「個々の成果は十分であるが領域内での連携については機器の共有以上のものが見えにくいので、研究者間での有機的な連携を目指す必要がある。」

領域内での共同研究、連携研究はかなり進んだと考えている。連携による論文発表数が多くなったことはその現れであろう。

4. 主な研究成果

A01 班

アルカリセンサーとして働く侵害刺激センサーチャネル TRPA1：体の中の細胞内外 pH は特殊な細胞内小器官を除いて中性付近にタイトにコントロールされているが、時としてその制御が破綻することがある。そして、その pH の変化は種々の病態を引き起こし、時には痛み感覚を惹起する。酸のセンサーはいくつか知られており、カプサイシン受容体 TRPV1、酸感受性チャネル ASIC (Acid Sensing Ion Channel)、PKD チャネルなどがある。しかし、アルカリセンサー



は不明であった。本研究では感覚神経細胞で TRPV1 と共発現して種々の侵害刺激によって活性化する TRPA1 に着目した。HEK293 細胞に強制発現させた TRPA1 は細胞外アルカリ化や細胞内をアルカリ化する base として働く NH_4Cl によって活性化されることが明らか

図1 TRPA1 のアルカリ刺激による活性化電流 HEK293 細胞にマウス TRPA1 を強制発現させ、-60 mV 保持電位での全細胞電流を記録した。-100~+100 mV の 5 秒毎のランプパルスによる電流応答から外向き整流性をもつ TRPA1 電流の活性化が分かる。

になった (図 1)。EC₅₀ は約 pH8.0 であった。細胞内 pH は中性付近によくコントロールされているが、細胞体から遠く離れた感覚神経終末付近では緩衝能力が低下しており、pH が変化しやすいと考えられる。細胞内アルカリ化は後根神経節細胞において TRPA1 によると思われる電流応答を引き起こし、活動電位を発生させた。この現象は TRPA1 欠損マウスの感覚神経細胞では起こらないことから、細胞内アルカリ化による応答は TRPA1 に依存することが分かった。 NH_4Cl をマウス後肢足底に投与することによって起こる痛み関連行動は TRP チャネル阻害剤で抑制され、TRPA1 欠損マウスではほとんどみられなかった。こうした結果は、細胞内アルカリ化による TRPA1 活性化を介して痛み感覚が惹起されることを意味する。膵炎では、高 pH の膵液の後腹膜腔への漏れが激痛をもたらすことが知られており、高 pH の薬剤は静脈注射時に強い血管痛を引き起こす。こうした痛みが TRPA1 の活性化によって起こっているものと推定される。アンモニアは細胞内入ると細胞内アルカリ化をもたらす。これまで、アンモニアのセンサーは明らかではなかったが、アンモニアによる鼻腔内刺激は、鼻腔粘膜下の三叉神経終末に発現する TRPA1 活性化によって説明される。「ワサビのツンとアンモニアのツン」は同じなのである [J. Clin. Invest. 118 (12): 4049-57 (2008)]。

新規電位センサー蛋白電位依存性ホスファターゼの作動原理と生理機能の解析：カタユレイボヤ (*Ciona intestinalis*) のゲノム情報から、イオンチャネルの電位センサーと酵素の構造を併せ持つ

新奇な分子 Ci-VSP (*Ciona intestinalis* voltage sensing phosphatase) (図 2) を同定した。VSP は、電位センサードメインと、その下流にポアドメインでなく、ホスファターゼ様構造を持つ。また VSP が脱分極で活性化する PIP3/PIP2 ホスファターゼであることを明らかにした。過分極によって PIP2 が増えることを

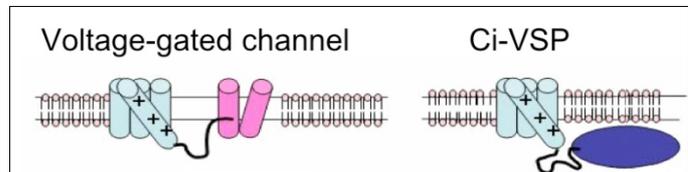


図 2 電位依存性イオンチャネルと VSP

いずれも 4 回の膜貫通セグメントから成る電位センサードメインをもち、電位依存性チャネル (左) ではイオン透過を担うポアドメイン (赤) を駆動するが、ホヤ由来 VSP (右) では酵素領域 (紫) を制御する。

を見出し、酵素活性が電位センサーの働きで変わることを確認した。イノシトールリン脂質を GFP 融合蛋白センサーを用いてイメージングする実験を行い、VSP は、生きた細胞内で、実際に PIP3 と PIP2 の両方を脱リン酸化する能力があることがわかった。更に、基質特異性は、活性部位のアミノ酸 1 つに起因しているらしいこともわかった。VSP の発見は、2つの点でインパクトがあった。まず、それまでイオンの透過のみ

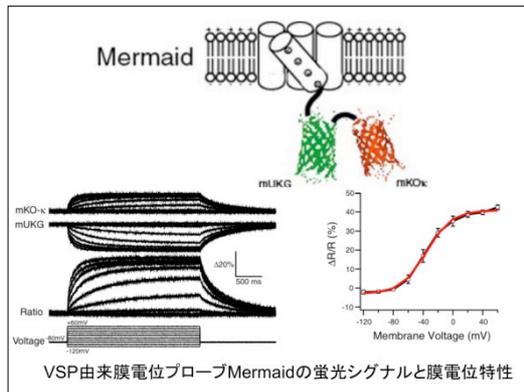


図3 VSPの電位センサーにサンゴ由来蛍光蛋白を融合させた「膜電位プローブ」Mermaid 上。Mermaidの構造。電位センサー部分はCi-VSPの電位センサードメインで、細胞内側は、サンゴ由来の蛍光蛋白がFRETのペアとして機能する構造となっている。下左 アフリカツメガエル卵母細胞へ発現させたときの膜電位変化に伴う蛍光変化を示す。上から3番目のトレースの集まりが、FRET信号をratio変化として示す。下右 膜電位依存的なFRET信号を示す。電位センサー部分に変異を導入して最適化してあるため、生理的膜電位範囲で変化するようになっている。

に働くと考えられてきた電位センサーが、酵素活性という別の生理機能に働くことが明らかになった点である。VSPの

発見のもうひとつの意義は、電位センサードメインが単独で電位を感知することができることを証明したことである。理化学研究所BSIの宮脇博士と共同で、膜電位依存的に大きなFRET信号を出す分子を探索し、生理的な膜電位範囲で大きなFRET信号を出す分子を得ることに成功した。この蛍光プローブは、すべてのパーツが海産動物由来の蛋白からとられていたので、Mermaidと命名された(図3)。Mermaidは、哺乳類の培養細胞に発現させてホールセルパッチクランプ法で膜電位を変化させると数十%もの極めて大きなFRET信号の変化を示した。培養したラットの心筋細胞や、大脳皮質ニューロンに遺伝子を強制発現させると、心筋細胞の場合では自発的な収縮に先行する膜電位変動が、ニューロンの場合には、バースト発火に伴う蛍光強度の変化が2次元の画像として捉えられた。Mermaidは、今後の改良により、これまでは計測が困難だった組織まるごとの状態での電氣的活動などの計測に使える可能性がある [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 105: 9111-6 (2008)]。

古細菌型ロドプシンの新奇情報伝達機構の解明と光応答性カリウムチャネルの開発：古細菌型ロドプシン

は、all-trans型レチナルを結合した7回膜貫通タンパク質であり、光エネルギーを利用してプロトン

を輸送するバクテリオロドプシン (BR) や、走光性の光センサーとして機能するフォボロドプシン (pR) (図4右) などが存在する。近年のゲノム解析の結果、様々な機能を持ったホモログが古細菌だけでなく、真正細菌や真核生物などからも見つかった。アナバセセンサーロドプシン (ASR) (図4左) は、14kDaの水溶性タンパク質とオペロンを構成しており、そのタンパク質間相互作用により光合成アンテナ色素の発現調節を行うことが示唆されている。本研究ではASRに「外向きプロトンポンプ能」を付与することに挑戦し、その結果、思いがけないことに「内向きプロトン輸送能」

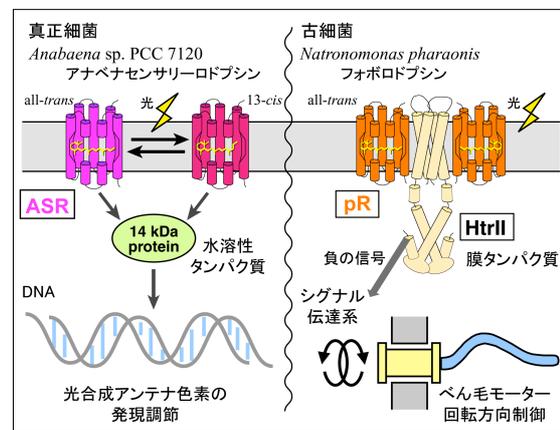


図4 古細菌型ロドプシンASRとpRの比較

をたった1残基の変異で実現することに成功した。細胞

は呼吸系を駆使することで外側のpHを低くし、そのプロトン濃度勾配を利用してATP合成酵素がはたらいっている。いわば生命線ともいえるプロトン濃度勾配を消失する方向でのプロトン輸送が1残基変異で生じることは驚きであった。また、その変異部位は代表的な古細菌型ロドプシンであるBRやGR(外向きプロトン輸送を持つ)では保存されていないAsp217であり、このこともロドプシン研究者達を驚かせた [J. Am. Chem. Soc. 131(45): 16439-16444 (2009)]。

遠位尿細管、副甲状腺、脈絡膜に発現する体液 Ca センサー：

1997 年偶然発見された αkl マウスには、全身に様々な症状が見られ、あたかも「老化」しているように見えた(図5)。 αKl は、細胞外領域に β -glucosidase 相同繰り返し配列をもち、また 14 アミノ酸からなる細胞内領域を有する、一回膜貫通型の I 型膜タンパク質である。主に「脳脊髄液を産生する脈絡膜」、「PTH を分泌する副甲状腺」、「Ca の調節的再吸収を行う遠位尿細管」の三カ所に発現している。本研究では、 αKl が細胞膜上で何らかの機能分子と結合していることを予想して、 αKl 免疫沈降共沈物を MS 解析することにより、結合分子を探索した。その結果、3 カ所の発現臓器全てで Na^+, K^+ -ATPase (Na ポンプ) の $\alpha 1$ および $\beta 1$ subunit と結合していることが判明した。表面ビオチン化によって分子の細胞内局在を調べたところ、Na ポンプは総量の約半分が表面に存在するのに対し、 αKl は主に細胞内に局在し、細胞表面にはほとんど検出できなかった。また遠心分画により、2 つの分子は主に細胞内の early endosome (おそらくは recycling endosome) で結合していることが示唆された。次に、摘出した脈絡膜における Na ポンプの表面存在量を特異的阻害剤である 3H -ウアバインの結合量によって求めた。すると、 αkl -KO マウスでは、10-15%程度表面発現量が低いことがわかった。つまり、 αKl は細胞内部で Na ポンプと結合しており、Na ポンプの細胞内局在に関与する可能性が示唆された。

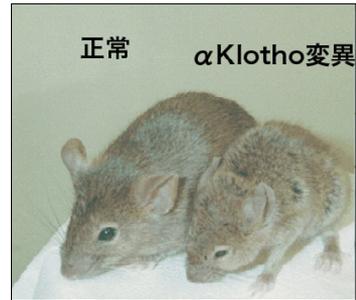


図5 αKl 変異マウスの外観

以上のことから、細胞外 Ca 濃度に依存して Na ポンプの活性と形質膜表面量が増えるのではないかとこの仮説を立てることができたので、次に Na ポンプの活性と細胞膜表面量が細胞外 Ca 濃度と関わるかどうかを解析した。その結果、4 分以内に、細胞外液が低 Ca 濃度のときは、Na ポンプの活性および表面量とともに上昇し、反対に高 Ca 濃度の時は下降するという反応が得られた。個体に EGTA を投与して血清の Ca 濃度を低下させても、同様の Na ポンプ動態が観測された。 αkl 欠損マウス由来の脈絡膜では、この現象が見られなかった。以上のデータは、「細胞外 Ca を感知して、 αKl 依存性に Na ポンプ細胞表面量を調節するシステム」の発見を意味する。 αKl 欠損が Na ポンプ活性阻害と等価であることを示唆している [Science 316: 1615-8 (2007)]。

A02 班

抗利尿ホルモン (バソプレシン) の脳の中の新たな作用を発見：

抗利尿ホルモン (バソプレシン) は、脳から放出され腎臓に働いて、利尿を抑えることが知られている。このバソプレシンが、脳の中でも腎臓と同じ仕組みで作用し、バソプレシン神経細胞自身の大きさの維持に働いていることを明らかにした。バソプレシンは本来、バソプレシン神経細胞から血液中に放出され腎臓に作用し抗利尿作用を生みだしている。通常、こうした血液中へのバソプレシンの分泌は、脳の中のバソプレシン神経細胞の周囲の水分が多くなって体液が薄まると (利尿をすすめるために) 減ってしまうが、それとは逆に、体液が薄まることによって脳の中へはバソプレシンの分泌が増えることを突き止めた (図6)。神経細胞の大きさは、体液が薄くなるとどんどん膨らんでいってしまい、最後には破裂して死んでしまう。この

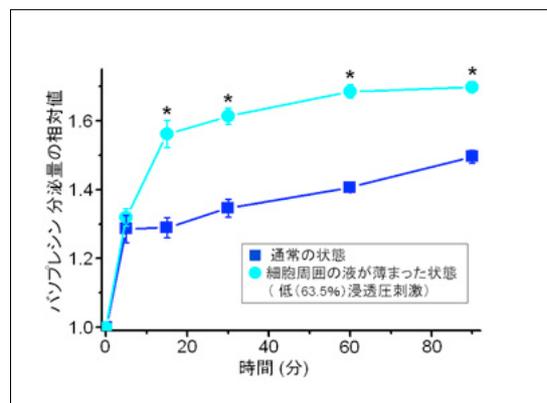


図6、脳の視床下部にあるバソプレシン神経細胞は、その周囲の体液が薄くなると (低浸透圧刺激) それとともに、バソプレシンを通常よりも1.5倍以上多く、周囲の脳の中に分泌していることを発見した。体液が薄くなるとバソプレシン神経細胞から血液へのバソプレシンの分泌が減ることが知られていたため、周囲の脳への分泌も減るものと考えられていたため、その定説を覆す発見をしたことになる。

時バソプレシンがあると、バソプレシン神経細胞では、細胞が破裂しないように、神経細胞の大きさを維持するよう働くことがわかった。また、この作用には、これまで腎臓にしかないと思われていた種類のバソプレシン受容体による仕組みがかかわっていることも明らかにした。この成果は、これまで単独で研究することが難しかった脳視床下部のバソプレシン神経細胞を、オワンクラゲの緑色蛍光タンパク質 (GFP) で光らせることに成功したことから可能となった。脳の中にも腎臓と同じ仕組みがあり、それによってバソプレシンが働いていたのは驚くべき発見であり、脳梗塞・脳外傷や低ナトリウム血症などに伴い脳の細胞が膨らんでしまう脳浮腫の病態解明と治療法開発に役立つと期待される [Science Signaling 25 January (2011)]。

ミクログリアの遊走性から貪食性へのモーダルシフト：ミクログリアは脳内免疫担当細胞として知られ、種々のサイトカイン放出、傷害部位への遊走能、貪食能を呈して抗原提示を行う。これらの機能制御にアデノシン三リン酸 (ATP) 等の細胞外ヌクレオチドが重要な役割を果たしている。ATP センサーである P2 受容体はチャネル型 P2X 受容体 7 種類 (P2X₁₋₇) 及び G 蛋白共役型 P2Y 受容体 8 種類 (P2Y_{1,2,4,6,11-14}) が知られている。本研究では、ミクログリアの各種ヌクレオチドに対する応答性を検討し、ミクログリアが UDP (uridine 5' -diphosphate) に非常に高い応答性を示すこと、UDP の特異的受容体タンパク質 P2Y₆ 受容体が、ミクログリアに非常に強く発現していることを見出し、その機能を詳細に解析した。P2Y₆ 受容体は P2 受容体であるが、ATP 及び ADP といったアデニンヌクレオチドを認識せず、ピリミジンヌクレオチドである UTP の代謝産物 UDP により活性化される。驚くことに UDP 刺激わずか 15 分後には、ミクログリアの形態の劇的な変化、つまり突起の伸展 (図 7a (b) 矢印)、ファゴゾーム様の胞構造が多く観察された (図 7a (b) 矢頭)。UDP で刺激すると、ミクログリアは近傍の蛍光ゼイモザンビーズに触手を伸ばし、即座にこれを貪食した。この貪食応答は、P2Y₆ 受容体の薬理的な抑制、及びアンチセンスオリゴヌクレオチドによる P2Y₆ 受容体ノックダウンによりほぼ消失することから、P2Y₆ 受容体依存的であることが確認できた。P2Y₆ 受容体は脳内の「掃除屋」のスイッチとして働いていることがわかった。

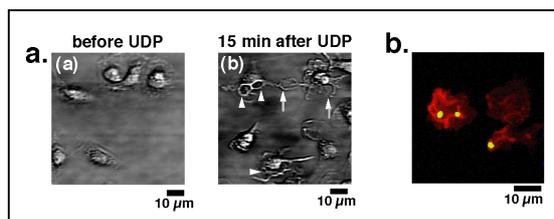


図 7 UDP 刺激によるミクログリアの形態変化
a. UDP (100 μM) 刺激 15 分後、ミクログリアは突起を伸展させ (矢印)、細胞内にファゴゾーム様の構造を呈する (矢頭)。b. ファゴサイトキャップと呼ばれるアクチンが集積した構造が観察され、周辺部にゼイモザンビーズの接着が観察できる。

次に、*in vivo* モデルを用いて P2Y₆ 受容体依存的な貪食作用を検討した。まず、カイニン酸 (KA) の腹腔内投与による痙攣モデルを作成し、海馬の神経細胞及びミクログリアの変化を詳細に検討した。KA 投与により、海馬 CA1 及び CA3 領域の神経細胞が消失し、その周りに非常に活性化したミクログリア (Iba1 陽性細胞、緑) が劇的に増大した。いくつかのミクログリアでは神経細胞を貪食している像が認められた。また、KA 投与により増大したミクログリア特異的に、P2Y₆ mRNA シグナルが観察された。つまり、KA 処置により、ミクログリアが傷害部位に集積し、そのミクログリア特異的に P2Y₆ 受容体の upregulation が起きることが明らかになった。また、この KA モデルを用いて UDP の放出 (UTP) 及び蛍光ビーズの取り込みを *in vivo* で確認した。

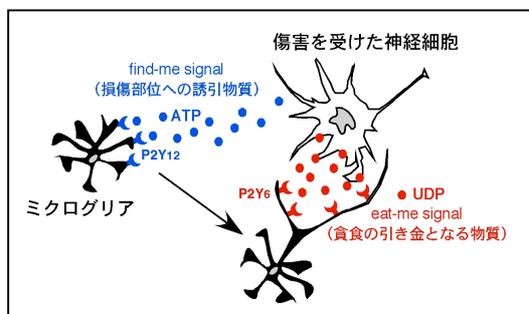


図 8 UDP 刺激によるミクログリアの貪食能

これまでミクログリアが神経細胞のダメージの程度をどの様に見分け、またどの様なシグナルで貪食を開始するのかがよくわかっていなかった。今回、本研究では、損傷部位から漏出する (放出される) UDP

がその食食を促すシグナルであり、またミクログリア P2Y₆受容体はそのセンサーであることを明らかとした (図 8)。ATP も UDP も神経細胞の傷害を周辺細胞に知らせる重要な分子として働き、共にミクログリアのダイナミックな動きを制御している。しかし ATP は P2Y₁₂受容体を介して化学走性を制御するが食食能には全く影響せず、逆に UDP は P2Y₆受容体を介して食食能を亢進させるが化学走性には関与していなかった。このように、ミクログリアは、細胞外ヌクレオチド ATP 及び UDP をそれぞれ厳密に見分け、それぞれの分子に応じた独立した応答を行うことにより、病態時の脳機能を極めて巧妙に制御していることが明らかとなった [Nature 446(7139):1091-5. (2007)]。

ナトリウムチャネル Na_x に対する自己抗体の産生が本態性高 Na 血症の原因となる：血中 Na レベルが恒常的に高くなる疾患の中に本態性高 Na 血症 (essential hypernatremia) と呼ばれるものがある。その多くは、脳腫瘍形成や外傷によりバソプレッシン産生細胞のある脳内視床下部領域が損傷を受けてバソプレッシンの分泌能が低下したケースである。しかし、核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて検査を行っても著明な脳の異常が見当たらない原因不明の症例が報告されていた。今回、その一症例を解析し、患者の体内で体液 Na レベルセンサー分子 Na_x に対する自己抗体が産生されていたことを見出した。Na_x は細胞外の Na 濃度が約 150 mM を越えると開く性質があり、脳室周囲器官に属する脳弓下器官 (subfornical organ, SFO) や終板脈器官 (organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT) のグリア細胞 (上衣細胞やアストロサイト) に発現している (図 9)。

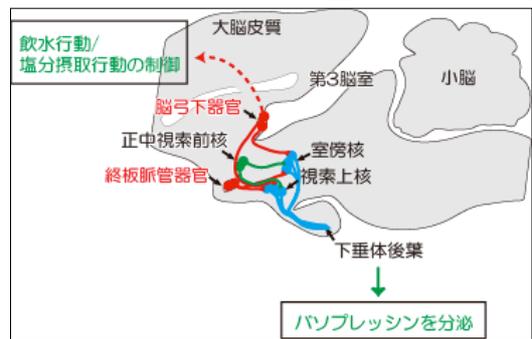


図 9 脳の断面図

一般に長時間の絶水により体液中の Na 濃度が上昇した場合、動物は喉の渇きを覚えて水分の補給を行う一方、塩分摂取を回避する。ところが、Na_x 遺伝子ノックアウトマウス (Na_x-KO マウス) は、脱水により体液中の Na レベルが上昇しても、それを感知できないことから塩分摂取を回避しない。SFO において Na_x は、体液 Na レベルの上昇に応じて Na⁺ を流入させることによりグリア細胞からの乳酸放出を制御し、これをグリオトランスミッターとしてニューロンの活動を制御する。この情報伝達を介して、脱水時の塩分摂取行動の制御が行われていると考えられる。

今回調べた患者は、入院時に血中 Na レベルが 199 mEq/l という非常に高い値を示したにも関わらず、口渇感を訴えなかった。血中 Na レベルは 1 日 1000~1500 ml の飲水を義務付けることで比較的安定した。このことから、患者が口渇感を欠き、十分な水分補給をできていないものと考えられた。さらに、バソプレッシンの分泌が血中 Na レベルから想定される値よりも著しく低かった。そのため、まず Na_x 遺伝子を調べたが、異常は認められなかった。患者には入院後の検査で右副腎近傍に腫瘍が見つかり摘出した。一般に、末梢の腫瘍に反応して産生された自己抗体が神経系に障害を及ぼす自己免疫疾患がいくつか知られており、腫瘍随伴性神経疾患 (または傍腫瘍性神経障害症候群) と呼ばれる。そこで患者血清を調べたところ、ヒト及びマウスの Na_x を認識する自己抗体があることを見出した。次に腫瘍を詳細に調べたところ、シユワン様細胞が大半を占め、Na_x を発現していた。一般的に、同種の腫瘍では Na_x 陽性のグリア細胞は認められないことから、この特異な腫瘍の発生が自己免疫発生の原因と推定された。患者の症状が自己免疫疾患によるものか調べるために、患者血清の免疫グロブリン (Ig) 画分をマウスに静脈注射し、患者の症状が再現されるか調べた。その結果、餌を与えない条件下で対照群 (生理食塩水や健常者の Ig 画分を投与したマウス) よりも飲水量が有意に減少していた。また、脱水時のバソプレッシン分泌量が十分でなく、脱水状態においても尿量抑制が不十分であった。

Na_x 発現部位のうち、SFO は Na_x による体液 Na レベル検出と脱水時の塩分回避行動の制御中枢である。また、SFO から視索上核、室傍核のバソプレッシン産生細胞に神経投射があることが知られており、脱水に伴うバソプレッシン分泌の制御に関与していると考えられている(図 9)。Na_x を発現している上皮細胞やアストロサイトはセンシング細胞というだけでなく神経細胞を保護する役目も果たしており、一部の細胞が失われただけでも神経活動制御に機能不全が起きると考えられる。SFO 及び OVLT が機能不全を起こした結果、脱水に伴う飲水や塩分摂取の回避やバソプレッシンの分泌制御が正常にできなくなり、高 Na 血症を呈したものと考えられる [Neuron 66: 508-522 (2010)]。

NHE1 の脂質センサーを介する新しい活性制御機構と心疾患における病態的役割 :

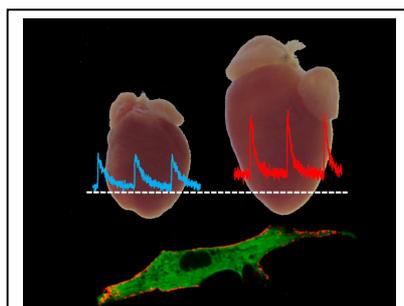


図 10. 活性化型 NHE1 をマウス心臓に発現すると著しい心肥大を起こす (右の心臓)。Tg 由来心筋細胞では細胞内 Ca²⁺濃度の著明な増加が認められる (右の Ca²⁺トレース)。下は培養心筋細胞の NHE1 (赤) と転写制御因子 HDAC4 (緑) による二重染色。NHE1 を発現しないと HDAC4 は核内に局在するが(図なし)、NHE1 を発現すると図に示したように核外移行が生じ、Ca²⁺依存性心肥大シグナルが活性化されたことを示す。

プロトン(H⁺)は生体の重要な情報伝達因子の一つである。Na⁺/H⁺交換輸送体(NHE)は細胞内に pH センサーを内蔵するトランスポーターである。普遍型アイソフォーム NHE1 はホルモン等の液性因子や高浸透圧などの機械的刺激に反応して活性化され、増殖、収縮、分泌などの種々の細胞機能に最適なイオン環境を整備する役目を担うが、過剰な活性化は心臓病や癌に重大な悪影響を及ぼす。これら活性の変化は pH センサーの H⁺感受性の変化によって起こると考えられる。NHE1 活性化によってまず起こることは、①細胞内 pH (pH_i) 上昇、②細胞内 Na⁺濃度 ([Na⁺]_i) 上昇、③細胞外酸性化という三つのイオン変化である。今回、NHE1 の過剰な活性化が心肥大・心不全を起こす Ca²⁺シグナルを惹起することを見出した。

まず NHE1 の阻害ドメイン 7 を欠損した活性化型 NHE1 を心筋特異的に高発現するトランスジェニック (Tg) マウスを作成した。Tg マウス心筋は生後 20-40 日令で顕著な心肥大を呈し(図 10)、さらに拡張型心筋症の形態的特徴を示した。心エコーによる解析から、Tg 心筋では心機能低下ならびに不整脈が認められ、すべてのマウスは 200 日以内に死に至った。活性化のメカニズムとして、NHE1 には生理活性脂質であるジアシルグリセロール (DAG) やその強力なアナログであるホルボールエステル (PE) が直接結合する脂質センサーが存在し、形質膜との相互作用の増強に伴う構造変化が NHE1 活性化の本質的なメカニズムであることを見出した [Circ Res 103, 891-9 (2008) J Biol Chem 285, 26652-61 (2010)]。

A03 班

匂い・フェロモン受容体の同定とシグナルトランスダクション機構の解明 : 嗅覚は、動物が外界を認識するために発達させてきた「五感」のうち、味覚とともに、外界の化学物質を認識する役割を担っている。嗅覚器は魚類などの水棲動物を除いて、主に揮発性の低分子有機化合物を匂い物質として受容する。動物にとってこれらの物質は、単に物性および構造の異なる化学的シグナルとしての意味合い以上に、採餌や繁殖行動における時空間的な行動制御において重要な役割をもっている。

動物の中でもっとも多様な進化を遂げた昆虫は、もっとも優れた嗅覚器の持ち主でもある。特におよそ 100

年前にファーブルによって記述され、その50年後にButenandt等により同定されるに至ったメスカイコガから放出されオスの性行動を活性化する性フェロモン、ボンビコールとその生物学的作用は、昆虫嗅覚器の特性をあまねく世間へアピールするとともに、多くの生物学者を魅了してきた。その後現在に至るまで、昆虫では既に3000種以上のフェロモンが同定されているが、脊椎動物とは異なって、受容体を含め、その受容機構の解明は全く進展していなかった。

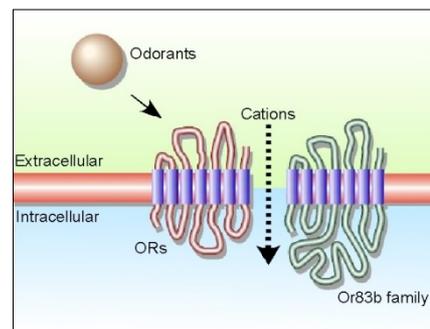


図 11 嗅覚受容体複合体が構成する匂い活性型イオンチャネルのモデル

そこで本研究ではまず、ボンビコール受容体の同定を試みた。ボンビコールには成虫のオスのみが反応することから、受容体はオスのみで発現しているであろうと考え、オスの触角特異的に発現する遺伝子の中から7回膜貫通型受容体遺伝子 BmOr-1 を単離した。この全長遺伝子を触角内在性 Gαq タンパク質とともにアフリカツメガエル卵母細胞に発現させたところ、ボンビコール特異的に Gαq タンパク質の下流で活性化される Ca²⁺活性型 Cl⁻チャネル電流が生じた。この結果から世界で初めて、昆虫のフェロモン受容体として BmOr-1 を同定することが出来たが、その活性化には高濃度のボンビコールを必要とし、生体での高い感受性を説明するに至らなかった。つまり Gαq タンパク質、BmOr-1 受容体以外の何らかの因子が昆虫のフェロモン・匂い受容に必要であると思われた。そこで、ショウジョウバエで発見され、他の昆虫にも高い相同性で保存されている Or83b が昆虫の匂い・フェロモン受容に必須の分子であると考え、カイコガの Or83b ファミリー受容体 BmOr-2 も同定し、BmOr-1 と共発現させた。その結果、BmOr-1 は BmOr-2 と複合体を構成し、その膜発現量の増加とともに、ボンビコールに対する応答性も数百倍にまで増大することがわかった。またボンビコール刺激により、カチオン非選択性の電流が活性化されていた。つまり、受容体複合体は、新規の分子メカニズムを利用して匂いやフェロモンといった化学シグナルを電気シグナルへ変換しており、受容体複合体そのものが昆虫の高感度な匂い応答性を支える分子基盤であると思われた。そこで受容体複合体が匂い応答を生み出す分子メカニズムを明らかにするために様々な昆虫の匂い・フェロモン受容体を哺乳類培養細胞および卵母細胞に発現させ、その匂い応答をパッチクランプとカルシウムイメージングを用いて解析した結果、ショウジョウバエおよびハマダラカの嗅覚受容体の再構成に成功し、特にショウジョウバエの Or47a および Or83b 受容体の複合体、ハマダラカの GPROR2 および Or83b ホモログである GPROR7 受容体の複合体から効率よく whole-cell mode 記録およびカルシウムイメージングで匂い応答を記録できることがわかった。さらに、受容体複合体そのものが匂いで活性化されるカチオン非選択的なチャネルを構成することが明らかとなった。この結果を元に、この昆虫嗅覚受容体複合体が自発的なチャネルの開口を示し、嗅細胞の自発的な発火を引き起すという、新しいモデルを提唱した (図 11) [Nature 452: 1002-6 (2008)]。

精子走化性運動におけるカルシウムの役割 : ヒトをはじめ多くの動物は性を持ち、雄由来の精子と雌由来の卵とが受精という融合をおこすことによって新しい世代を生み出す。その過程で精子は卵を探して遊泳するが、この際に卵または雌性器官に対して精子が誘引される現象(精子走化性)が、クラゲやホヤ等の海産無脊椎動物からマウスやヒトにいたる脊椎動物まで、多くの動物で報告されている。この精子走化性は、受精の際に精子が同種の卵を効率的に探し出すことに役立っており、特に体外受精を行う海産動物で顕著に観察されることから、体外受精を行う生物の生殖戦略上で重要な役割を担っていると思われる。しかし、現象が広く知られているのにも関わらず、その分子機構はまだほとんど解明されていない。そこで尾索動物カタユレイボヤを主に用いてこの精子走化性現象の解析を行った。

走化性運動時の精子は、誘引源から遠ざかると遊泳方向が急激に変化し、引き続いて誘引源方向へと直進するという特徴的な方向転換 (Turn) をする。このターンは精子鞭毛の運動波形の対称性が一過的に変化することで引き起こされるが、これまでの細胞膜を除去した精子での実験などから、細胞内 Ca^{2+} 濃度に比例して鞭毛波形が非対称的となる、つまり鞭毛波形の対称性が細胞内 Ca^{2+} 濃度によって一律的に決まっていたと考えられていた。しかし、発光ダイオード (LED) を用いたストロボ照明装置を蛍光顕微鏡に組み込んだ高速イメージングシステムを開発し、鞭毛運動の詳細な観察を行った結果、走化性運動時の精子では、鞭毛波形の変化が見られる直前に細胞内 Ca^{2+} の一過的な上昇 (Ca^{2+} バースト) 起こることが明らかとなった (図 12)。また、このときの鞭毛波形変化と細胞内 Ca^{2+} 濃度について詳しく解析したところ、

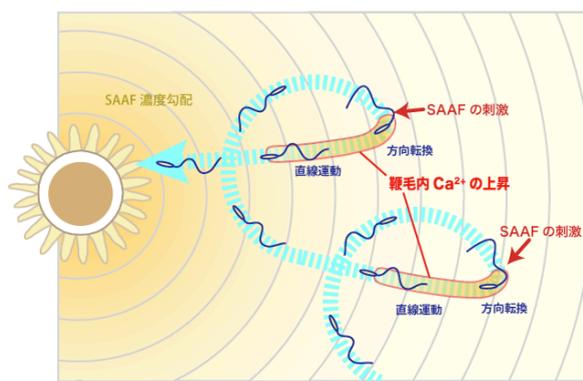


図 12 走化性運動時の精子軌跡と鞭毛内 Ca^{2+} 変化 卵に対して走化性を示す精子は、卵から遠ざかるときに遊泳方向が大きく変化する。精子は誘引物質濃度が極小になる点 (矢印) を検出して鞭毛内 Ca^{2+} の上昇 (Ca^{2+} バースト) が生じ、それによって非対称>対称という一過的な鞭毛波形変化が連続的に誘導されることがわかった。

これまで考えられてきた Ca^{2+} 濃度による一律的な調節機構だけでは説明できない、新しい波形制御のメカニズムが存在することがわかった。すなわち、走化性運動時に見られる一過的な非対称>対称という鞭毛波形変化は、その波形変化に沿った鞭毛内 Ca^{2+} の変化がある訳ではなく、 Ca^{2+} バーストによって鞭毛波形が非対称型>対称型と連続的にモーダルシフトすることで起こると考えられる。さらに精子走化性の最大の謎である、精子がどのように誘引物質を感知しているのかを明らかにするために、誘引物質濃度勾配中において Ca^{2+} バーストがどこで起こるかを調べた。すると精子は誘引源に向かって泳いでいるときではなく、常に誘引源から最も離れたときに反応していることが明らかとなった。以上のことから、精子は精子誘引物質である SAAF の濃度変化を常に感知し、誘引物質濃度が減少から上昇に変わる点 (濃度変化の極小値) を検出し、 Ca^{2+} バーストが生じることで鞭毛波形を瞬時に変化させ、遊泳方向の転換を行っているのではないかと考えられる。

鞭毛や繊毛の運動は、精子の運動だけでなく、発生の際の左右軸の決定や気管における細菌感染の防止など、多くの生理現象に重要な役割を担っている。本研究によって得られた結果および鞭毛のイメージングシステムは、長年の謎であった精子運動の制御システムの解明につながるのと同時に、これら鞭毛繊毛運動の研究を進める上でも大きく役立つと思われる [Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 105: 19311-6 (2008)]。

運動後に遅れて現れる筋肉痛 (遅発性筋痛) の発症機序の解明 : 不慣れな強い運動をした時、直後にはとくに痛みが無かったのに、翌日になってから使った筋肉を圧したり動かしたりすると痛みがでたと言う経験は、ほとんどの人が持っている。このような筋肉痛を遅発性筋痛という。これを起こしやすい運動パターンは、筋肉が伸張を受けた状態で収縮する伸張性収縮 (LC) である。これがどうして起るのかについてはいろいろ説があるが、筋の微細損傷による炎症によるという説が最も広く受け入れられてきた。しかし痛みが出る時期と炎症像が出る時期が一致しないことや、炎症にしては消炎鎮痛薬が効きにくいことから、運動時に生じる物質が遅発性筋痛の引き金を引いているのではないかと仮説を立て実験を行った。運動中に筋から放出される物質は多く報告されているが、ブラジキニン (BK) に着目した。

まず、遅発性筋痛モデルの作製を試み、ラットの長指伸筋に LC を負荷するというモデルの作製に成功した。筋の圧痛閾値を測定することで痛みの評価を行った。通常の下腿伸筋の圧痛閾値は 1000 mN (約 100 g 重) であるが、このような運動をさせると LC 負荷翌日から閾値が低下し、3 日後まで低下し続け、4 日目には運動負荷前の値に戻った。遅発性筋痛への BK の影響を調べるため、B2 受容体拮抗薬を運動負荷前に投与

したところ、遅発性筋痛の発生が完全に抑えられた。しかし、B2 受容体拮抗薬を運動 30 分以降に投与しても全く効果が無かったことから、BK がその後の筋痛へいたる過程のトリガーではあるが、痛みを直接引き起こす物質ではないということが示唆された。

次に神経成長因子 (NGF) に着目した。これは炎症部位で産生され、熱や機械刺激に対する痛覚過敏を起こすことが主に皮膚で知られていた。また、神経損傷や虚血状態において筋で産生されると報告されている。そこで NGF の筋における発現を検討した結果、興味深いことに、その発現量は運動直後から 6 時間後までは全く変化せず、遅発性筋痛が出始める 12 時間後から増大し、2 日後まで増大が続いた。また、遅発性筋痛が生じている時期に筋に NGF の抗体を注射した結果、症状の改善がみられた。さらに NGF の作用部位を検討するために、神経-筋標本を用いて痛みの受容器の圧迫刺激に対する NGF の作用を検討したところ、痛み受容器の圧迫に対する反応閾値は NGF 投与により低下し、同じ圧迫刺激に反応して生じる活動電位の数は増大した。この実験により、NGF の痛み増強作用は、末梢性であることが明らかになった。

次に、NGF は痛み受容器をどのように感作しているのか調べたいと考えた。以前に行った薬理学的実験で TRP チャネルの関与が示唆されているので、どの TRP チャネルが関与しているかノックアウトマウスを用いて検討した結果、運動負荷前の圧痛閾値は wild type マウスと差が無いが、運動負荷後に TRPV1 ノックアウトマウスで機械逃避反応閾値が全く低下しなかった。つまり TRPV1 が運動後の機械痛覚過敏に重要な役割を担っていることが明らかとなった。以上のように、運動中に生じた BK が B2 受容体を介し、NGF の産生を高め、この NGF が痛み受容器の機械刺激に対する反応を増強する結果、遅発性筋痛が生じることがわかった (図 13)。しかし、この系が遅発性筋痛を起こす唯一の系ではなく、Cox-2 - グリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) という経路の存在も見いだしている。ただし、この 2 つの経路のうち一方を抑制するだけで遅発性筋痛は全く生じないので、どこかで両者が相互作用している可能性がある。

遅発性筋痛は治療をしなくても 1 週間以内に消えるので生理的な痛みともいえるが、その存在はアスリートの運動能力の低下や、運動習慣のない人に運動を続けさせるうえで問題となるので、本研究がその対策へもつながると考えている。さらに臨床的に問題である筋・筋膜性疼痛症候群と共通の症状を示すことから、この症候群の発生メカニズムや治療法の開発にも役立つと考えられる [J Neurosci 2010; 30: 3752-6]。

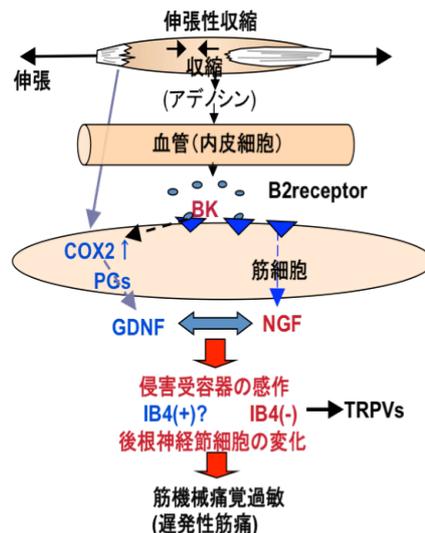


図 13. 遅発性筋痛を生じる 2 つの経路 (模式図)

特許

	全体	A01班	A02班	A03班
特許	40件	12件	11件	17件

代表例

1. 特願 2009-517731 「作用選択的ビタミンD受容体作用剤」発明者: 榎島誠、石澤通康、松縄学、山田幸子 出願人: 学校法人日本大学 (PCT 国際出願)
2. 特願 2010-265375 「光照射装置及び顕微鏡」発明者: 上野賢一、八尾 寛、出願人: アスカカンパニー株式会社、国立大学法人東北大学。出願日: 2010 年 11 月 29 日
3. 特願: PCT/JP2011/058804 「ウイルス感染抑制および/または感染症治療剤、ならびにウイルスの感染を抑制および/または感染症を治療する方法」発明者: 大場雄介、宮崎忠昭。出願日: 2011 年 4 月 7 日

5. 研究成果の取りまとめの状況

特定領域での研究内容・成果は逐次、ホームページで発表してきた。また、平成 18 年 8 月の発足から毎年度末に成果取りまとめをしている。

平成 23 年 3 月の特定領域の終了後もホームページを維持し、引き続き班員の顕著な研究成果を発信し続けてきた。それは、セルセンサーに関する研究の成果が論文等として発表されるのにかなりの時間がかかると予想されるためである。平成 23 年度は本特定領域の成果とりまとめのため、総括班として科学研究費申請を行い、2,800 千円の支援を受けることが決まった。申請書には以下の研究計画をまとめた。

- 1) 5 年間の研究成果をまとめて研究報告書としてまとめる。
このために、必要に応じて総括班会議を開催して意見交換を行う。
- 2) 5 年間の研究成果を特定領域「細胞感覚」HP で発信する。
- 3) 国際学術誌に特集を組んでもらい、セルセンサー、モーダルシフトの概念を世界に向けて発信する。
- 4) 参加研究者間で効率よく遺伝子、抗体、遺伝子改変マウスの共同利用が可能になるシステムの構築を行ってきたが、領域終了後もそのシステムが効率よく維持されるよう体制を整える。
- 5) 本特定領域に参加した研究者が行うセルセンサーに関連したシンポジウム・研究会の支援を行う。
- 6) 本領域の活動と平行して、全く異なる組織として「若手の会」が行われてきた。細胞感覚研究を広める上で若い研究者の育成は必要不可欠と考えて組織されてこの「若手の会」は特定領域終了後も維持されると期待し、その活動を支援する。

総括班として上記の計画を淀みなく実行することによって、5 年間の研究成果をまとめ、発信していこうと考えている。

6. 研究成果の公表の状況

(1) 主な論文等

	全体	A01班	A02班	A03班
原著論文	509報	179報	122報	208報

二重線は研究代表者、一重線は研究分担者、*は責任著者を示す

A01班 (179報中)

1. Shibasaki, K., Suzuki, M., Mizuno, A. and *Tominaga, M. Effects of body temperature on neural activity in the hippocampus: regulation of resting membrane potentials by transient receptor potential vanilloid 4. **J. Neurosci.** 27: 1566-1575, 2007. 引用31回
2. Fujita, F., Uchida, K., Moriyama, T., Shima, A., Shibasaki, K., Inada, H., Sokabe, T. and *Tominaga, M. Intracellular alkalization causes pain sensation through activation of TRPA1 in mice. **J. Clin. Invest.** 118: 4049-4057, 2008. 引用10回
3. Shihira-Ishikawa, I., Nakamura, T., Higashi, S. and *Watanabe, M. Distinct responses of chloroplasts to blue and green laser microbeam irradiations in the centric diatom *Pleurosira laevis*. **Photochem Photobiol.** 83: 1101-1109, 2007. 引用1回
4. Schroder-Lang, S., Schw rzel, M., Seifert, R., Str nker, T., Kateriya, S., Looser, J., Watanabe, M., Kaupp, U. B., Hegemann, P. and *Nagel, G. Fast manipulation of cellular cAMP level by light in vivo. **Nat Methods.** 4: 39-42, 2007. 引用33回
5. Ishizawa, M., Matsunawa, M., Adachi, R., Uno, S., Ikeda, K., Masuno, H., Shimizu, M., Iwasaki, K., Yamada, S. and *Makishima, M. Lithocholic acid derivatives act as selective vitamin D receptor modulators without inducing hypercalcemia. **J.Lipid Res.** 49: 763-772, 2008. 引用21回
6. Uno, S., Endo, K., Jeong, Y., Kawana, K., Miyachi, H., Hashimoto, Y. and *Makishima, M. Suppression of [beta]-catenin signaling by liver X receptor ligands. **Biochem. Pharmacol.** 77: 186-195, 2009. 引用8回
7. Koch, H. P., Kurokawa, T., Okochi, Y., Sasaki, M., *Okamura, Y. and *Larsson, H. P. Multimeric nature of voltage-gated proton channels. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 105: 9111-9116, 2008. 引用30回
日本経済産業新聞、**Science Daily, USA**などにとりあげられた
8. Iwasaki, H., Murata, Y., Kim, Y., Hossain, MI., Worby, CA., Dixon, JE., McCormack, T., Sasaki, T., and *Okamura, Y. A voltage-sensing phosphatase, Ci-VSP, which shares sequence identity with PTEN, dephosphorylates phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 105: 7970-7975, 2008. 引用19回 朝日新聞等で紹介された
9. Deyama, S., Katayama, T., Ohno, A., Nakagawa, T., Kaneko, S., Yamaguchi, T., Yoshioka, M. and *Minami, M. Activation of the fÅ-Adrenoceptor-Protein Kinase A Signaling Pathway within the Ventral Bed Nucleus of the Stria Terminalis Mediates the Negative Affective Component of Pain in Rats. **J. Neurosci.** 28: 7728-7736, 2008. 「This Week in The Journal」 引用16回
10. Wang, H., Sugiyama, Y., Hikima, T., Sugano, E., Tomita, H., Takahashi, T., Ishizuka, T. and *Yawo, H. Molecular determinants differentiating photocurrent properties of two channelrhodopsins from *Chlamydomonas*. **J. Biol Chem.** 284: 5685-5696, 2009. 引用10回
11. Kim, MS., Kondo, T., Takada, I., Youn, MY., Yamamoto, Y., Takahashi, S., Matsumoto, T., Fujiyama, S., Shirode, Y., Yamaoka, I., Kitagawa, H., Takeyama, K., Shibuya, H., Ohtake, F., and *Kato, S.. DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. **Nature.** 461: 1007-1012, 2009. 引用48回

12. Iida, K., Teng, J., Tada, T., Saka, A., Tamai, M., Izumi-Nakaseko, H., Adachi-Akahane, S. and *Iida, H. Essential, Completely Conserved Glycine Residue in the Domain III S2-S3 Linker of Voltage-gated Calcium Channel alpha 1 Subunits in Yeast and Mammals. **J. Biol. Chem.** 282: 25659-25667, 2007. 引用6回
13. Nakada, T., Westhoff, C. M., Yamaguchi, Y., Hyodo, S., Li, X., Muro, T., Kato, A., Nakamura, N. and *Hirose, S. Rhesus glycoprotein p2 (Rhp2) is a novel member of the Rh family of ammonia transporters highly expressed in shark kidney. **J. Biol. Chem.** 285: 2653-2664, 2010. 引用1回
14. Furutani, Y., Murata, T. and *Kandori, H. Sodium or Lithium Ion-Binding-Induced Structural Changes in the K-Ring of V-ATPase from *Enterococcus hirae* Revealed by ATR-FTIR Spectroscopy. **J. Am. Chem. Soc.** 133: 2860-2863, 2011. 引用0回
15. Imura, A., Tsuji, Y., Murata, M., Maeda, R., Kubota, K., Iwano, A., Obuse, C., Togashi, K., Tominaga, M. Kita, N. Tomiyama, K., Iijima, J., Nabeshima, Y., Fujioka, M., Asato, R., Tanaka, S., Kojima, K., Ito, J., Nozaki, K., Hashimoto, N., Ito, T., Nishio, T., Uchiyama, T., Fujimori, T., and *Nabeshima, Y. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. **Science.** 316: 1615-1618, 2007. 引用92回
16. Takahashi, H., Yoshihara, S., Nishizumi, H. and *Tsuboi, A. Neuropilin-2 is required for the proper targeting of ventral glomeruli in the mouse olfactory bulb. **Mol. Cell. Neurosci.** 44: 233-245, 2010. 引用2回 毎日新聞等で紹介された
17. Moritoh, S., Tanaka, K. F., Jouhou, H., Ikenaka, K. and *Koizumi, A. Organotypic Tissue Culture of Adult Rodent Retina Followed by Particle-Mediated Acute Gene Transfer In Vitro. **PloS one.** 5: e12917, 2010. 引用0回 日本経済新聞等で紹介された
18. Hibino, K., Shibata, T., Yanagida, T. and *Sako, Y. A RasGTP-induced conformational change in C-RAF is essential for accurate molecular recognition. **Biophys J.** 97: 1277-1287, 2009. 引用1回
19. Sawai, H., Sugimoto, H., Kato, Y., Asano, Y., Shiro, Y. and *Aono, S. X-ray crystal structure of Michaelis complex of aldoxime dehydratase. **J. Biol. Chem.** 284: 32089-32096, 2009. 引用1回
20. Watai, Y., *Kobayashi, A., Nagase, H., Mizukami, M., McEvoy, J., Singer, J. D., Itoh, K. and *Yamamoto, M. Subcellular localization and cytoplasmic complex status of endogenous Keap1. **Genes Cells.** 12: 1163-1178, 2007. 引用23回
21. *Amina, S., Hashii, M., Ma, W. J., Yokoyama, S., Lopatina, O., Liu, H. X., Islam, M. S. and Higashida, H. Intracellular calcium elevation induced by extracellular application of cyclic-ADP-ribose or oxytocin is temperature-sensitive in rodent NG108-15 neuronal cells with or without exogenous expression of human oxytocin receptors. **J Neuroendocrinol.** 22: 460-466, 2010. 引用1回
22. Hizukuri, Y., Kojima, S., Yakushi, T., Kawagishi, I. and *Homma, M. Systematic Cys mutagenesis of FlgI, the flagellar P-ring component of *Escherichia coli*. **Microbiology.** 154: 810-817, 2008. 引用5回
23. Kishimoto, K., *Matsui, K., Ozawa, R. and Takabayashi, J. Direct fungicidal activities of C6-aldehydes are important constituents for defense responses in Arabidopsis against Botrytis cinerea. **Phytochemistry.** 69: 2127-2132, 2008. 引用5回
24. Shiuchi, T., Haque, M. S., Okamoto, S., Inoue, T., Kageyama, H., Lee, S., Toda, C., Suzuki, A., Bachman, E. S., Kim, Y. B., Sakurai, T., Yanagisawa, M., Shioda, S., Imoto, K. and *Minokoshi, Y. Hypothalamic orexin stimulates feeding-associated glucose utilization in skeletal muscle via sympathetic nervous system. **Cell Metab.** 10: 466-480, 2009. 引用17回
日本経済新聞等の新聞、テレビニュース、Newton等の雑誌など各メディアにとりあげられた

A02班 (122報中)

1. Numata, T., Shimizu, T. and *Okada, Y. TRPM7 is a stretch- and swelling-activated cation channel involved in volume regulation in human epithelial cells. **Am J Physiol Cell Physiol.** 292: C460-7, 2007. 引用39回
2. Sato, K., Numata, T., Saito, T., Ueta, Y. and *Okada, Y. V receptor-mediated autocrine role of somatodendritic release of AVP in rat vasopressin neurons under hypo-osmotic conditions. **Sci Signal.** 4: ra5, 2011. 引用0回 読売新聞等の新聞で紹介された
3. Hashimoto, H., Fujihara, H., Kawasaki, M., Saito, T., Shibata, M., Otsubo, H., Takei, Y. and *Ueta, Y. Centrally and peripherally administered ghrelin potently inhibits water intake in rats. **Endocrinology.** 148: 1638-1647, 2007. 引用25回
4. Suzuki, H., Kawasaki, M., Ohnishi, H., Otsubo, H., Ohbuchi, T., Katoh, A., Hashimoto, H., Yokoyama, T., Fujihara, H., Dayanithi, G., Murphy, D., Nakamura, T. and *Ueta, Y. Exaggerated response of a vasopressin-enhanced green fluorescent protein transgene to nociceptive stimulation in the rat. **J Neurosci.** 29: 13182-13189, 2009. 引用4回
5. *Iwata, Y., Katanosaka, Y., Arai, Y., Shigekawa, M. and Wakabayashi, S. Dominant-negative inhibition of Ca²⁺ influx via TRPV2 ameliorates muscular dystrophy in animal models. **Hum. Mol. Genet.** 18: 824-834, 2009. 引用16回
6. Nakamura, T. Y., Iwata, Y., Arai, Y., Komamura, K. and *Wakabayashi, S. Activation of Na⁺/H⁺ exchanger 1 is sufficient to generate Ca²⁺ signals that induce cardiac hypertrophy and heart failure. **Circ. Res.** 103: 891-899, 2008. 引用11回
7. Fujishita, K., Ozawa, T., Shibata, K., Tanabe, S., Sato, Y., Hisamoto, M., Okuda, T. and *Koizumi, S. Grape seed extract acting on astrocytes reveals neuronal protection against oxidative stress via interleukin-6-mediated mechanisms. **Cell Mol Neurobiol.** 29: 1121-1129, 2009. 引用2回
8. Koizumi, S., Shigemoto-Mogami, Y., Nasu-Tada, K., Shinozaki, Y., Ohsawa, K., Tsuda, M., Joshi, B. V., Jacobson, K. A., Kohsaka, S. and *Inoue, K. UDP acting at P2Y₆ receptors is a mediator of microglial phagocytosis. **Nature.** 446: 1091-1095, 2007. 引用121回
毎日新聞等の新聞、テレビニュース、ネイチャーダイジェスト等の雑誌、Webニュースなど各メディアにとりあげられた
9. Hiyama, T. Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiwara, H., Niimura, F. and *Noda, M. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. **Neuron.** 66: 508-522, 2010. 引用2回 日経産業新聞等の新聞、Webなどで多く紹介された
10. #Shimizu, H., #Watanabe, E., #Hiyama, T. Y., Nagakura, A., Fujikawa, A., Okado, H., Yanagawa, Y., Obata, K. and *Noda, M. Glial Nax channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. **Neuron.** 54: 59-72, 2007. [#:equal contributors] 引用25回
朝日新聞等の新聞、Webなどで多く紹介された
11. Tsujita, T., Li, L., Nakajima, H., Iwamoto, N., Nakajima-Takagi, Y., Ohashi, K., Kawakami, K., Kumagai, Y., Freeman, B. A., Yamamoto, M. and *Kobayashi, M. Nitro-fatty acids and cyclopentenone prostaglandins share strategies to activate the Keap1-Nrf2 system: a study using green fluorescent protein transgenic zebrafish. **Genes Cells.** 16: 46-57, 2011. 引用0回
12. *Tomura, H., Wang, J. Q., Liu, J. P., Komachi, M., Damirin, A., Mogi, C., Tobo, M., Nochi, H., Tamoto, K., Im, D. S., Sato, K. and Okajima, F. Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E₂ production in response to acidic pH through OGR1 in a human osteoblastic cell line. **J Bone Miner Res.** 23: 1129-1139, 2008. 引用12回

13. Kambara, Y., Shiba, K., Yoshida, M., Sato, C., Kitajima, K. and *Shingyoji, C. Mechanism regulating Ca²⁺-dependent mechanosensory behaviour in sea urchin spermatozoa. **Cell Struct Funct.** 36: 69-82, 2011. 引用0回
14. Tabata, T., Kawakami, D., Hashimoto, K., Kassai, H., Yoshida, T., Hashimotodani, Y., Fredholm, B. B., Sekino, Y., Aiba, A. and *Kano, M. G protein-independent neuromodulatory action of adenosine on metabotropic glutamate signalling in mouse cerebellar Purkinje cells. **J Physiol.** 581: 693-708, 2007. 引用10回
15. Sakai, H., Moriura, Y., Notomi, T., Kawawaki, J., Ohnishi, K. and *Kuno, M. Phospholipase C-dependent Ca²⁺-sensing pathways leading to endocytosis and inhibition of the plasma membrane vacuolar H⁺-ATPase in osteoclasts. **Am J Physiol Cell Physiol.** 299: C570-578, 2010. 引用1回
16. *Dezaki, K., Damdindorj, B., Sone, H., Dyachok, O., Tengholm A., Kurashina, T., Yoshida, M., Kakei, M., *Yada, T. Ghrelin attenuates cAMP-PKA signaling to evoke insulinostatic cascade in islet beta-cells. **Diabetes** (2011 in press). 引用0回
17. *Sawamura, D., Goto, M., Sakai, K., Nakamura, H., McMillan, J. R., Akiyama, M., Shirado, O., Oyama, N., Satoh, M., Kaneko, F., Takahashi, T., Konno, H. and Shimizu, H. Possible involvement of exon 31 alternative splicing in phenotype and severity of epidermolysis bullosa caused by mutations in PLEC1. **J Invest Dermatol.** 127: 1537-1540, 2007. 引用7回
18. Ito, H., Oshiro, T., Fujita, Y., Kubota, S., Naito, C., Ohtsuka, H., Murakami, H. and *Aiba, H. Pma1, a P-type proton ATPase, is a determinant of chronological life span in fission yeast. **J Biol Chem.** 285: 34616-34620, 2010. 引用0回

A03班 (208報中)

1. Sato, K., Pellegrino, M., Nakagawa, T., Vosshall, L. B. and *Touhara, K. Insect olfactory receptors are heteromeric ligand-gated ion channels. **Nature.** 452: 1002-1006, 2008. 引用142回
2. Haga, S., Hattori, T., Sato, T., Sato, K., Matsuda, S., Kobayakawa, R., Sakano, H., Yoshihara, Y., Kikusui, T. and *Touhara, K. The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor. **Nature.** 466: 118-122, 2010. 引用7回
朝日新聞等の新聞で紹介された
3. Takatsuru, Y., Fukumoto, D., Yoshitomo, M., Nemoto, T., Tsukada, H. and *Nabekura, J. Neuronal circuit remodeling in the contralateral cortical hemisphere during functional recovery from cerebral infarction. **J Neurosci.** 29: 10081-10086, 2009. 引用11回
4. Wake, H., Watanabe, M., Moorhouse, A. J., Kanematsu, T., Horibe, S., Matsukawa, N., Asai, K., Ojika, K., Hirata, M. and *Nabekura, J. Early changes in KCC2 phosphorylation in response to neuronal stress result in functional downregulation. **J Neurosci.** 27: 1642-1650, 2007. 引用37回
5. Yoshida, R., Ohkuri, T., Jyotaki, M., Yasuo, T., Horio, N., Yasumatsu, K., Sanematsu, K., Shigemura, N., Yamamoto, T., Margolskee, R. F. and *Ninomiya, Y. Endocannabinoids selectively enhance sweet taste. **Proc Natl Acad Sci USA.** 107: 935-939, 2010. 引用18回
6. Nakamura, Y., Sanematsu, K., Ohta, R., Shirosaki, S., Koyano, K., Nonaka, K., Shigemura, N. and *Ninomiya, Y. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. **Diabetes.** 57: 2661-2665, 2008. 引用20回
7. Sakurai, E., Kurihara, T., Kouchi, K., Saegusa, H., Zong, S. and *Tanabe, T. Upregulation of casein kinase Iε in dorsal root ganglia and spinal cord after mouse spinal nerve injury contributes to neuropathic pain. **Mol Pain.** 5: 74, 2009. 引用0回

8. Saegusa, H., Wakamori, M., Matsuda, Y., Wang, J., Mori, Y., Zong, S. and *Tanabe, T. Properties of human Cav2.1 channel with a spinocerebellar ataxia type 6 mutation expressed in Purkinje cells. **Mol Cell Neurosci.** 34: 261-270, 2007. 引用15回
9. Tsujimura, T., Hosoya, T. and *Kawamura, S. A single enhancer regulating the differential expression of duplicated red-sensitive opsin genes in zebrafish. **PLoS Genet.** 6: e1001245, 2010. 引用0回
10. Shiba, K., Baba, S. A., Inoue, T. and *Yoshida, M. Ca²⁺ bursts occur around a local minimal concentration of attractant and trigger sperm chemotactic response. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 105: 19312-19317, 2008. 引用10回 日経工業新聞等で紹介された
11. Ohtsuka, K., Atsumi, T., Fukushima, Y. and *Shiomi, K. Identification of a cis-regulatory element that directs prothoracicotrophic hormone gene expression in the silkworm *Bombyx mori*. **Insect Biochem Mol Biol.** 41: 356-361, 2011. 引用0回
12. *Shimizu-Okabe, C., Okabe, A., Kilb, W., Sato, K., Luhmann, H. J. and Fukuda, A. Changes in the expression of cation-Cl⁻ cotransporters, NKCC1 and KCC2, during cortical malformation induced by neonatal freeze-lesion. **Neurosci Res.** 59: 288-295, 2007. 引用11回
13. Kohno, K., Sokabe, T., Tominaga, M. and *Kadowaki, T. Honey bee thermal/chemical sensor, AmHsTRPA, reveals neofunctionalization and loss of transient receptor potential channel genes. **J Neurosci.** 30: 12219-12229, 2010. 引用0回 Web等で紹介された
14. Hotta, N., Taguchi, T. and *Mizumura, K. Low pH enhances response of thin muscle afferents to mechanical stimuli. **Adv Exp Med Biol.** 669: 315-318, 2010. 引用0回
15. Ishizaki, K., Chiyoda, S., Yamato, K. T. and *Kohchi, T. *Agrobacterium*-mediated transformation of the haploid liverwort *Marchantia polymorpha* L., an emerging model for plant biology. **Plant Cell Physiol.** 49: 1084-1091, 2008. 引用8回
16. Yamashita, T., Ohuchi, H., Tomonari, S., Ikeda, K., Sakai, K. and *Shichida, Y. Opn5 is a UV-sensitive bistable pigment that couples with Gi subtype of G protein. **Proc Natl Acad Sci USA.** 107: 22084-22089, 2010. 引用0回 朝日新聞等の新聞、Webで紹介された
17. Zhang, J. J., *Okutani, F., Huang, G. Z., Taniguchi, M., Murata, Y. and Kaba, H. Common properties between synaptic plasticity in the main olfactory bulb and olfactory learning in young rats. **Neuroscience.** 170: 259-267, 2010. 引用1回
18. Yasaka, T., Kato, G., Furue, H., Rashid, M. H., Sonohata, M., Tamae, A., Murata, Y., Masuko, S. and *Yoshimura, M. Cell-type-specific excitatory and inhibitory circuits involving primary afferents in the substantia gelatinosa of the rat spinal dorsal horn in vitro. **J Physiol.** 581: 603-618, 2007. 引用21回
19. Tsukamoto, H., Farrens, D. L., Koyanagi, M. and *Terakita, A. The magnitude of the light-induced conformational change in different rhodopsins correlates with their ability to activate G proteins. **J Biol Chem.** 284: 20676-20683, 2009. 引用10回
20. Kubo, K., Honda, T., Tomita, K., Sekine, K., Ishii, K., Uto, A., Kobayashi, K., Tabata, H. and *Nakajima, K. Ectopic Reelin induces neuronal aggregation with a normal birthdate-dependent "inside-out" alignment in the developing neocortex. **J Neurosci.** 30: 10953-10966, 2010. (cover illustration) ("This Week in The Journal" で紹介) 引用1回
21. Dai, Y., Wang, S., Tominaga, M., Yamamoto, S., Fukuoka, T., Higashi, T., Kobayashi, K., Obata, K., Yamanaka, H. and *Noguchi, K. Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain. **J Clin Invest.** 117: 1979-1987, 2007. 引用78回 読売新聞で紹介された

22. Harada, K., Matsuoka, H., Nakamura, J., Fukuda, M. and *Inoue, M. Storage of GABA in chromaffin granules and not in synaptic-like microvesicles in rat adrenal medullary cells. **J Neurochem.** 114: 617-626, 2010. 引用0回
23. Kaneko-Goto, T., Yoshihara, S., Miyazaki, H. and *Yoshihara, Y. BIG-2 mediates olfactory axon convergence to target glomeruli. **Neuron.** 57: 834-846, 2008. 引用34回
科学新聞等の新聞、Web等で紹介された
24. Inuzuka, T., Tsuda, M., Tanaka, S., Kawaguchi, H., Higashi, Y. and *Ohba, Y. Integral role of transcription factor 8 in the negative regulation of tumor angiogenesis. **Cancer Res.** 69: 1678-1684, 2009. 引用5回
25. Matsumoto, A., Ukai-Tadenuma, M., Yamada, R. G., Houl, J., Uno, K. D., Kasukawa, T., Dauwalder, B., Itoh, T. Q., Takahashi, K., Ueda, R., Hardin, P. E., Tanimura, T. and *Ueda, H. R. A functional genomics strategy reveals *clockwork orange* as a transcriptional regulator in the *Drosophila* circadian clock. **Genes Dev.** 21: 1687-1700, 2007. 引用52?回
26. *Eki, T., Ishihara, T., Katsura, I. and Hanaoka, F. A genome-wide survey and systematic RNAi-based characterization of helicase-like genes in *Caenorhabditis elegans*. **DNA Res.** 14: 183-199, 2007. 引用6回

6. (2) ホームページ

<http://www.nips.ac.jp/cellsensor/> でホームページを開設している。(以下、ホームページ画面)

トップ

研究概要

研究組織

総括班

計画研究

公募研究

支援班

若手の会

研究成果

ニュースレター

研究会日程

お問い合わせ

リンク

領域研究連絡

(班員専用です)

Updated: 2/25/2011

トップページ

【特定領域研究「細胞感覚」の意義】

細胞は、細胞外環境情報を受容して他のシグナルに変換し、細胞の中や周囲の他の細胞に伝達することによって環境変化にダイナミックに対応して生きています。そのような細胞感覚分子群をセルセンサーと呼び、セルセンサーが環境の空間的変化、時間的変化（短時間のもの、発達・成熟といった長時間のもの）、また、種の間でどのようにその受容やシグナル変換のメカニズムを変化（モーダルシフト）させていくかを明らかにすることによって、センシングメカニズムの本質に迫りたいと考えています。



領域代表者

岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授・富永 真琴

WHAT'S NEW

- 八尾班員がオプトジェネティクス講習会を開催します。(詳細は[こちらから](#))
- 平成22年度 冬の班会議が12月24-26日に[国際交流会館](#)で開催されました。
- 公開シンポジウムが12月23日に[東京大学 弥生講堂](#)にて開催されました。
- 平成22年度 夏の班会議が7月5-6日に[札幌市教育文化会館](#)で開催されました。

TOPICS

- 岡田班員の論文がScience Signaling誌に掲載されました。(詳細は[こちらから](#))
- 東原班員の論文がJ. Neurosci.誌に掲載されました。(2010年12月1日)(詳細は[こちらから](#))
- 富永領域代表の論文がJ. Neurosci.誌に掲載されました。(2010年12月8日)

Copyright©2006 Cellular Sensor All Rights Reserved.

このホームページでは、左のバナーに掲げる項目に関して様々な情報を発信してきた。研究成果は「研究成果」「ニュースレター」で紹介するほか、「TOPICS」でも論文発行後すぐに紹介してきた。これまでの紹介論文は、

Neuron 52: 857-69, 2006 (東原班員)、Neuron 54: 59-72, 2007(檜山班員)、Nature 446: 1091-5, 2007 (小泉班員)、Science 316: 1615-8, 2007(伊村班員)、Neuron 57: 834-46, 2008(吉原班員)、Nature 452: 1002-6, 2008 (東原班員)、EMBP report 9: 690-7, 2008 (富永班員)、P.N.A.S. 105: 7970-5, 2008 (岡村班員)、P.N.A.S. 105: 9111-6, 2008 (岡村班員)、J. Clin. Invest. 118: 4049-57, 2008 (富永班員)、P.N.A.S. 105: 19311-6, 2008 (吉田班員)、P.N.A.S. 106: 9884-9, 2009 (吉原班員)、Science 326: 994-998, 2009 (東原班員)、Neuron 66: 508-522, 2010(檜山班員)、Nature 466: 118-22, 2010(東原班員)、Science Signaling 4: ra5, 2011 (岡田班員) など

6. (3) 班員が主催したシンポジウム

合計 116 件 (内訳: 平成 18 年 4 件、平成 19 年 19 件、平成 20 年 21 件、平成 21 年、28 件、平成 22 年 33 件、平成 23 年 11 件)

主なもの

14th International Conference on Biological Inorganic Chemistry 組織委員会総務委員長 平成21年7月25日～7月30日、名古屋国際会議場、参加人数:718名(うち海外から412名)

Umami Reception In The Oral Cavity: Receptors And Transduction. 1^{5th}, ISOT, San Francisco, USA, 2008.7.21-26 (オーガナイザー)参加:約 300 名

アジア地区研究者との連携シンポジウム、第 42 回日本味と匂学会、富山、2008.9.17-19 (オーガナイザー)参加:約 300 名

11th International Symposium on Spermatology 2010 年 6 月 24～29 日 Okinawa Convention Center (Okinawa, Japan) 参加者 284 名(事務局長として主催)

PAT-CVR International Joint Symposium: Physiology of Anion Transport and Cell Volume Regulation 2009年 8月 岡崎コンファレンスセンター(愛知県岡崎市) 参加者数:207人

“The FASEB Summer Research Conference. AMPK: Central Regulatory System in Metabolism & Growth” (2010 年 10 月 3-8 日、Otsu Prince Hotel, Otsu, Japan, 約 200 名).

The SOKENDAI International Symposium “Electro-chemical signaling by membrane proteins - Biodiversity and Principle” jointed by 37th SERIKEN International Symposium, 2nd Symposium on the Partnership Project on “Frontiers of Membrane Protein Research” (IPR-OIIB), Satellite Symposium of the 84th Annual Meeting of the Physiological Society of JAPAN 2007.3.14-16、岡崎(約160名)

「Cell sensors: Their sensing mechanisms and physiological significance」 「Modulation of brain development by paracrine activation of Cl⁻ conductances」 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS) Whole-day Symposium, Kyoto, Japan、約100名

The International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory Perception 2006 から 2010 まで毎年開催(九州大学)約 100 名

Variation and Evolution of Primate Color Vision Revealed by Cross-disciplinary Studies In: The 23rd International Primatological Society Congress Kyoto 2010, Kyoto University (Yoshida Main Campus), Kyoto, Japan, September 12-18, 2010. 参加者約 60 名

Janelia Farm Conference: Form and Function of the Olfactory System 2010.5.23-26 (米国ワシントン)約 60 名

“Rhodopsins” 4th Asia Oceania Conference on Photobiology, Varanasi, India (Nov. 25, 2008).

Environmental aspects and applications of blue-light sensors, Wednesday June 25, 8:30-10:30, 2008, San Francisco, Annual Meeting of the American Society of Photobiology参加者数 約30名

IASP Topical Workshop “TRP channels and nociception.” 12th World Congress on Pain 2008.8. Glasgow, U.K.

匂い、味、痛み:感覚モダリティと脳研究の最前線、第 46 回生物物理学会年会、福岡、2008.12.3-5 (実行委員、オーガナイザー)参加:約 200 名

ミクロの咀嚼一疾患の予防と QOL の向上 第 20 回日本咀嚼学会、福岡(福岡歯科医師会館)、2009.10.3-4(座長、オーガナイザー)参加:約 200 名

Modal shifts of sweet taste sensitivities by orexigenic and anorexigenic factors for regulation of energy homeostasis、日・韓・中 合同シンポジウム「pHセンシングと痛み」第87回日本生理学会大会 盛岡市、盛岡市民文化ホール他 2010.5.19-21参加:約150名

Modulation and transmission of taste information for energy homeostasis. 2SD25-3、第 84 回日本生理学会大会、大阪、2007.3.20-22 (オーガナイザー)参加:約 150 名

6. (4) 招待講演

総数 469 (年別内訳 2006 年 ; 17、2007 年 ; 82、2008 年 ; 91、2009 年 ; 148、2010 年 ; 117、2011 年 ; 14)

主なもの

Tominaga, M. TRP channels with high calcium permeability. FASEB Summer Research Conference: Calcium and cell function (Colorado, USA) (2008.7)

Makishima, M. Targeting of the vitamin D receptor, a nuclear receptor acting as an endocrine receptor and a metabolic sensor. Chem-Bio Informatics Society 2008 International Symposium on Pathway/Network to Disease and Drug Discovery Specially Focused on Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome (Tokyo, Japan) (2008.10)

Okamura, Y. Voltage-gated proton channels. “Voltage-dependent proton channels: come of age”. 52nd Biophysical Society Annual Meeting and 16th IUPAB International Biophysics Congress (Long Beach, USA) (2008.2)

Yawo, H. Application of Chlamydomonas rhodopsins to artificial stimulation of neurons using blue LED. The 34th meeting of the American Society for Photobiology (Burlingame, CA) (2008.6)

Furutani, Y. “Protein-Protein Interactions in Sensory Rhodopsins Studied by FTIR Spectroscopy”. 13th International Conference on Retinal Proteins (13th ICRP) (Barcelona, Spain) (2008. 6)

Aono, M. “A new oxygen sensor protein adopting a heme-containing PAS domain as a sensor for aerotaxis control” Pacificchem 2010 (Hawaii, USA) (2010.12)

Matui, K. (Z)-3-Hexenal is reduced and acetylated to avoid its toxicity. Core-to-Core Meeting, Plant Chemicals and Ecological Interactions. (Amsterdam, Netherlands). (2009.12)

Minokoshi, Y. Role of hypothalamic AMP kinase in food selection behavior. ICE2010 14th International Congress of Endocrinology (Kyoto, Japan) (2010.3)

Ueta, Y. Regulation of stress responses by peptides: New transgenic animal models. The 7th International Congress of Neuroendocrinology symposium (Rouen, France) (2010, 7)

Wakabayashi, S. Molecular mechanism for hormonal activation of the Na⁺/H⁺ exchanger (NHE1) and its consequence in cardiac hypertrophy and heart failure. “Sodium homeostasis and cardiac function” ISHR 第 20 回世界会議 (Kyoto, Japan) (2010, 5)

Koizumi, S. The “eat-me signal UDP” and microglial phagocytosis mediated by P2Y6 receptors. 日米グリ
アシンポジウム (Philadelphia, USA) (2008, 3)

Hiyama, T. Brain Na-level sensing and control of salt-intake behavior mediated by lactate signaling. 第 31 回日本神経科学大会 シンポジウム「脳機能におけるセルセンサー研究の新展開」(Tokyo, Japan) (2008, 8)

Touhara, K. Chemosensory receptor and behavior Keystone Symposium on Chemical Senses (CA, U.S.A.) (2009, 3)

Nabekura, J. Microglia Surveillance of synapses: in vivo observation. 2009 IUPS International Conference of Physiological Sciences in Pusan (Pusan, Korea) (2009, 2)

Ninomiya Y. Modulation of sweet taste responses by orexigenic and anorexigenic factors. 32th AchemS, St.Pete Beach (Florida, USA) (2010, 4)

Fukuda, A. Chloride homeo-dynamics causing GABA modal shift during development and pathogenesis. PENS/Hertie winter school 2010 (Oberurgl, Austria) (2010, 1)

Mizumura, K. Animal models of myofascial trigger points. 8th International MYOPAIN Meeting (Toledo, Spain) (2010, 10)

Kohchi, T. Marchantia polymorpha, a reviving liverwort model for comparative and functional genomics, 9th International Plant Molecular Biology Conference (Quatrano, St. Louis, USA) (2009, 10)

Shichida, Y. “Functional Diversity of Vertebrate Rhodopsin” 15th International Congress on Photobiology (Dusseldorf, Germany) (2009, 6)

Terakita, A. Molecular and functional properties of non-visual bistable pigments. FASEB SUMMER RESEARCH CONFERENCE 2009 (Snowmath, USA) (2009, 6)

Noguchi, K. MAP kinase regulation of pain: peripheral, central and glial mechanisms. 12th World Congress on Pain (London, U.K.) (2008, 8)

6. (4) 「国民との科学・技術対話」

特定領域ホームページや論文発表のウェブ記事・新聞記事を見て電子メールを寄せる国民に対しては、その都度、丁寧な説明を行ってきたが、特定領域の5年間に2回の公開シンポジウムを開催して班員の研究内容を分かりやすく説明した。

特定領域研究「細胞感覚」夏のシンポジウム 2007(2007年8月 於東京)

細胞外環境をセンスする分子メカニズム—セルセンサー蛋白の新しい展開—

Bernd Nilius 「TRPV4 channels: from protein to disease」

富永真琴 「温度センサーTRP チャンネルの機能の不思議」

野口光一 「侵害刺激センサーTRPA1 とその調節機構」

岡田泰伸 「細胞容積センサー：カチオンチャンネルとアニオンチャンネルの協同」

井上和秀 「細胞外ヌクレオチドセンサーとしての ATP 受容体とその機能」

特定領域研究公開シンポジウム(2010年12月 於東京)

細胞感覚:セルセンサーのモーダルシフト

濡木 理 「カチオンセンサーの構造生物学」

富永真琴 「温度センサーのモーダルシフト」

岡村康司 「電位依存性ホスファターゼ VSP の動作原理」

小泉修一 「グリア細胞の ATP センサー」

宮脇敦史 「New fluorescent probes and new perspectives in bioscience」

東原和成 「匂い・フェロモンの嗅覚センサーのモーダルシフト」

二ノ宮裕三 「味覚センサーの多機能性とモーダルシフト」

河村正二 「色覚センサーオプシンの種内変異：現在進行形の進化学的モーダルシフト」

両公開シンポジウムとも100名を越える参加者があったが、2010年12月の公開シンポジウムではアンケート調査を実施し、38名から回答が得られた。17名が研究者、12名が教員であった。我が国の招来を担う子供たちに理科、生物学を教える教師の方々に研究内容を聞いていただけたのはうれしかった。メルマガや特定領域のホームページを見て来てくださった方が4名いた。38名中37名が「とてもおもしろかった」「おもしろかった」との回答を寄せてくださり、とてもうれしかった。以下に意見をいくつか紹介する。

「さまざまな分野、最新の研究の話を聞いたことがよかった。」(4名)

「分子の反応が様々なメカニズムを介してモーダルシフトを起こす点がおもしろかった。」(2名)

「同じ TRP チャンネルでも、そのチャンネルを持つ動物によって機能する刺激センサーが違うという研究結果がおもしろかった。」(2名)

「いろいろな感知において、その分子メカニズムが解明されることはとてもおもしろい。メカニズムの解明まで届かない研究でも新しい感知現象を紹介されて、みんなの興味や関心を引き起こしとてもよかった。」

「それぞれの分野のセンサーのバックグラウンドの説明が十分にあり非常にわかりやすかった。」

「「セルセンサー」として(異なる)様々な受容体の話が聞いてよかった。」

「5年間で明らかになったことを改めて一連の流れで聞いておもしろかった。」

「全般に日本でのセンサー研究のトップの話をもとめて聞いてよかった。」

一般の方(国民)の代表とは言えないが、多くの方に興味をもってもらえたのは有意義であった。今後も、このような公開シンポジウムを開催する必要性を痛感した。

7. 研究組織と各研究項目の連携状況

計画班

A01	富永 真琴	岡崎統合バイオサイエンスセンター	細胞生理部門	教授
	渡辺 正勝	総合研究大学院大学	先端科学研究科	教授
	槇島 誠	日本大学	医学部	教授
	岡村 康司	大阪大学	医学系研究科	教授
A02	岡田 泰伸	生理学研究所		所長
	上田 陽一	産業医科大学	医学部	教授
	若林 繁夫	国立循環器病センター研究所	循環分子生理部	部長
	小泉 修一	山梨大学	医学工学総合研究部	教授
	檜山 武史	基礎生物学研究所	統合神経生物学研究部門	助教
A03	東原 和成	東京大学	新領域創成科学研究科	准教授
	鍋倉 淳一	生理学研究所	発達生理学研究室	教授
	二ノ宮 裕三	九州大学	歯学研究院	教授
	田邊 勉	東京医科歯科大学	医歯学総合研究科	教授

公募班

A01	南 雅文	北海道大学	薬学研究科	教授	H19-22
	八尾 寛	東北大学	生命科学研究科	教授	H19-22
	小林 聡	同志社大学	生命医科学研究科	准教授	H19-20
	吉村 建二郎	筑波大学	生命環境科学研究科	准教授	H19-20
	飯田 秀利	東京学芸大学	教育学部	教授	H19-22
	橋井 美奈子	金沢大学	医学研究科	講師	H19-20
	川岸 郁朗	法政大学	工学部	教授	H19-20
	古谷 祐詞	名古屋工業大学	工学研究科	助教	H19-22
	伊村 明浩	京都大学	医学研究科	准教授	H19-22
	松井 健二	山口大学	医学系研究科	教授	H19-20
	箕越 靖彦	生理学研究所	発達生理学研究室	教授	H19-20
	青野 重利	岡崎統合バイオサイエンスセンター	生物無機研究部門	教授	H19-22
	大竹 史明	東京大学	分子細胞生物学研究所	助教	H21-22
	広瀬 茂久	東京工業大学	生命理工学研究科	教授	H21-22
	坪井 昭夫	奈良県立医科大学	医学部	教授	H21-22
	小泉 周	生理学研究所	機能協関研究部門	准教授	H21-22
	佐甲 靖志	理化学研究所	細胞情報研究室	研究員	H21-22
A02	澤村 大輔	弘前大学	医学研究科	教授	H19-20
	戸村 秀明	群馬大学	生体調節研究所	准教授	H19-22
	饗場 浩文	名古屋大学	生命農学研究科	准教授	H19-20
	田端 俊英	富山大学	理工学研究部	准教授	H19-22
	久野 みゆき	大阪市立大学	医学研究科	准教授	H19-22
	出崎 克也	自治医科大学	医学部	講師	H19-22
	小林 麻己人	筑波大学	基礎医学系	講師	H21-22

	真行寺 千佳子	東京大学	理学系研究科	准教授	H21-22
A03	大場 雄介	北海道大学	医学研究科	准教授	H19-20
	吉田 学	東京大学	理学研究科	講師	H19-22
	颯田 葉子	総合研究大学院大学	先導科学研究科	教授	H19-20
	福田 敦夫	浜松医科大学	医学部	教授	H19-22
	河内 孝之	京都大学	生命科学研究科	教授	H19-22
	七田 芳則	京都大学	理学研究科	教授	H19-22
	尾崎 まみこ	神戸大学	理学部	教授	H19-20
	椛 秀人	高知大学	医学部	教授	H19-22
	吉村 恵	九州大学	医学研究院	教授	H19-22
	谷村 禎一	九州大学	理学研究科	准教授	H19-20
	野口 光一	兵庫医科大学	医学部	教授	H19-22
	桂 勲	国立遺伝学研究所	構造遺伝学研究センター	教授	H19-20
	吉原 良浩	理化学研究所	シナプス分子機構研究チーム	チームリーダー	H19-22
	河村 正二	東京大学	新領域創成科学研究科	准教授	H21-22
	塩見 邦博	信州大学	繊維学部	准教授	H21-22
	門脇 辰彦	名古屋大学	生命農学研究科	准教授	H21-22
	水村 和枝	名古屋大学	環境医学研究所	教授	H21-22
	寺北 明久	大阪市立大学	理学研究科	教授	H21-22
	仲嶋 一範	慶應義塾大学	医学部	教授	H21-22
井上 真澄	産業医科大学	医学部	教授	H21-22	

連携状況

A01 計画班 富永 真琴 ⇔ A01 公募班 箕越 靖彦 ⇔ A02 公募班 出崎 克也

環境温の変化とエネルギー代謝調節

Uchida, K., et al. Eur. J. Physiol. 459: 765-774, 2010.

Uchida, K., et al. Diabetes 60: 119-126, 2011.

A01 計画班 富永 真琴 ⇔ A03 公募班 塩見 邦博

カイク温度感受性 TRP チャネルのクローニングと機能解析

A01 計画班 富永 真琴 ⇔ A03 公募班 門脇 辰彦

昆虫温度感受性 TRP チャネルのクローニングと機能解析

Sokabe, T., et al. J. Neurosci. 28: 9929-9938, 2008.

Matsuura, H., et al. BMC Evol. Biol. 9: 228, 2009.

Kohno, K., et al. J. Neurosci. 30: 12219-12229, 2010.

A01 計画班 富永 真琴 ⇔ A01 公募班 橋井 美奈子

siRNA、PCR プライマー等の試薬の供与。細胞外サイクリック ADP リボースのセンサー機構が、マウス視床下部にも存在していることを見いだした。

A01 計画班 富永 真琴 ⇔ A03 計画班 二ノ宮 裕三

味細胞に発現する TRPP チャネルの電気生理学的解析

A01 計画班 富永 真琴 ⇔ A02 計画班 小泉 修一

TRP の刺激から、ATP センサーの刺激にいたるイベントである、ATP 放出に関する共同研究を行っている。

A01 計画班 渡辺 正勝 ⇔ A02 計画班 小泉 修一

萌芽的に、ATP の分解／産生の紫外線による誘導について情報・意見交換をしている。

A01 計画班 槇島 誠 ⇔ A01 公募班 伊村 明浩

TRPV6 の発現ベクターの供与

A01 計画班 槇島 誠 ⇔ A02 計画班 小泉 修一

細胞内カルシウム測定法の技術指導

A01 計画班 岡村康司 ⇔ A03 公募班吉田 学

ホヤ精子における膜電位シグナル、細胞内 Ca 濃度シグナルの分子機構についての共同研究

A01 公募班 八尾 寛 ⇔ A01 公募班 古谷 祐詞

古細菌型ロドプシンの光サイクルに関する研究

A01 公募班 八尾 寛 ⇔ A03 計画班 鍋倉 淳一

2 光子顕微鏡を用いた神経構造のイメージングと行動連関

A01 公募班 八尾 寛 ⇔ A01 計画班 富永 真琴

温度センサー分子によるニューロン活動制御

A01 公募班 八尾 寛 ⇔ A03 公募班 七田 芳則

チャンネルロドプシンの精製

A01 公募班 八尾 寛 ⇔ A01 公募班 小泉周

メラノプシンによるニューロン活動制御

A01 公募班 小泉周 ⇔ A03 公募班 寺北 明久

遺伝子銃による哺乳類網膜細胞への遺伝子導入法を用いた多様なメラノプシンの電気生理学的解析

A01 公募班 広瀬 茂久 ⇔ A02 計画班 若林 繁夫

重炭酸イオン輸送体 NBC4 の pH および重炭酸イオンセンシング機構

A01 公募班 古谷 祐詞 ⇔ A03 公募班 七田 芳則

バクテリアのセンサータンパク質である ppR(フォボロドプシン)と G タンパク質共役型受容体(GPCR)のメンバーである脊椎動物のロドプシンとのキメラ蛋白質を用いた機能発現メカニズムの比較解析
Nakatsuma, A., et al. Biophys J. 100, 1874-82, 2011.

A01 公募班 伊村 明浩 ⇔ A01 計画班 富永 真琴

Imura, A., et al. Science 316: 1615-1618, 2007.

A01 公募班 佐甲 靖志 ⇔ A03 公募班 七田 芳則

ロドプシン構造変化の1分子計測

A02 計画班 岡田 泰伸 ⇔ A02 計画班 上田 陽一

透圧センサーとして知られているバソプレシン産生ニューロンの低浸透圧センサーを機能的に同定。さらに、低浸透圧条件下においてバソプレシン産生ニューロン細胞体・樹状突起から分泌されるバソプレシンの容積調節メカニズムにおける生理的役割を解明した。

Sato, K., et al. Science Signaling 4(157): ra5, 2011.

A02 計画班 上田 陽一 ⇔ A03 計画班 鍋倉 淳一

バズプレシン-eGFPトランスジェニックラットのホールブレインからの視索上核内の GFP 蛍光観察

A02 計画班 若林 繁夫 ⇔ A01 計画班 岡村 康司

voltage-sensor ドメインを含む精子の Na⁺/H⁺交換輸送体の構造と機能

A02 計画班 若林 繁夫 ⇔ A01 計画班 富永 真琴

ノックアウトマウスを用いた TRPV2 の生理機能解析

A02 計画班 小泉 修一 ⇔ A03 公募班 南 雅文

ATP センサー等を介したアストロサイトの変化が神経機能に及ぼす影響を検討

A02 公募班 真行寺 千佳子 ⇔ A03 公募班 吉田 学

精子運動時におけるカルシウム濃度変化の測定

Kambara, Y., et al. Cell Struct. Funct., 36: 69-82, 2011.

A03 計画班 東原 和成 ⇔ A03 公募班 吉原 良浩

嗅細胞特異的ゴルジ膜蛋白質#123 の機能解析

フェロモン候補分子 ESP1 の解析

Haga, S., et al. Nature 466: 118-122, 2010.

A03 計画班 鍋倉 淳一 ⇔ A03 公募班 福田 敦夫

発達期大脳皮質GABAニューロンの移動の制御

A03 公募班 水村 和枝 ⇔ A01 計画班 富永 真琴

侵害刺激受容 TRP チャネルの解析

A03 公募班 水村 和枝 ⇔ A03 公募班 野口 光一

筋における NGF の in situ hybridization

A03 公募班 野口 光一 ⇔ A01 計画班 富永 真琴

TRPV1, TRPA1 チャネルの機能制御機構

A03 公募班 河内 孝之 ⇔ A01 公募班 松井 健二

シグナル物質の進化の観点からゼニゴケ卵由来の精子誘因物質に関して、材料と遺伝子情報の提供と討論

A03 公募班 七田 芳則 ⇔ A03 公募班 寺北 明久

新規オプシンの機能探索

Tsukamoto, H., et al. J. Biol. Chem. 285: 7351-7, 2010.

Wakakuwa, M., et al. PLoS One. 5: e15015, 2010.

Kawano-Yamashita, E., et al. PLoS One. 6: e16402, 2011.

A03 公募班 柁 秀人 ⇔ A03 公募班 吉原 良浩

嗅覚ゾーン特異的細胞接着分子 OCAM の機能解析

A03 公募班 吉原 良浩 ⇔ A01 公募班 南 雅文

病態脳における終脳特異的細胞接着分子テレンセファリンの機能解析

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

計画班員（13名）には平成18年度に計171,500千円、平成19年度に計173,500千円、平成20年度に計183,600千円、平成21年度に計180,000千円、平成22年度に計177,100千円の研究費を、公募班員には平成19年度（31名）に計96,000千円、平成20年度（31名）に計96,000千円、平成21年度（33名）に計96,000千円、平成22年度（32名）に計96,000千円の研究費を配分した。配分した研究費は有効的に活用され、班員は申請研究を推進した。

平成21年1月に平成20年度追加配分19,690千円を受け、特定領域の研究推進に必要な機器の購入を行った。平成22年1月に平成21年度追加配分19,030千円を受け、特定領域の研究推進に必要な機器の購入を行った。

総括班には、平成18年度に2,700千円、平成19年度に6,600千円、平成20年度に6,700千円、平成21年度に6,400千円、平成22年度には6,700千円の研究費を配分し、総括班会議・計画班会議の開催、情報発信のための特定領域ホームページの作製、ニュースレター誌「CELLSENSOR」の作製のために支出を行った。具体的には平成18年度に2回の班会議の開催とニュースレター創刊号の発刊、平成19年度には外国人講演者を招聘しての公開シンポジウムの開催、2回の班会議の開催、2回の「若手の会」の開催、ニュースレター第2号第3号の発刊、平成20年度に2回の班会議の開催、1回の「若手の会」の開催、ニュースレター第4号の発刊、平成21年度は第36回国際生理学会でのwhole-dayシンポジウムの開催、2回の班会議の開催、1回の「若手の会」の開催、ニュースレター第5号第6号の発刊、平成22年度は2回の班会議の開催、1回の「若手の会」の開催、ニュースレター第7号の発刊を行った。

支援班は、個々の研究を能率よく推進するためのサポートをするために支援活動を行なった。主な支援活動項目は以下の通りである。1) 研究の高度化・効率化のための高額機器の設置・使用支援、2) 遺伝子改変動物の作成、3) 多光子励起観察法によるセンサー分子および各種形態観察、4) 支援班活動の周知

平成18年度領域発足時にセルソーター（BD FACSAria）、平成19年度にインセルアナライザー（In Cell Analyzer 1000 GE Healthcare社）を購入し、いずれも大学共同利用機関法人自然科学研究機構 岡崎共通施設・生理学研究所に設置し、管理維持を集中的に行った。これらの機器を用いて、セルセンサー研究推進のため不可欠である各種センサー発現細胞の分離・解析、および細胞のイメージ画像を高速・高効率で取込み、そのイメージ画像を数値解析することにより、より生体内に近い環境（細胞が接着した状態）での細胞機能解析を有効的に使用した。班員の有効利用を促進するために、いずれも設置後、直ちに使用説明を特定領域班員に行なった。これまでに、セルソーターおよびインセルアナライザーをそれぞれ計画・公募4課題および3課題で使用しており、数件の課題で使用を継続している。また、遺伝子改変動物作成支援として、生理学研究所の遺伝子改変動物作成室で細胞感覚班員の依頼動物作成を効率的に行うために、多機能小型遠心機システム、サーモスタット、バイオシェーカー、卓上冷却遠心機の備品の購入を行った。班員の要請によりトランスジェニックマウス・ジーンターゲットマウス作成・作成中・作成準備中9課題を行なった。また、生理学研究所に既設の多光子励起レーザー顕微鏡を利用して、生体分子・深部微細形態観察3課題を行なった。さらに、効率的な研究支援をおこなうため、各ニュースレターおよび班会議において支援活動広報を行うとともに、平成19年度冬の班会議（岡崎）後に「支援班ツアー」を実施し、30名の班員に設置機器および使用法についての詳細な説明を実施した。支援班への研究費配分は、平成18年度52,400千円、平成19年度36,000千円、平成20年度3,200千円、平成21年度7,500千円、平成22年度5,900千円である。

支援班購入大型備品（いずれも申請当初購入予定備品）

設備備品（仕様・型・性能） 台数・金額・設置機関

平成18年度

- セルソーター（FACSAria BD社 2レーザータイプG）1台 46,990,125円 生理学研究所・統合バイオセンター（富永班員研究室管理）

平成19年度

- 自動細胞イメージ解析システム（In Cell Analyzer 1000、GE社）1台 24,999,450円 生理学研究所（岡田班員研究室管理）
- 多機能小型遠心機システム（ベックマン・コールター X-22R）1台 1,050,000円 生理研・遺伝子改変動物作成室（富田班員管理）
- サーモスタットプラス（エッペンドルフ）1台 256,200円 生理研・遺伝子改変動物作成室（富田班員管理）
- バイオシェーカー（タイオテック BR-43FL.MR）1台 792,750円 生理研・遺伝子改変動物作成室（富田班員管理）
- 卓上冷却遠心機（日立工機 CT15RE）1台 354,900円 生理研・遺伝子改変動物作成室（富田班員管理）

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度

本研究領域は平成 18 年夏に 13 名の計画班員で発足し、平成 19 年 4 月に 31 名の、平成 21 年 4 月に 33 名の公募班員を迎え、5 年間で計画班員・公募班員は大きくセルセンサー研究を推進し、目覚ましい研究成果をあげた。班員がオーガナイズする数多くのシンポジウムで**セルセンサー**と**モーダルシフト**について発表・議論したことは特定領域が掲げる概念の浸透に大きく寄与したと考えている。特に、発足から 4 年目となる 2009 年に京都で開催された 4 年に 1 回の**国際生理学会** (IUPS: International Union of Physiological Sciences) で丸一日の whole day symposium ‘Sensors’を行い、世界の研究者に**セルセンサー**と**モーダルシフト**の概念、研究成果を発信できたのは、大きな意義があった。また、2011 年 3 月の東日本大震災のために同月に行われる予定の第 88 回日本生理学会大会(横浜)でシンポジウムができなかったことは残念であったが、2010 年 5 月の第 87 回日本生理学会大会(盛岡)で班員による 5 つのシンポジウムを開催できたことは、本特定領域の生理学研究分野へのインパクトの大きさを物語るものである。

本特定領域は、細胞外環境刺激を感知する分子をセルセンサーとして捉えることを提唱したため、セルセンサー分子を扱う研究者のバックグラウンドは多様となり、生理学のみならず分子生物学、生化学、神経科学等さまざまな研究領域の研究者が集結した。日本生理学会大会のみならず、日本分子生物学会大会、日本生化学会大会、日本神経科学大会、日本進化学会大会、日本味と匂学会でも**セルセンサー**と**モーダルシフト**をテーマとしたシンポジウムが開催され、関連学問分野に与えたインパクトも大きい。特定領域が終了して、各班員がそれぞれの研究領域、学会で引き続き、**セルセンサー**と**モーダルシフト**の概念を広めてくれるものと期待している。

本特定領域では、若い研究者間の相互交流、情報交換が共同研究の土台・将来の科学の発展の礎となると確信して、特定領域の事務局とは別に**若手の会の事務局**を置き、若手研究者自らが中心となって独自のメーリングリストを作成して「若手の会」を泊まり込みで開催した(計 6 回)。若手研究者も様々な研究分野出身者であり、若手研究者を通して関連学問分野へのインパクトは大きかったと確信している。特に、若手の会では、別の特定領域研究「膜輸送複合体」メンバーとの交流があり、他分野への影響も大きかったようである。

本研究領域発足時には想定していなかったが、セルセンサー研究は脊椎動物を超えて植物や単細胞生物に広がってもおかしくない内容であり、事実、植物や単細胞生物研究者が公募班員として加わっていた。また、セルセンサーの構造解析研究者は少なかったが、セルセンサーの動作機構の解明には結晶構造解析も必要である。平成 23 年度のとりまとめを通して、関連学問分野のみならず異分野へのセルセンサーとモーダルシフトの概念の浸透をさらに進めていきたいと考えている。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況

本特定領域研究では、若手班員あるいは班員研究室の若手研究者が中心となって「若手の会」を運営し、班会議とは別に若手研究者の会議を開催した。企画は、若手の会コアメンバー数人で行い、毎年総括班経費から会場費等の支援を行った。

第1回若手の会（平成19年8月 於葉山）

夏の班会議とカップリングし、若手のポスター発表と招待講演（北海道大学・永井健治教授、東京大学・久恒辰弘准教授、生理学研究所・浜清名誉所長）を行った。若手の会・企画として、優秀な発表者にポスター賞の授与を行った。

第2回若手の会（平成20年2月 於福岡）

班員研究代表者が若手発表に対して意見し議論した。特定領域「トランスポートソーム」安西尚彦准教授（杏林大学）、「生理学会・若手の会」小泉周准教授（生理学研究所）の発表があった。3日間セルセンサーに関する若手研究の討論が白熱した。

第3回若手の会（平成20年12月 於蒲郡）

平成20年度特定領域冬の班会議に先行する形で行い、若手研究者による口演発表とディスカッションを行った。

第4回若手の会（平成21年6月 於沖縄）

平成21年特定領域夏の班会議に先行する形で「若手が提案！モーダルシフトの新たな展開」をテーマに若手の会を開催し、若手研究者による45題のポスター発表と討論、シニア研究者からの提言で構成された。

第5回若手の会（平成22年2月 於熱海）

若手のみで熱海に集まり、すべて口演という形で研究発表を行い、2日間若手研究者同士、また数人参加したシニア研究者と研究内容、研究姿勢等について議論した。

第6回若手の会（平成23年3月 於京都）

若手の研究発表を行うとともに、京都の寺の住職や企業研究者の講演もあり、自分たちの将来像について議論した。特定領域終了後も会を継続することを決議した。

平成23年3月で特定領域は終了したが、平成23年9月に岡崎で第7回若手の会が開催される予定である。

本研究領域研究期間に194名以上の学生（学部学生、大学院生）、ポスドク、助教が研究計画に参画した。このうち、32名がそのまま（学生・ポスドク・助教）班員研究室で研究を続けており、15名が進学した。企業や病院等に就職した者が67名で、14名が米国等に留学した。博士号を取得して博士研究員として研究を続ける者が24名いる。注目すべきは、37名が同じ施設または他施設で助教・講師・准教授の職を得ていることであり、この特定領域研究の成果がその若手研究者のプロモーションを後押ししたと思っている。

11. 総括班評価者による評価の状況

総括班評価委員には、総括班会議、計画班会議に参加していただいてコメントを頂戴するのみならず、ニュースレターをお送りした時やホームページ改訂のたびにお知らせしてご意見をいただいている。さらに、特定領域運営方針にあたっては、常に方向性をお知らせして意見を仰いでいる。平成18年度から現在（平成23年5月）までの活動に対して以下のような評価をいただいた。この評価を胸に、次なる活動を進めていきたい。評価委員のひとり高橋國太郎先生が平成23年5月にご逝去されました。これまでの支援を感謝するとともにご冥福をお祈りいたします。

「細胞センサー機能は、単一細胞から多細胞個体までのすべての生物の生存と環境適応に不可欠の機能であり、生物は、長い進化の過程の中で、多細胞間の情報伝達を含め、センサー機能の驚くべき多様性を生み出してきた。この研究班では、匂い・フェロモン、味覚、各種イオンなどの化学的刺激、および、光、温度、電位、機械的刺激などの物理的刺激の受容機序についていくつかの生物種にまたがる研究が活発に行なわれ、これら多様なセンサー分子の実体とセンサー機能の発現機序、およびセンサー以後の情報伝達経路などに関し、大変高いレベルの研究業績が多く得られている。細胞センサー機能の分子機序の研究は、その高い重要度から世界的に広く行われているが、当研究班の成果は、世界におけるこの分野の研究に大きな貢献を果たしたと評価できる。これらの研究成果に基づいて、この研究班では、この研究領域に適用する重要で新しい概念として「セルセンサー」および「モーダルシフト」の考え方を提唱し、その確立、普及に努めている。今後の発展を見守りたい。その他、この研究班の目立った取り組みとして、研究成果をシンポジウムなどの形で積極的に外部に発信してきたこと、また、この研究領域での研究者育成のため、種々の若手研究者の支援活動を積極的に行ってきたことがある。これらの活動は、研究代表者と総括班の強いリーダーシップのもとに行われたと思われるが、研究領域の発展、拡大のためには重要かつ有効であったと評価したい。」

「生命の単位は細胞であり、その命（ホメオスタシス）を維持する主役が、環境変動を感知する様々なセンサーである。本特定領域研究「セルセンサーの分子連関とモーダルシフト」（代表：富永真琴自然科学研究機構・教授）は、セルセンサーの、1)新規動作機構、2)相互作用と情報統合機構、そして3)モーダルシフトによる環境適応と生存シグナル、の解明を目指して、関連する第一線の研究者を糾合して発足した。充実した研究者集団であり、発足当初より期待度は大きかった。特に“モーダルシフト”という新規概念がどのような形で結晶化するのが注目された。この概念は、これまで“モジュレーション”や“クロストーク”とよばれてきた現象に、環境適応や生存という機能的な概念を絡めて、より生理学的視点から捉え直すという画期的内容を含んでいるからである。しかしながら、5年間の研究期間を終了した現在、この新概念が世界にインパクトを与える存在として定着したとは言い難い状況である。生まれ、そもそも新規概念がこのような短期間で完成・定着することを期待すること自体に無理がある。むしろ、このキーワードを頭に刻み込んで成長した多くの研究者を生み出したことは間違いなく、長い目で今後の推移を見守るべきであろう。総体として、本研究班が、セルセンサーに関わる質の高いインパクトのある論文を数多く発表し、高いアクティビティを最後まで維持した点は高く評価したい。また、年2回の班会議とニュースレターもおおざなりでない充実した内容であった。本研究班が我が国のセルセンサーの研究レベルを一段押し上げたことに疑う余地はない。しかし、最も評価すべき点は、班会議での交流や“若手ワークショップ”の企画と実行などを通して、次世代の育成に大きく貢献したことであろう。研究期間を通じて非常に多くの若手や中堅が成長する姿を目にできたことは、評価委員として大きな喜びであった。以上のように、研究上の成果だけに留まらず、特定領域班の特長を生かした数々の企画を実現してきた研究代表者とその協力者に敬意を表したい。」

「計画研究および公募研究課題をみると、植物をはじめ下等動物から哺乳類にいたる広汎な種を対照とした研究が採択されており、多彩ではあるがそれらの間にどのような関連がみられるか、どのような共通項があるかを見いだすのは困難ではないかと危惧された。しかし、モーダルシフトという概念を持ち込むことによって動・植物の示す種保存戦略上における関連性や共通項を呈示することに成功したと考える。このように多様性に富んだ研究テーマの選択には、狭小な視野でもって見いだすことは困難で、公募選考過程における領域代表者を含む選考委員の努力の結果と評価が出来る。また、この領域の研究を今後さらに発展させて行くには多くの若手研究者への研究手法や知的資産の継承が重要であると考え、若手研究者は自発的に研究会を立ち上げ、本班会議とは別に発表・討論会を開催し、それを本領域が積極的にバックアップしていることは大いに評価出来た。惜しむらくは本会議での若手のさらに積極的な質疑を期待したい。研究発表ではトピカル講演とポスター形式とし、時間をかけた発表と討論に時間をかけた点は評価出来るが、激論を戦わす様な場面は少なく無難な質問に終始している点は、この班会議だけに限らない問題で、国際学会でのdiscussionにおける議論下手とも関連性があるのではないかと危惧している。今後、小、中、高生への動植物の生存戦略の面白さを知らせる機会を持つことを希望している。また、国際学会の開催も今後視野に入れる必要があると考える。」