

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2022

課題番号：15K06791

研究課題名(和文)小胞体カルシウムチャネルのアロステリック制御異常による認知症の発症機序

研究課題名(英文)Abnormal allostery in ER calcium channel involved in neurodegenerative disease

研究代表者

濱田 耕造 (Hamada, Kozo)

東邦大学・理学部・訪問研究員

研究者番号：00311358

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：認知症は少子高齢化社会における国際的課題ですが未だその発症機構は十分に理解されておらず新たな分子メカニズムの探索が必要です。本研究では細胞内の小胞体に存在する細胞内カルシウムチャネルに焦点を当て分子メカニズムを探索します。小胞体膜上に存在するIP3受容体は四つのサブユニットが組み合わさりカルシウムチャネルとして働きます。このカルシウムチャネルは脳機能に必須で記憶や学習を担います。本研究課題では、世界で初めて巨大なIP3受容体細胞質ドメインのX線結晶構造解析に成功し、課題期間中に原著論文(PNAS, 2017)と総説(Annual Rev Physiol, 2020)を発表しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果は日刊工業新聞、科学新聞、化学工業日報に掲載され、二つの異なる国際会議で発表を認められました(GRC, 2017; GRC, 2018)。X線結晶構造解析によって示唆された「リーフレット」部位の変異体を作成し、IP3が結合して生じる構造変化がチャネルに伝達されるメカニズムを証明しました。これらの成果と最近知見をまとめ総説論文を出版しました(Annual Rev Physiol, 2020)。この成果は認知症の原因となるアポトーシスや細胞老化に関わると考えられ、国際共同研究を進め原著論文を発表しました(BBA, 2022, Cell Death Diff, 2022)。

研究成果の概要(英文)：Dementia is an international issue in an aging society with a declining birthrate, but its onset mechanism is still not fully understood, and it is necessary to search for new molecular mechanisms. In this study, we will explore the molecular mechanisms underlying dementia by focusing on intracellular calcium channels present in the endoplasmic reticulum. The IP3 receptor present on the membrane of the endoplasmic reticulum consists of four subunits and functions as a calcium channel. This calcium channel is essential for brain function and is known to play a role in memory and learning. In this research project, for the first time in the world, we succeeded in X-ray crystal structure analysis of a huge IP3 receptor cytoplasmic domain consisting of 2217 amino acid residues, and published an original paper during the project period (PNAS, 2017).

研究分野：biochemistry

キーワード：allostery calcium signaling ion channel second messenger x-ray crystallography endoplasmic reticulum autophagy dementia

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

認知症の発症メカニズムは諸説提案されているが有効な予防法や治療法は未だなく、新しい分子メカニズムの探索が依然として重要である。研究代表者は、小胞体カルシウムチャネルのアロステリック構造変化の異常がハンチントン病の機能障害や毒性機序に関与する可能性を見出し独自の認知症発症モデルを提案した(濱田ら PNAS, 2014 ; Neuron, 2010)。小胞体はカルシウム ( $\text{Ca}^{2+}$ ) シグナリングや小胞体ストレスそしてタンパク質の品質管理 (ERAD) やオートファジー (自食作用) の制御に関わる重要な細胞内小器官である。小胞体の膜上に局在する  $\text{IP}_3$  受容体は、神経伝達や記憶・学習を担いシナプス可塑性や細胞死を制御する小胞体  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルである。この受容体は4つのサブユニットが組み合わさって、中心部に  $\text{Ca}^{2+}$  を1つだけ通す小さなイオン透過口を形成し、 $\text{Ca}^{2+}$  チャネルとして働く。脳の神経細胞に信号が伝わると、細胞膜から  $\text{IP}_3$  が切り出される。これが  $\text{IP}_3$  受容体に結合しチャネル構造を変化させ(濱田ら Science Signal, 2012) 小胞体から  $\text{Ca}^{2+}$  を放出し記憶や学習などに必要なさまざまな生化学反応を起こす。研究代表者はこの構造変化(アロステリック変化)に異常があると  $\text{Ca}^{2+}$  シグナリングとオートファジーの制御異常が起こるモデルを提案した(濱田ら PNAS, 2014)。また  $\text{IP}_3$  受容体の制御異常が小胞体ストレスにも関与することを既に明らかにしている (Neuron, 2010)。更に、ハンチントン病患者のリンパ球やモデルマウスを用いた実験で、 $\text{IP}_3$  受容体の構造変化の異常がハンチントン病に関与する可能性も示した。

### 2. 研究の目的

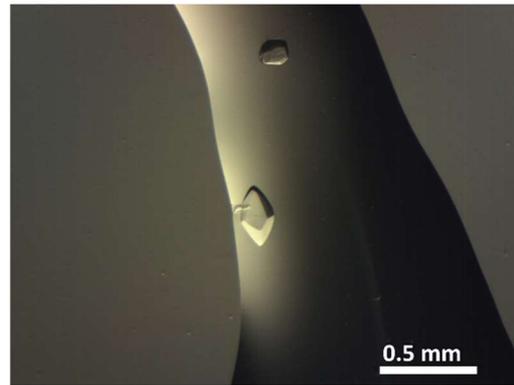
本研究では  $\text{IP}_3$  受容体のアロステリック制御の動作原理を解明し認知症の治療薬やバイオマーカーの開発を目指す。X線結晶構造解析や電子顕微鏡を用いて  $\text{IP}_3$  受容体の構造解析を行いアロステリック変化の構造基盤を研究する。認知症の発症メカニズムは諸説提案されているが有効な予防法や治療法は未だなく、新しい分子メカニズムの探索が依然として重要である。研究代表者らは、小胞体カルシウムチャネルのアロステリック構造変化の異常がハンチントン病の機能障害や毒性機序に関与する新たな知見を得て独自の認知症発症モデルを提案した(濱田ら PNAS, 2014)。本研究ではこれを発展させ、アロステリック制御の動作原理を分子レベル及び原子レベルで解明しアルツハイマーやパーキンソン病など他の神経変性疾患においてもこの仮説が同様に成立する可能性を考察する。特に  $\text{IP}_3$  受容体のアロステリック部位については結晶化を試みX線結晶構造解析を行い構造基盤の解明へ繋げる。クライオ電子顕微鏡、超分解能顕微鏡などを用いて、四量体  $\text{IP}_3$  受容体のアロステリック変化の可視化を目指す。

### 3. 研究の方法

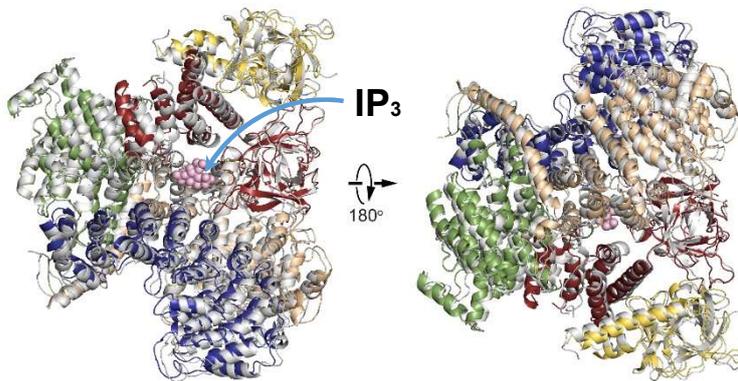
アロステリック制御の詳細な構造基盤を解明する為に、認知症原因タンパク質の結合部位や翻訳後修飾部位のフラグメントを大腸菌や昆虫細胞で大量発現し精製・結晶化を行いX線結晶構造解析による立体構造の解明を目指す。また並行して負染色の電子顕微鏡(濱田ら J Biol Chem, 2002 & 2003) やクライオ電子顕微鏡を用いた  $\text{IP}_3$  受容体の溶液中の構造解析により、 $\text{IP}_3$  受容体のアロステリック構造変化を解析する。具体的には、 $\text{IP}_3$  受容体の様々な変異体 DNA を作成しバキュロウイルスベクターを構築し昆虫細胞に感染し組タンパク質を大量に作成する。細胞を回収しタンパク質を抽出しカラムクロマトグラフィーにより粗製性し AKTA クロマトグラフィーにより高純度のタンパク質を精製し、結晶化スクリーニングを行った。タウや  $\alpha$  シヌクリンそしてハンチンチンなどの認知症原因タンパク質が  $\text{IP}_3$  受容体のアロステリック変化を調節するか検証する。既に確立済みの  $\text{IP}_3$  受容体の活性測定法やカルシウムイメージングを用いて、認知症原因タンパク質を過剰発現または除去した細胞における  $\text{IP}_3$  受容体の構造・機能を分析する。このうち  $\text{IP}_3$  受容体に影響を及ぼすタンパク質については小胞体ストレスやオートファジーへの影響を観察する。更にアロステリック変化の動作原理を解明するため  $\text{IP}_3$  受容体の構造解析を行う。 $\text{IP}_3$  受容体のアロステリック部位の変異体や認知症原因タンパク質が結合する部位の変異体を作製し構造・機能相関を解析する。

#### 4. 研究成果

(1) 遺伝子工学を用いて、IP<sub>3</sub> 結合部位からチャネル部位につながる細胞質側の領域を昆虫細胞で大量に発現・精製し、結晶化を試みた。大型放射光施設 Spring-8 で X 線回折実験を始め、メールインによる遠隔操作を駆使し結晶化条件の精密化を行った。変異体作成による試行錯誤を繰り返した結果、2217 アミノ酸残基から構成される IP<sub>3</sub> 受容体の細胞質ドメインのロッド状結晶と 1585 アミノ酸残基からなる細胞質ドメインの双角錐状結晶(右図)を得ることに成功した。2015 年に Nature 誌に発表されたクライオ電子顕微鏡の構造解析結果と概ね一致し、我々の X 線結晶構造でも IP<sub>3</sub> 結合部位がチャネルまで 80 Å 以上離れていることが確かめられた。(濱田ら PNAS, 2017)

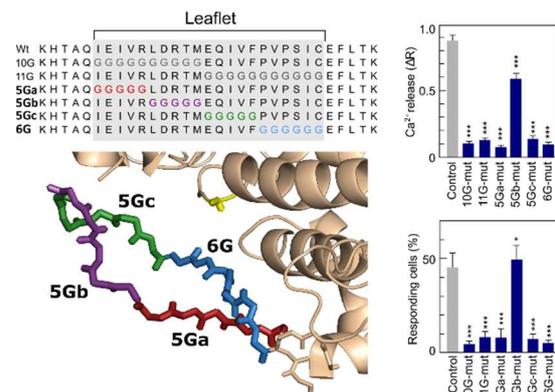


(2) では、IP<sub>3</sub> が 80 Å 離れたチャネルを物理的に開けるのか更に追求した。2015 年に報告された IP<sub>3</sub>R のクライオ電顕構造は IP<sub>3</sub> が存在しない状態の構造のみであり、IP<sub>3</sub> による開孔機構は不明であった。我々は IP<sub>3</sub> の存在下と非存在下での結晶化条件を探索し、結晶構造を解析した(下図)。図中のグレーのリボンモデルが IP<sub>3</sub> 非存在下の結晶構造でカラーのモデルが IP<sub>3</sub> 存在下の結晶構造である。IP<sub>3</sub> (ピンク) が IP<sub>3</sub> 結合コア (赤) にあるポケットに結合すると、下図で色分けされた各ドメインの位置が僅かだが変化することが明らかになった。この構造変化の再現性を確かめるため、ドメインを除去したタンパク質でも X 線結晶構造解析を行ったところ、同様に各ドメインの位置が IP<sub>3</sub> 結合により変化することが確認された。(濱田ら PNAS, 2017)

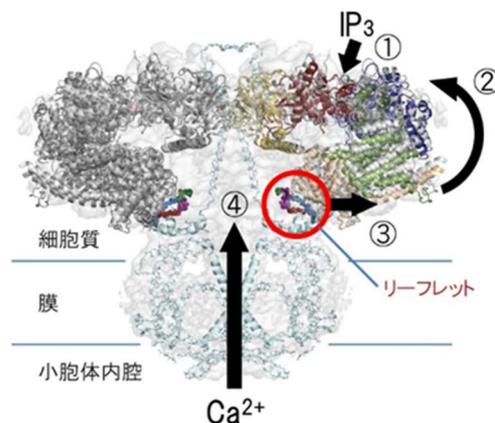


(3) 2015 年の Nature 論文では、IP<sub>3</sub> 結合コアと直接結合するとされている C 末端を 50 アミノ酸残基除去しても機能は低下せず上昇した。しかも、クライオ電顕で構築された C 末端の原子モデルはクライオ電顕マップと一致せず、他のアイソフォームや他の動物種でアミノ酸配列が保存されていないことが判明した。従って、C 末端は必須ではなく、調節部位であると結論づけ、Nature 論文に反論した。また、彼らはサブレッサー領域の α-ヘリックスが隣のサブユニットと直接結合しているため、これがチャネル機能に寄与すると提案したが、この α-ヘリックスを除去した欠損変異でも機能があり矛盾した。我々の最新の機能実験の総合結果から、ユニークな小葉型構造(リーフレット)が唯一チャネル領域と物理的に接する部位であり、これが構造変化を伝達すると示唆された。IP<sub>3</sub> によるリーフレットの位置変化は微小だが、これが長年謎であった IP<sub>3</sub> によるチャネル開孔機構そのものであると考えられた。(濱田ら PNAS, 2017)

(4) リーフレット領域にある 10~11 アミノ酸残基、または 5~6 アミノ酸残基を全てグリシン残基に置換した 6 種類の変異体を作製し、小胞体からの Ca<sup>2+</sup> 放出活性を測定した(右図)。その結果、リーフレットがチャネル部位に接していない領域のグリシン置換変異体では活性を示したが、チャネル部位に接している領域をグリシン残基に置換すると活性が完全に消失し、リーフレットがチャネル領域へ構造変化を伝達することが判明した。以上の結果から、①IP<sub>3</sub> による IP<sub>3</sub> 結合

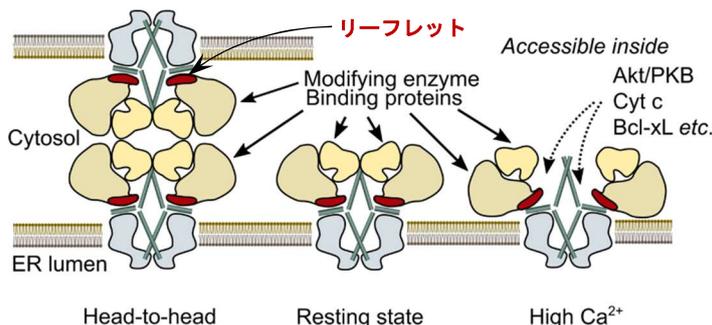


コアの構造変化は、クライオ電顕構造で示唆された C 末端ではなく、②巨大な調節・カップリング領域に反映された結果として、③リーフレットが中心軸から外側にごく僅か移動し、④チャネルを開ける新しいゲート機構を提案した(右図)。これは 2017 年 4 月 19 日付けの「日刊工業新聞」、4 月 21 日付けの「科学新聞」、4 月 21 日付けの「化学工業日報」でも紹介され、2017 年と 2018 年に開催された二つの異なる Gordon Research Conference に招待され成果を発表し世界の著名な研究者に成果をアピールした。



(5) 最新の文献調査と新たな知見を総合し、研究代表者は小胞体カルシウムチャネルにおける「構造可塑性」の概念を提唱する総説を発表した(下図)。過去 40 年間にわたり、IP<sub>3</sub>R が関与するさまざまな機能や、その遺伝的欠陥によって引き起こされる様々な疾患が明らかにされてきた。しかし、最近のクライオ電子顕微鏡や X 線結晶構造学の進歩により、IP<sub>3</sub>R の構造が解明され、これまでの機能的な研究と統合されることで理解が深まった。この進展により、IP<sub>3</sub> に依存した Ca<sup>2+</sup>チャネルの開閉が IP<sub>3</sub> 結合部位から約 90 Å 離れた場所で生じることや、広範な構造変化による調節が明らかになった。本レビューでは、IP<sub>3</sub>R の構造と機能に関する最新の研究進展を強調し、迅速かつ持続的な構造変化によるアロステリックゲーティングと構造変換によって、タンパク質の可塑性が生理学的状態において細胞内のマイクロドメインで多様な機能を制御する可能性を提案した(濱田ら *Ann Rev Physiol*, 2020)。

(6) 小胞体 Ca<sup>2+</sup>シグナリングはアポトーシスとオートファジーに関わり、認知症の原因として注目されている。小胞体とミトコンドリアの結合部位 MAM がアルツハイマー病のメカニズムとして盛んに研究されている。アルツハイマー原因タンパク質である PS1/2 やセクレターゼが MAM に分布し ApoE が MAM 機能を活性化すること、家族性及び孤発性アルツハイマー病の線維芽細胞で小胞体—ミトコンドリアの相互作用が亢進することが報告されている。MAM では IP<sub>3</sub>R の複合体がミトコンドリアと結合し、PS1/2 により IP<sub>3</sub>R が制御を受けることも知られている。IP<sub>3</sub>R に類縁の小胞体カルシウムチャネルであるリアノジンレセプター (RyR) の安定化薬剤である Rycal S107 を投与するとアルツハイマー病モデルマウスの病態が改善された例や、RyR も PS1/2 により制御を受けることが報告され、アルツハイマー病の「小胞体 Ca<sup>2+</sup>仮説」を支持する実験データが蓄積している。今後は本研究課題で解明した小胞体カルシウムチャネルのアロステリック制御機構がどのように病態に寄与するのか議論可能となる。上図のようにリーフレット近傍には細胞死に関わるチトクローム c や Bcl, Akt/PKB17 が作用するので認知症の発症機序にリーフレットがどのように関与するか、興味深い今後の課題である(濱田ら *Ann Rev Physiol*, 2020)。



ある PS1/2 やセクレターゼが MAM に分布し ApoE が MAM 機能を活性化すること、家族性及び孤発性アルツハイマー病の線維芽細胞で小胞体—ミトコンドリアの相互作用が亢進することが報告されている。MAM では IP<sub>3</sub>R の複合体がミトコンドリアと結合し、PS1/2 により IP<sub>3</sub>R が制御を受けることも知られている。IP<sub>3</sub>R に類縁の小胞体カルシウムチャネルであるリアノジンレセプター (RyR) の安定化薬剤である Rycal S107 を投与するとアルツハイマー病モデルマウスの病態が改善された例や、RyR も PS1/2 により制御を受けることが報告され、アルツハイマー病の「小胞体 Ca<sup>2+</sup>仮説」を支持する実験データが蓄積している。今後は本研究課題で解明した小胞体カルシウムチャネルのアロステリック制御機構がどのように病態に寄与するのか議論可能となる。上図のようにリーフレット近傍には細胞死に関わるチトクローム c や Bcl, Akt/PKB17 が作用するので認知症の発症機序にリーフレットがどのように関与するか、興味深い今後の課題である(濱田ら *Ann Rev Physiol*, 2020)。

#### 参考文献

Hamada et al. <i>Ann Rev Physiol</i> (2020) 82,151-176	[IF 22.2]
Hamada et al. <i>PNAS</i> (2017) 114 (18) 4661-4666	[IF 12.8]
Hamada et al. <i>PNAS</i> (2014) 111(38) E3966-75	[IF 12.8]
Hamada et al. <i>Science Signal</i> (2012) 5(225) pe24	[IF 9.7]
Higo, Hamada, et al. <i>Neuron</i> (2010) 68, 865-78	[IF 18.7]
Hamada et al. <i>J Biol Chem</i> (2003) 278, 52881-9	[IF 5.5]
Hamada et al. <i>J Biol Chem</i> (2002) 277, 21115-8	[IF 5.5]

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Lavik Andrew R., McColi Karen S., Lemos Fernanda O., Kerkhofs Martijn, Zhong Fei, Harr Michael, Schlatzer Daniela, Hamada Kozo, Mikoshiba Katsuhiko, Crea Francesco, Bultynck Geert, Bootman Martin D., Parys Jan B., Distelhorst Clark W.	4. 巻 1869
2. 論文標題 A non-canonical role for pyruvate kinase M2 as a functional modulator of Ca <sup>2+</sup> signalling through IP3 receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research	6. 最初と最後の頁 119206 ~ 119206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2021.119206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Rosa Nicolas, Ivanova Hristina, Wagner Larry E., Kale Justin, La Rovere Rita, Welkenhuyzen Kirsten, Louros Nikolaos, Karamanou Spyridoula, Shabardina Victoria, Lemmens Irma, Vandermarliere Elien, Hamada Kozo, et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Bcl-xL acts as an inhibitor of IP3R channels, thereby antagonizing Ca <sup>2+</sup> -driven apoptosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Differentiation	6. 最初と最後の頁 788 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41418-021-00894-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kanda Yuki, Satoh Ryosuke, Takasaki Teruaki, Tomimoto Naofumi, Tsuchiya Kiko, Tsai Chun An, Tanaka Taemi, Kyomoto Shu, Hamada Kozo, Fujiwara Toshinobu, Sugiura Reiko	4. 巻 134
2. 論文標題 Stress granules as a feedback mechanism of MAPK signaling by sequestering PKC/Pck2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 jcs250191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.250191	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hamada Kozo, Mikoshiba Katsuhiko	4. 巻 82
2. 論文標題 IP3 Receptor Plasticity Underlying Diverse Functions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annual Review of Physiology	6. 最初と最後の頁 151 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1146/annurev-physiol-021119-034433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yue Lili, Wang Liuqing, Du Yangchun, Zhang Wei, Hamada Kozo, Matsumoto Yoshifumi, Jin Xi, Zhou Yandong, Mikoshiba Katsuhiko, Gill Donald L., Han Shengcheng, Wang Youjun	4. 巻 9
2. 論文標題 Type 3 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor is a Crucial Regulator of Calcium Dynamics Mediated by Endoplasmic Reticulum in HEK Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 275 ~ 275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9020275	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Panizza Elena, Zhang Liang, Fontana Jacopo Maria, Hamada Kozo, Svensson Daniel, Akkuratov Evgeny E., Scott Lena, Mikoshiba Katsuhiko, Brismar Hjalmar, Lehti? Janne, Aperia Anita	4. 巻 33
2. 論文標題 Ouabain regulated phosphoproteome reveals molecular mechanisms for Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ATPase control of cell adhesion, proliferation, and survival	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 10193 ~ 10206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900445R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ivanova Hristina, Wagner Larry E., Tanimura Akihiko, Vandermarliere Elien, Luyten Tomas, Welkenhuyzen Kirsten, Alzayady Kamil J., Wang Liwei, Hamada Kozo, Mikoshiba Katsuhiko, De Smedt Humbert, Martens Lennart, Yule David I., Parys Jan B., Bultynck Geert	4. 巻 76
2. 論文標題 Bcl-2 and IP3 compete for the ligand-binding domain of IP3Rs modulating Ca <sup>2+</sup> signaling output	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Life Sciences	6. 最初と最後の頁 3843 ~ 3859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00018-019-03091-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hisatsune Chihiro, Hamada Kozo, Mikoshiba Katsuhiko	4. 巻 1865
2. 論文標題 Ca <sup>2+</sup> signaling and spinocerebellar ataxia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research	6. 最初と最後の頁 1733 ~ 1744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2018.05.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Kozo, Miyatake Hideyuki, Terauchi Akiko, Mikoshiba Katsuhiko	4. 巻 114
2. 論文標題 IP3-mediated gating mechanism of the IP3 receptor revealed by mutagenesis and X-ray crystallography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 4661 ~ 4666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1701420114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Kozo, Mikoshiba Katsuhiko	4. 巻 6
2. 論文標題 New Insights into the Gating Mechanism of the IP3 Receptor	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Messenger	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Klionsky DJ, et al.	4. 巻 12(1):
2. 論文標題 Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition).	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 1-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2015.1100356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Hamada Kozo, Miyatake Hideyuki, Terauchi Akiko, Mikoshiba Katsuhiko
2. 発表標題 IP3-Mediated Gating Mechanism of IP3 Receptor
3. 学会等名 Gordon Research Conference, CA, USA (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hamada Kozo
2. 発表標題 Gating Mechanism of IP3 Receptors Revealed by Mutagenesis and X-Ray Crystallography
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Lucca, Italy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 濱田耕造、宮武秀行、寺内明子、御子柴克彦
2. 発表標題 IP3受容体の結晶構造からひもとくアロステリック機構と疾病メカニズム
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 濱田耕造
2. 発表標題 IP3受容体のゲート機構
3. 学会等名 大阪大学 蛋白研セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 濱田耕造、宮武秀行、寺内明子、御子柴克彦
2. 発表標題 Gating mechanism of the IP3 receptor revealed by mutagenesis and X-ray crystallography
3. 学会等名 第60回日本神経化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 濱田 耕造、寺内 明子、中村 京子、肥後 剛康、貫名 信行、松本 渚、久恒 智博、中村 健、御子柴克彦
2. 発表標題 Regulation of IP3 Receptor by Transglutaminase
3. 学会等名 日本神経化学会大会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kozo Hamada, Akiko Terauchi, Kyoko Nakamura, Takayasu Higo, Nobuyuki Nukina, Nagisa Matsumoto, Chihiro Hisatsune, Takeshi Nakamura, Katsuhiko Mikoshiba
2. 発表標題 Allosteric regulation of IP3 receptor by transglutaminase-mediated posttranslational modification
3. 学会等名 Gordon research conference (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Kozo Hamada, Akiko Terauchi, Kyoko Nakamura, Takayasu Higo, Nobuyuki Nukina, Nagisa Matsumoto, Chihiro Hisatsune, Takeshi Nakamura, Katsuhiko Mikoshiba
2. 発表標題 Aberrant calcium signaling by transglutaminase-mediated posttranslational modification of IP3 receptors
3. 学会等名 19th International Symposium on Calcium Binding Proteins and Calcium Function In Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 濱田 耕造、御子柴 克彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 460
3. 書名 アルツハイマー病 発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発	

1. 著者名 濱田 耕造、御子柴 克彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 145
3. 書名 実験医学 2018年3月号	

〔産業財産権〕

〔その他〕

脳の働きに重要なIP3受容体の動作原理を解明 <a href="http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170418_2/">http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170418_2/</a> 研究者のホームページ <a href="https://researchmap.jp/read0122595">https://researchmap.jp/read0122595</a>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------