

## 自己評価報告書

平成 23 年 4 月 28 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2008～2012

課題番号：20220007

研究課題名(和文) 神経可塑性及び脳の発達における IP<sub>3</sub> 受容体のカルシウムシグナリングの解析研究課題名(英文) Study of IP<sub>3</sub> receptor/Ca<sup>2+</sup> signaling in neural plasticity and brain development and differentiation

研究代表者

御子柴 克彦 (MIKOSHIBA KATSUHIKO)

独立行政法人理化学研究所・発生神経生物研究チーム・チームリーダー

研究者番号：30051840

研究分野：脳神経科学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学・神経薬理学

キーワード：神経伝達物質、IP<sub>3</sub>受容体、カルシウム振動、神経可塑性

## 1. 研究計画の概要

細胞は外界からの刺激に対応して細胞内の小胞体内の Ca<sup>2+</sup>を細胞内へ放出させて、様々な細胞内の生理作用をおこす。本研究では多様な細胞で、刺激に応じて複雑な細胞応答を起こすメカニズムにどの様に Ca<sup>2+</sup>が関わっているかを明らかにするために、IP<sub>3</sub> 受容体の構造と機能の解明を行った。特に IP<sub>3</sub> と Ca<sup>2+</sup>が結合する際に構造変化を起こし、イオンチャネルの開口を起こすゲーティング機構の解明に成功しつつある。その結果を踏まえて脳神経系の研究を進め、IP<sub>3</sub> 受容体が脳の発達及び脳機能発現、更に神経変性にどのように関わっているかを明らかにしている。特にアポトーシスに基づく神経変性に IP<sub>3</sub> 受容体が関わる生化学的メカニズムの解明について多くの成果を得ている。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 細胞のストレス応答機構の分子メカニズムを明らかにし、ストレスによる IP<sub>3</sub> 受容体の機能破壊が、神経細胞死による脳障害を引き起こすことを解明。(Neuron 2010)

(2) 世界最高の検出感度をもつカルシウムイオンセンサー “カメレオン-Nano” の開発に成功。(Nat Methods. 2010)

(3) IP<sub>3</sub> レセプターは、心不全治療の新しいターゲットであることを発見し、IP<sub>3</sub> レセプターを介するカルシウムイオン流出が心肥大の原因を解明。(Circulation Res. 2010)

(4) 神経細胞の突起が伸びる方向を指示する物質を同定し、再生医療に応用できると期待。(Science Signaling 2009)

(5) 心臓形態形成における IP<sub>3</sub> レセプターシグナル経路の役割を解明し、先天性心疾患の発症機構の解明に前進。(PLoS ONE 2010)

(6) 抑制性神経伝達を制御する新たな分子メカニズムを発見。(Neuron 2010)

(7) アルコール性急性膵炎の治療に有効なターゲットを発見。(PNAS 2009)

(8) 破骨細胞の新たな分化制御機構を解明。(PNAS 2008)

## 3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。

(理由)2に述べた通り、多くの生命メカニズムが解明され、医療へ応用できるカルシウムイオンセンサーの開発に成功した。

## 4. 今後の研究の推進方策

世界で最初に IP<sub>3</sub> 受容体の cDNA クローニングやタンパク質解析に成功した為、現在、国内では我々がリードして研究をすすめている。海外では我々が報告した論文のデータを元にして実験計画を練っている段階であるため、オリジナリティーは常に我々にあり、常に先行していると考える。新しく発見した IP<sub>3</sub> 受容体に結合するタンパク質については、海外のグループも重要と考えているらしく、我々を追従する形で研究が進められている。特に IP<sub>3</sub> 受容体の IP<sub>3</sub> 結合部位に結合する新たに発見し命名した IRBIT (IP<sub>3</sub> receptor binding protein released with inositol trisphosphate) はトランスポーターの制御分子として国際的な注目を浴びている。IP<sub>3</sub> 受容体の機能を修飾する有機化合物の合成も順調に進んでおり、海外からも多くのリクエストが来ている。当初の設問であった、IP<sub>3</sub> 受容体がどのようにして多様な機能を有するかは、IP<sub>3</sub> 受容体が単なるカルシウムチャネルでないことである。すなわち IP<sub>3</sub> 受容体はいわゆるスキヤフォールドタンパク質として Signaling Hub の役割をもっており、約 20 以上のタンパク質と結合していることである。しかも、各々の細胞で、含まれているタンパク質は異なっているために、細胞毎に多様でユニークな働きを持つものと考えられる。神経以外の組織解析を行い、神経系と他臓器との違いと、共通性を解明す

る事により、脳神経系研究の為のさらなる研究の発展を目指す。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 62 件)

① Horikawa K, Yamada Y, Matsuda T, Kobayashi K, Hashimoto M, Matsu-Ura T, Miyawaki A, Michikawa T, Mikoshiha K, Nagai T. 査読有 Spontaneous network activity visualized by ultrasensitive Ca<sup>2+</sup> indicators, yellow Cameleon-Nano. **Nat Methods**. 7(9): 729-32. (2010) 査読有

② Higo T, Hamada K, Nakamura T, Hattori M, Mikoshiha K. Mechanism of ER stress-induced brain damage by IP<sub>3</sub> receptor. **Neuron** 68(5): 865-878 (2010)(表紙に採用) 査読有

③ Bannai H, Lévi S, Schweizer C, Inoue T, Launey T, Racine V, Sibarita JB, Mikoshiha K, Triller A. Activity-dependent tuning of inhibitory neurotransmission based on GABAAR diffusion dynamics. **Neuron** 62(5):670-82. (2009) 査読有

④ Akiyama H, Matsu-ura T, Mikoshiha K, and Kamiguchi H., Control of Neuronal Growth Cone Navigation by Asymmetric Inositol 1,4,5-Trisphosphate Signals. **Science Signaling** 2(79): ra34. (2009) 査読有

⑤ Kuroda Y., Hisatsune C., Nakamura T., Matsuo K., Mikoshiha K.: Osteoblasts induce Ca<sup>2+</sup> oscillation-independent NFATc1 activation during osteoclastogenesis **Proc. Natl. Acad. Sci.** 105(25):8643-8648 (2008) 査読有

[学会発表] (計 46 件)

Katsuhiko Mikoshiha "The Calcium signal: on the tracks of Setsuro Ebashi" Roma, Italy 20 年 5 月 8 日他

[図書] (計 5 件)

Katsuhiko Mikoshiha (editor) Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology, Springer, 2009 年 622 ページ 他

[産業財産権]

○出願状況 (計 6 件)

①名称: ホウ素化合物及びその用途  
発明者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

権利者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

種類: 特許

番号: 特願 2008-207315

出願年月日: 20 年 8 月 11 日

国内外の別: 国内

②名称: 蛋白質架橋阻害剤

発明者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

権利者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

種類: 特許

番号: PCT/JP2009/064206

出願年月日: 21 年 8 月 11 日

国内外の別: 国外

③名称: 蛋白質架橋阻害剤及びその用途

発明者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

権利者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

種類: 特許

番号: 特願 2009-255518

出願年月日: 21 年 11 月 6 日

国内外の別: 国内

④名称: 蛋白質架橋阻害剤及びその用途

発明者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

権利者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子、貫名信行、後藤純一、尾崎庄一郎、鈴木商信、戎井悦子

種類: 特許

番号: PCT/JP2010/058411

出願年月日: 22 年 5 月 19 日

国内外の別: 国外

⑤名称: 蛋白質架橋阻害剤及びその用途

発明者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子

権利者: 御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子

種類: 特許

番号: 特願 2010-090527

出願年月日: 22 年 4 月 9 日

国内外の別: 国内

⑥名称: 小胞体カルシウム ATP アーゼ動態指示薬及びその利用

発明者: 御子柴克彦、松浦徹、佐藤嘉名与

権利者: 御子柴克彦、松浦徹、佐藤嘉名与

種類: 特許

番号: 特願 2011-005797

出願年月日: 23 年 1 月 14 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

[http://www.brain.riken.jp/jp/k\\_mikoshiha.html](http://www.brain.riken.jp/jp/k_mikoshiha.html)