

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月30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IP₃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 IP₃ receptor/Ca²⁺ 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

研究成果の概要(和文)：

細胞外からの刺激によりIP₃が産生され、IP₃受容体に結合しCa²⁺を放出し様々な生理機能を引き起こす。3次元構造解析等により、IP₃やCa²⁺がアロステリックな構造変化を起こし、チャネルポアの開口を起こす機構を解明した。IP₃受容体は、我々が発見したERp44, GRP78, 80K-H等多くの分子の分子間相互作用を促すシグナルハブ(拠点)として多様な働きをする事を示した。また、IP₃がIP₃受容体に結合すると放出される3rdメッセンジャーとしてのIRBITを発見し、酸・塩基平衡をはじめとする多様な機能を制御する事を発見した。以上、IP₃受容体が多様な生理的働きをし、且つ、その障害により神経変性、学習障害、心発生障害、骨粗鬆症、自己免疫疾患、急性膵炎等の各種の多くの疾患を引き起こす機構を解明した。またこの為に世界最高感度のCa²⁺指示薬、Ca²⁺ポンプ指示薬の開発、二光子顕微鏡によるインビボイメージング技術等の開発を行った。

研究成果の概要(英文)：

IP₃ is important in cell signaling but requires the IP₃ receptor (IP₃R) to mediate all of its effects. Structural and biochemical studies indicate that the IP₃R provides a platform for molecules to interact, and combinations of associated molecules results which we discovered such as ERp44, GRP78, 80K-H et al, in functional diversity of cell signaling. IP₃Rs determine the trajectory of cell signaling by working as a signaling hub for interaction with differential molecular complexes which we discovered for various cell functions. The IP₃R signaling trajectory, in turn, plays a crucial role in cellular functions, in addition, IRBIT which is released from IP₃R as 3rd messenger, also plays a variety of role. The abnormality of IP₃R signaling results in diseases such as neuronal degeneration, learning deficient, cardiogenesis abnormality, osteoporosis, auto-immune-disease, acute pancreatitis. We have developed ultra-sensitive genetically encoded Ca²⁺ indicator, Ca²⁺ pump indicator and established *in vivo* imaging of the cerebellum and cerebral cortex by two photon microscopy to study more in detail.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	31,700,000	9,510,000	41,210,000
2009年度	32,000,000	9,600,000	41,600,000
2010年度	32,000,000	9,600,000	41,600,000
2011年度	32,000,000	9,600,000	41,600,000
2012年度	32,000,000	9,600,000	41,600,000
総計	159,700,000	47,910,000	207,610,000

研究分野：総合領域

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・受容体、IP₃、カルシウム振動、小胞体ストレス、グリア細胞、自己免疫疾患、心疾患、IRBIT

研究開始当初の背景

IP₃が細胞内のCa²⁺放出のためのセカンドメッセンジャーであることはよく知られている。1983年にIP₃が細胞内の袋からCa²⁺を出すことが報告されたが、その機構は全く不明であり、全世界中でIP₃の標的分子を追い求めていた。申請者は行動異常をおこす突然変異マウスを解析して欠落する膜蛋白質(P400)がIP₃受容体であることを発見し、分子量約31万の巨大膜蛋白質の全構造を世界ではじめて決定し(*Nature* 1989)、3種のアイソフォーム全構造も決定した(*Cell* 1993, *Receptors & Channels* 1994)。当時、IP₃受容体はCa²⁺チャネルとは別分子と考えられていたが、精製して人工脂質二重膜へ組み込み、チャネルであることを発見した(*Nature* 1989) (*J.Biol.Chem.* 1991)。IP₃受容体を阻害するとCa²⁺振動と受精が停止することから、IP₃受容体がCa²⁺振動の発振装置であることを初めて証明した(*Science* 1992)。受精後4細胞期の背側と腹側の決定(*Science* 1997, *Nature* 2002a)や、神経の突起伸展に関わることを(*Science* 1998)示した。遺伝子欠損マウスを作製して発育障害や、成体では癲癇発作や小脳失調を示すこと(*Nature* 1996)、学習・行動やシナプス可塑性に異常がおきること(*Nature* 2000)、レドックス(酸化・還元)制御(*Cell* 2005)や外分泌機能にも関わることを証明した(*Science* 2005)。

2. 研究の目的

細胞は外界からの刺激に対応して細胞内のCa²⁺の時間的、空間的变化を起こさせる。このCa²⁺の変化は波として細胞内の様々な生理作用をおこす。本申請では多様な細胞で、刺激に応じて複雑な機能を起こすメカニズムにどの様にCa²⁺が関わっているかを明らかにする。特にCa²⁺放出に関わるIP₃受容体の機能を明らかにするとともに、IP₃受容体が脳の発達及び脳機能発現にどのように関わっているかを明らかにする。特に神経の可塑性にどのような分子機構で関与しているかを明らかにするとともに、その障害がどのようにして起きるかを明らかにしながら、IP₃受容体がひきおこす多様な生理機能のメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

小胞体のカルシウムチャネルであるIP₃受容体に焦点をあて、その構造・機能相関の解析を行いながら、IP₃受容体の引き起こす多様な生理機能を調べ、種々の細胞機能の発現メカニズムを解明する。この研究のためには生化学的、構造生物学的、遺伝学的、細胞生物学的手法が重要であり、以下のテーマの下研究を遂行した。

- ① IP₃とカルシウムを可視化する技術の開発
- ② IP₃受容体のチャネル開閉機構の解明
- ③ 3種のIP₃受容体のIP₃結合親和性の決定

の分子機構の解明

- ④ IP₃受容体の構造生物学的解析
- ⑤ 新規の代謝系の発見
- ⑥ 内在性ウパインによるカルシウム振動発振及びナトリウム・カリウムポンプ(Na⁺, K⁺-ATPase)とIP₃受容体の結合部位の決定
- ⑦ IP₃受容体を介したBDNF(脳由来神経成長因子)の分泌とニューロンの突起伸展の調節
- ⑧ 細胞内Ca²⁺濃度調節薬の開発
- ⑨ IP₃受容体のトラフィックの研究
- ⑩ ヒトにおけるIP₃受容体の変異とヒトの疾患の解析

4. 研究成果

(1)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

既存のカメレオンに比べCa²⁺結合能が最大6倍し、解離定数が140 nM(ナノモラー)から15 nMの低Ca²⁺濃度領域をカバーする合計5種類のセンサーを開発し、カメレオン-Nanoと名付けた。微弱な刺激への細胞応答が検出できることを示すために、アデノウイルスベクターを用いて、大脳皮質の神経細胞に導入した。電気刺激により単一活動電位を発生させ、その応答をCa²⁺イメージングで検出した結果、単一活動電位発生時のCa²⁺変動を従来のカメレオンに比べ2倍のシグナル変化を得た(Horikawa, Yamada equal contribution *Nature Method*, 2010)(化学工業日報 2010.8.9)(科学新聞 2010.8.13)(日経産業 2010.8.13)(北海道医療 2010.8.27)。

これまでのカルシウムセンサーは、培養細胞や組織切片を用いて時間オーダーでの測定しか可能でなかった。今回、既に開発されていたGenetically engineered カメレオンを更に改良して世界最高感度のカルシウム指示薬を開発することに成功して、培養神経細胞での解析に成功した(*Nature Methods* 2010)。これにより、日、月オーダーでのin vivoのイメージングが個体レベルで観察が出来る事になり、画期的なツールとなると考えている。

(2)チャネルゲーティング機構の解明

IP₃受容体のアミノ末端領域はIP₃受容体膜貫通領域のM4-M5リンカーと直接結合し、膜貫通領域から約2000残基離れたアミノ末端領域を膜貫通領域の近傍に配置させていることが示唆された。その結果、アミノ末端領域のTyr-167/Trp-168残基はカルボキシル末端領域の構造をチャネル開口可能な状態に保っており、IP₃結合シグナルをチャネル開口へと誘導する仕組みが明らかになった(*J.Biol.Chem.* 2010-1, *J.Biol.Chem.* 2010-2, *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* 2009)。

(3)アービット(IRBIT)の三次メッセンジャーとしての働き

1) ナトリウム・重炭酸共輸送体1及び CFTR 輸送体の活性化

IRBIT の別の標的分子は膵臓タイプのナトリウム・重炭酸イオン・共輸送体1 (pancreas type Na⁺, bicarbonate⁻ cotransporter 1, pNBC1) であり活性化した。すなわち pNBC1 は、膵臓のみでなく、全身に発現する分子で、既にこの変異により、白内障、緑内障、低身長、知能障害などがおきることが知られている。即ちアービットは酸・塩基平衡とカルシウムを直接リンクさせる分子であり、カルシウムシグナルと pH バランスをつなげる最初の報告となった。更に CFTR のイオンとランスポーターの活性化をも引き起こしていることが明らかとなった (*J. Clinical Investigation* 2009)。

2) RNA 合成、タンパク質合成に関わる分子

Cleavage and polyadenylation specificity factor (ポリ A シグナルのうしろを切ってポリ A をつける因子) に結合しポリ A 伸長をアービットが抑制することを証明した。 **Signal recognition particle 14** はシグナルシーケンスを認識して小胞体へ移行させる分子であるが、IRBIT が直接結合することを証明した。これらの事実は、これまで小胞体でのカルシウムシグナルと、蛋白質合成は独立の現象と考えられていたが、両者が IRBIT を介してリンクしていることを示しており、新しい概念を提出することが出来たと考える (*J. Biol. Chem.* 2009a)。

(4) 80K-H の発見

IP₃ 受容体の C 末端が IP₃ 受容体活性調節に重要な役割を果たしている。IP₃ 受容体の C 末端に注目し、その相互作用蛋白質を yeast two-hybrid screening 法により検索し、IP₃ 受容体の新規相互作用蛋白質 80K-H を同定し、その完全長配列のクローニングに成功した。 **80K-H 過剰発現細胞では ATP 誘導性の Ca²⁺ 放出量を有意に上昇した。** 80K-H はプルキンエ細胞において発現は認められなかったが、より詳細な細胞内局在について検討するため、胎齢 18 日目のマウス海馬から培養神経細胞を調製し、免疫染色法により検討を行った。その結果、80K-H は海馬神経細胞の細胞体において 1 型 IP₃ 受容体と共局在しており、また樹状突起の一部でも共局在していた。これらの実験結果から、80K-H が 1 型 IP₃ 受容体活性調節を介して海馬神経細胞における神経可塑性発現に寄与している可能性が考えられる (*J. Biol. Chem.* 2009b)。

(5) 膜透過性カルシウム阻害剤の合成

2-APB は IP₃ 受容体阻害剤としてスクリーニングにより発見したが、同時に IP₃ 受容体からの Ca²⁺ 放出に伴い、細胞外からの Ca²⁺ 流入 (容量性 Ca²⁺ 流入) を阻害することを発見した。そこで、

1000 近い化合物を当研究室において合成して、2-APB よりも 100 倍位 IC₅₀ の低い化合物を得ることに成功した。 (*Cell Calcium* 2010), (*Bioorg Med Chem Lett.* 2010a), (*Bioorg Med Chem Lett.* 2010b)。

(6) IP₃ 受容体とヒトの疾患

1) 自己免疫疾患

我々が作製した 1 型の IP₃ 受容体の欠損は重篤な小脳失調をひきおこす (*Nature* 1996)。2 型、3 型の IP₃ 受容体のダブル欠損マウス (*Science* 2005) では唾液分泌障害、涙腺分泌障害、膵液分泌障害や鼻粘膜の変性がおきる (*European. J. Neurosci.* 2008)。50% 以上血清中に IP₃ 受容体抗体を検出したので、自己免疫疾患患者の血清を用いて、診断薬としても使用しうる可能性がある。

2) 心臓発生と奇形

先天性心疾患は、出生の約 1%、流産の約 10% に認められる比較的頻度の高い先天異常の 1 つで、日本では年間 10,000 人以上の子供が心臓に何らかの病気を持って生まれる。1 型、2 型ダブル欠損マウスでは NFAT の核への転移が障害されていた (*PLoS ONE* 2010)。(日刊工業 2010.7.3, 日経産業 2010.7.6 毎日 2010.7.7 朝日 2010.7.17)

3) 心肥大

慢性心不全は、ヨーロッパの先進国において死亡原因の第一位を占める治療の困難な疾患で、心臓の収縮拡張障害を主たる臨床的特徴としている。慢性心不全では、心肥大や心筋組織の線維化が観察され、これらの病理学的変化が病態の進行に深くかかわっていると考えられている。心筋特異的に 2 型 IP₃ 受容体を過剰発現するマウスを作製し、表現型を解析したところ、心肥大を示した。 **2 型 IP₃ 受容体を介するカルシウムイオンの流出が、生体における心肥大を引き起こすことを示している。** 心筋特異的に IP₃ スポンジを過剰発現すると、アンジオテンシン II 受容体持続刺激や β アドレナリン受容体持続刺激に対しても、肥大反応の減弱を示した。この 2 つの薬剤は、G タンパク質共役受容体刺激を抑制することでその効果を発揮するので、心不全の予後を改善する新しい薬剤の開発が期待される (*Circulation Res.* 2010) (日刊工業 2010.7.9)。また Neuronal Ca²⁺ sensor が IP₃ 受容体に結合して、心発生や心肥大に CaMKII を介して関わることを示した (*Circulation Res.* 2011) (毎日新聞 2011.7.8)

4) 骨粗鬆症

骨粗鬆症をはじめとする骨疾患は現代社会の大きな克服課題であり、骨疾患の早期原因究明・新規治療薬の開発が望まれている。現在、破骨細胞の分化を制御する機構が分子レベルで次々と明らかにされている。その研究成果から、破骨細胞

胞の分化には転写因子 NFATc1 が必須な分子であることが明らかになった。(Proc. Natl. Acad. Sci.2008)(化学工業日報 2008.6.11 日経産業新聞 2008.6.11 科学新聞 2008.6.20)

5) 小胞体ストレスと神経変性

小胞体ストレスは、神経細胞死ひいては神経変性疾患を引き起こすと考えられている。1型 IP₃ 受容体欠損マウスを用いた実験により、1型 IP₃ 受容体の機能喪失は、小胞体ストレス状況下で、神経細胞死を引き起こすことが分かった。小胞体ストレス下での1型 IP₃ 受容体の機能低下の理由を調べたところ、1型 IP₃ 受容体とシャペロン GRP78 との機能的結合が阻害されることが分かった。GRP78 は、IP3R1 の4量体形成を制御し、1型 IP₃ 受容体のチャンネル機能を促進する蛋白質である。ハンチントン病のモデルマウスでは、小胞体ストレス下と同様に、1型 IP₃ 受容体と GRP78 の結合が阻害され、1型 IP₃ 受容体のカルシウム放出機能が低下していることが分かった。また、小胞体ストレス下では、GRP78 による制御が抑制されるため1型 IP₃ 受容体の機能が低下し、神経細胞死が誘導されることが示された。また小胞体ストレスは、細胞内カルシウム恒常性を攪(かく)乱し、神経細胞死を誘導することが報告されており、IP₃R1、小胞体ストレスと細胞死との関係を解明した(*Neuron* 2010,12月号の表紙に採用された)。(日刊工業 2010.12.30, 化学工業 2011.1.25)

(7) てんかん様発作: IP₃ 受容体と GABAA 受容体が関与

抑制性神経伝達が関与する GABAA 受容体に注目して、シナプス内の受容体数を制御する分子機構の解明を進めた。神経興奮が過剰になるとシナプス内の GABAA 受容体数は減少するのに対し、細胞膜上の GABAA 受容体の総数は変化しない。また、量子ドットを用いて細胞膜上の GABAA 受容体の動きを1分子レベルで追跡したところ、興奮性神経活動の増加に伴って受容体の側方拡散が増加し、シナプス後膜における受容体の安定性が著しく減少することを示した(*Neuron* 2009)。

(8) 急性膵炎

急性膵炎の発症原因として、アルコールや脂肪酸エチルエステルが関わるのがアルコールによる過剰なカルシウム上昇と消化酵素の活性化に、2型、3型 IP₃レセプターが重要な役割を果たすことを確認した(*Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009, 2011)。

(9) 「マクロピノサイトーシス」という細胞膜回収機構が神経回路形成に重要な神経突起退縮機構に関与することを証明

反発性軸索誘導因子である Sema3A が成長円錐でマクロピノサイトーシスを誘導することを見いだしたが、この特徴は、大規模な細胞膜によ

る大きな空胞 (Vacuole: 直径 0.2 μm ~ 5 μm) の細胞内への取り込みにより形成され成長円錐の退縮に重要であることを見いだした。特異的に阻害するアミロイド誘導体 (EIPA) を用いて、マクロピノサイトーシスを介して Sema3A が成長円錐を退縮させる仕組みを世界で初めて明らかにした。Sema3A によるマクロピノサイトーシス誘導には膜輸送に関与する Syntaxin1B タンパク質 (膜輸送分子) の減少が必要であった。これまで成長円錐の退縮は、「アクチンなどの骨格系タンパク分子による制御」と考えられてきたが、今回の発見は「マクロピノサイトーシスによる成長円錐の退縮制御」を提唱した Kabayama et al. (*J. Neurosci.* 2011) (化学工業日報 2011.5.19) (日経プレスリリース (電子版) 2011.5.17) (日刊工業新聞 2011.7.19)。

(10) 神経細胞で発現するカルシウムイオンチャンネル「IP₃レセプター」の開口メカニズムを解明

青色と黄色の蛍光タンパク質を融合した IP₃レセプターを作製し、このレセプターの構造変化を蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を利用して光学的に検出する手法を確立した。FRET 効率を詳細に解析した結果、IP₃レセプターの開口と不活性メカニズムは独立しており、さらに、一方へ進むと他方への移行が妨げられるという排他的関係にあることを見いだした。これは、通常のイオンチャンネルで見られるような、チャンネルが一度開口してから不活性化状態に移行するというメカニズムとは全く異なる分子機構である (Shinohara et al. *PNAS* 2011) (日経 BP 2011.7.8)。

(11) 記憶や学習の能力にグリア細胞が直接関与することを証明

1. BSI 神経グリア回路研究チームと共同研究で、生きたままのマウスの脳を使いグリア細胞が記憶や学習に与える影響の検証に取り組んだ。その結果、神経細胞への栄養補給など補助的な役割しかもたないとされていたアストロサイトが、実は、シナプスでの情報伝達効率を調整し、記憶や学習に影響を及ぼす「シナプス可塑性」に作用していることを突き止めた (Takata *J. Neurosci.* 2011) (化学工業日報 2011.12.18)。
2. これまで細胞外からの刺激で細胞体の Ca²⁺濃度が高まることが、従来の色素で示されていた。GECI を用いてアストロサイトの突起が重要であり、局在する mGluR5 も細胞体には障壁があり突起と細胞体は独立の制御を受けている事を明らかにした。そして刺激によるアストロサイトの Ca²⁺上昇が突起から始まり、その原因が突起に mGluR5 が多く発現している事を Genetically encoded Ca²⁺ 指示薬 (GECI) を用いて証明した。 (Arizono *Science Signaling* 2012 Science Signaling Podcast にて放送、科学新聞一面の右側トップに大きく掲載された 2012.4.6)。

5. 主な発表論文等

(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 108 件) 全て査読有り

1. Hamada K, Mikoshiha K. Revisiting Channel Allostery: A Coherent Mechanism in IP₃ and Ryanodine Receptors. *Science Signaling* 5(225): pe24. (2012)
2. Arizono M, Bannai H, Nakamura K, Niwa F, Enomoto M, Matsu-Ura T, Miyamoto A, Sherwood MW, Nakamura T, Mikoshiha K. Receptor-selective diffusion barrier enhances sensitivity of astrocytic processes to metabotropic glutamate receptor stimulation. *Science Signaling* (218): ra27. (2012)
3. Shinohara T, Michikawa T, Enomoto M, Goto J, Iwai M, Matsu-ura T, Yamazaki H, Miyamoto A, Suzuki A, Mikoshiha K. Mechanistic basis of bell-shaped dependence of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor gating on cytosolic calcium. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108(37):15486-91. (2011)
4. Kabayama H, Takeuchi M, Taniguchi M, Tokushige N, Kozaki S, Mizutani A, Nakamura T, Mikoshiha K. Syntaxin 1B suppresses macropinocytosis and semaphorin 3A-induced growth cone collapse. *J. Neuroscience* 31(20): 7357-64. (2011)
5. Horikawa K*, Yamada Y*, Matsuda T, Kobayashi K, Hashimoto M, Matsu-Ura T, Miyawaki A, Michikawa T, Mikoshiha K, Nagai T. Spontaneous network activity visualized by ultrasensitive Ca²⁺ indicators, yellow Cameleon-Nano. *Nature Methods*. 7(9):729-32. (2010) (*equal contribution)
6. Higo T, Hamada K, Nakamura T, Hattori M, Mikoshiha K. Mechanism of ER stress-induced brain damage by IP₃ receptor. *Neuron* 68(5): 865-878 (2010)(表紙に採用)
7. 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)
8. 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)
9. Kuroda Y., Hisatsune C., ...Mikoshiha K.: Osteoblasts induce Ca²⁺ oscillation-independent NFATc1 activation during osteoclastogenesis *Proc. Natl. Acad. Sci.* 105(25):8643-8648 (2008)

[学会発表] (計 66 件)

1. Mikoshiha K 2012 年 12 月 1 日 1st Asia Dry Eye Society Advisory Board Meeting

(ホテルペニンシラ、東京), Special Lecture

2. Mikoshiha K 2012 年 6 月 20 日 FASEB 会議 招待講演
3. Mikoshiha K 2012 年 3 月 1 日 カロリンスカ研究所セミナー(ストックホルム) Lecture
4. Mikoshiha K 2011 年 10 月 31 日 Ion Channel Signaling Mechanisms: From Basic Science to Clinical Application, Plenary Talk (Marrakesh, Morocco)
5. Mikoshiha K 2011 年 9 月 1 日 International Society for Neurochemistry (ISN) and the European Society for Neurochemistry (ESN) 23rd ISN-ESN Congress, Plenary Lecture (Athens, Greece) (2人のノーベル賞受賞者 Roger Tsien 教授 Linda Buck 教授と一緒に招待された.)
6. Mikoshiha K 2011 年 7 月 20 日 The 17th International Symposium on Ca²⁺-Binding Proteins and Ca²⁺ Function in Health and Disease, Plenary Lecture (北京、中国)
7. Mikoshiha K 2011 年 4 月 28 日 World Class University (WCU) Professor プログラム Lecture (ソウル国立大学、韓国)
8. Mikoshiha K 2011 年 4 月 14 日 Symposium Frontiers in Epithelial Transport 2011 (Yonsei University, Seoul Korea) Invited Speaker
9. Mikoshiha K 2010 年 6 月 15 日 FASEB Summer Research Conference (Colorado, USA) Invited Speaker
10. Mikoshiha K 2009 年 11 月 16 日 Plenary Lecture, 16th Symposium on Ca²⁺-Binding Proteins and Ca²⁺ Function in Health and Disease (Puchon, Chile)
11. Mikoshiha K 2009 年 8 月 1 日 第 36 回国際生理学会 (IUPS09) シンポジウム(京都) Symposium Lecture
12. Mikoshiha K 2008 年 9 月 19 日 Sherrington Lecture (Liverpool, England)

[図書] (計 4 件)

1. Mikoshiha K, Springer, Handbook of "Neurochemistry and Molecular Neurobiology 3rd Edition -Neural Signaling Mechanisms- Cyclin-Dependent Kinase 5", Springer (2009) 631 ページ (御子柴がエディターであり、3 Chapter の著者である)
2. Mizutani A, Kawai K, Hisatsune C, Ando H, Michikawa T, Mikoshiha K, Isolation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor-Associating Protein and Selective Knockdown "Using RNA Interference Inositol Phosphates and Lipids - Methods and Protocols- Chapter 9" The Humana Press Inc. (2010) 133-141

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

名称:蛋白質阻害剤
発明者:御子柴克彦、貫名信行、尾崎庄一郎、濱田耕造、後藤純一、鈴木商信、戎井悦子、寺内明子
権利者:同上
種類:特許
番号:JP2009/064206
出願年月日:2009年8月11日
国内外の別:国内

名称:蛋白質架橋阻害剤およびその用途
発明者:御子柴克彦、貫名信行、尾崎庄一郎、濱田耕造、後藤純一、鈴木商信、戎井悦子、寺内明子
権利者:同上
種類:特許
番号:2009-255518
出願年月日:2009年11月6日
国内外の別:国内

名称:蛋白質阻害剤
発明者:御子柴克彦、濱田耕造、寺内明子
権利者:同上
種類:特許
番号:2010-90527
出願年月日:2010年4月9日
国内外の別:国内

名称:小胞体カルシウム ATPアーゼ
発明者:御子柴克彦、松浦徹、佐藤嘉名与
権利者:同上
種類:特許
番号:2011-005797
出願年月日:2011年1月14日
国内外の別:国内

名称:マラリアの治療方法、マラリア原虫の殺虫方法、及びその利用
発明者:御子柴克彦、榎本匡宏、河津信一郎
種類:特許
権利者:同上
番号:JP2011/074876
出願年月日:2011年11月10日
国内外の別:国内

○取得状況 (計 3 件)

名称:IP₃指示薬
発明者:御子柴克彦、松浦徹、道川貴章、井上貴文
権利者:同上
種類:特許
番号:特願 2004-309686
取得年月日:2011年8月26日

国内外の別:国内

名称:新規ビスホウ素化合物
発明者:御子柴克彦、尾崎庄一郎、鈴木商信、中村健
権利者:同上
種類:特許
番号:US8017809B2
取得年月日:2011年9月13日
国内外の別:国外

名称:IP₃受容体結合蛋白質による細胞内標的分子の制御
発明者:御子柴克彦、安東英明、水谷顕洋
権利者:同上
種類:特許
番号:2007-73396
取得年月日:2012年8月28日
国内外の別:国外

[その他]

ホームページ等

<http://www.brain.riken.jp/jp/faculty/details/29>

(ポッドキャスト) **Science Signaling Podcast**
(サイエンス誌のオフィスからの電話の会話が放送された)

<http://stke.sciencemag.org/cgi/content/full/sigtrans;5/219/pc8>

(テレビ出演)

NHK Eテレ サイエンス ZERO 『生命を動かす”魔法の金属”』

30分番組として御子柴の研究成果をとりあげてくれ、NHKへ出向き、出演した。また、研究室での取材もあった。2011年6月25日放送。英語版に直され、海外で2013年5月27日に放映された。

NHK Eテレ サイエンス ZERO 『バイオイメーキングが医療を変える』

研究室での取材内容が放映された。2010年12月4日放送

6. 研究組織

(1) 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