

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成28年度研究進捗評価用〕

平成25年度採択分
平成28年3月15日現在

シナプス可塑性・神経機能と神経発達制御における
IP₃受容体の役割

Role of IP₃ receptor in the Regulation of Synaptic
Plasticity, neuronal Function and neuronal Development

課題番号：25221002

御子柴 克彦 (MIKOSHIBA KATSUHIKO)

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー



研究の概要

外界からの刺激に対応して細胞はCa²⁺濃度変化を起こし、細胞内の様々な生理作用をおこす。IP₃受容体の構造・機能の解析とその分子制御という視点で多様な生理機能が生み出されるメカニズムとIP₃受容体に機能障害がおきた際に神経細胞、グリア細胞の異常がどのようにして起きるかその病態発症のメカニズムを解明する。本申請では脳神経系における神経細胞、グリア細胞内の小胞体からのCa²⁺放出を介してIP₃受容体がシナプス可塑性・神経機能や神経発達にどのように関わり制御しているかを明らかにする。また神経回路形成並びにその維持における役割も明らかにする。

研究分野：神経科学・神経化学、神経薬理学

キーワード：シナプス可塑性、神経伝達物質・受容体、IP₃、シグナル伝達、脳・神経、脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

IP₃は細胞内のセカンドメッセンジャーであり、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示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1次配列を世界で最初に決定し(Nature 1989)、3種のアイソフォームの全構造も決定した(Cell 1993, Receptors & Channels 1994)。当時、IP₃受容体はCa²⁺チャン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、チャンネルであることを証明した(Nature 1989) (J.Biol. Chem. 1991)。IP₃受容体を阻害するとCa²⁺振動(オシレーション)と受精が停止することから、Ca²⁺振動の発振装置であることを証明した(Science 1992)。受精後4細胞期の背側と腹側の決定(Science 1997, Nature 2002a)や、神経の突起伸長に関わること(Science 1998)を示した。遺伝子欠損マウスを作製し発育障害や、成体では癲癇発作・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)。小胞体ストレスが神経細胞を変性するが、その際GRP78シャペロンとIP₃受容体が協調して障害から神経細胞を防御していることを明らかにした(Neuron 2010)。IP₃受容体からIP₃放により放出される分子としてアービット(IRBIT)発

見しpHを制御するトランスポーターやイオン交換体(Molecular Cell 2006) (PNAS 2006)やCFTR(J.Clinical Invest. 2009,2010)を活性化してpHの制御をすることを発見した。また新しい技術開発により世界で最も感度の高いCa²⁺指示薬作成(Nature Methods 2010)と量子ドットにより、1分子動態の解析に成功(Neuron 2009, Science Signaling 2012)。このように生命科学におけるCa²⁺の重要性が知られてきた。その中で特に細胞内のCa²⁺動態に重要な役割を果たす小胞体のIP₃受容体に注目しシナプス可塑性・神経機能と神経発達制御における役割の研究を進める。

2. 研究の目的

脳神経系における神経細胞やグリア細胞内のCa²⁺の動態に重要な働きをもつ小胞体からのCa²⁺放出に関わるIP₃受容体に注目し、IP₃受容体がシナプス可塑性・神経機能や神経発達にどのように関わりをもち制御しているかを明らかにする。特に神経回路形成及びその維持にIP₃受容体が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、その障害がおきた際の神経細胞、グリア細胞の変化、また神経細胞やグリア細胞に障害が起きた際にIP₃受容体を介したシナプス可塑性・神経機能や神経発達がどのような影響をうけるかを明らかにしてゆく

3. 研究の方法

「正常」と「異常」との比較解析、即ち脳発達と機能発現と疾患を比較解析するストラテジーを基本に置きながら、IP₃受容体が如何に多様な神経生理機能を制御しているかを解明する。最新の

イメージング技術を駆使して、リアルタイムの分子間相互作用や分子ダイナミクスを解析してシナプス可塑性・神経機能と神経発達制御における IP₃受容体の役割を以下の事項を明らかにしながら解析する。

1) スパインの神経可塑性及び脳の発生・発達過程での機能解析

2) 蛍光共鳴エネルギー移動法と量子ドットによる 1 分子イメージング法を用いる機能分子の動態解析

3) 脳の部位特異的 IP₃受容体欠損動物の作製及びその神経機能解析

4) 海馬・大脳皮質・小脳の神経細胞の電気生理学的解析

5) アストロサイトのシナプス可塑性に関わる電気生理学的、神経化学的研究

4. これまでの成果

1) 統合失調症の原因分子である DISC1 と 1 型 IP₃受容体 mRNA が結合して神経可塑性に関与することを明らかにした (*Nature Neurosci.* 2015)。

2) 1 型 IP₃受容体が神経細胞の樹状突起にあるスパイン数と形態を決めることを発見した (*J. Neuroscience* 2013)。

3) IRBIT は CaMKII α 活性を制御すること、欠損マウスはドーパミン量増加、多動障害、社会行動の異常を示すことを発見した (*Proc Natl Acad Sci U S A* 2015)。シナプス可塑性に I 型 IP₃受容体に関与していることを解明した (*Learning & Memory* 2016)。

4) 1 型 IP₃受容体が全身性ジストニアの発症に関与を発見。従来説と異なる小脳起源性のジストニア発症を小脳/脳幹の IP₃受容体欠損マウスでみいだした (*Frontier in Neural Circuit* 2013)。

5) 1 型 IP₃受容体への ER ストレスがハンチントン病の原因の 1 つである事を発見 (*Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014)。

6) 微弱な電気刺激 (うつ病状改善などに利用) がアストロサイト内の 2 型 IP₃受容体を利用し脳機能を活性化することを発見 (*Nature Communications* 2016)。

7) 脳内の神経回路の再編成にアストロサイト内の 2 型 IP₃受容体の Ca²⁺放出が重要であることを発見 (*J. Clinical Investigation* in press 2016)。

8) グルタミン酸は IP₃受容体が PKC (プロテインキナーゼ) を介する伝達経路を用いて GABA_A受容体を集合させて GABA の抑制作用を起こす事、即ち IP₃受容体と GABA_AR とがリンクしていること を発見した (*Cell Reports* 2015)。

5. 今後の計画

アストロサイトに多く存在する 2 型 IP₃受容体と 1 型、3 型 IP₃受容体からの Ca²⁺放出動態が全く異なることをみいだしているので各機能を部位特異的欠損マウス等で各々がシナプス可塑性に果たす役割とその機構を神経細胞との相関を調べながら解析する。申請者が発見した IP₃受容体から IP₃により放出される IRBIT が CaMKII α の活性を抑制的に制御す

る事を見いだしたが、この現象がシナプス可塑性にどの様に関わるかをこれ迄に電気生理学的に得られた LTP や LTD などの電気現象との対応を目指してシナプス可塑性を担う分子群の相互作用の実態の解明へ電気生理学的並べに神経化学的手法をもちいて解析する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む) (53 報中 5 報抜粋)

1. Kawaai K, Mizutani A, Shoji H, Ogawa N, Ebisui E, Kuroda Y, Wakana S, Miyakawa T, Hisatsune C, Mikoshiba K. IRBIT regulates CaMKII α activity and contributes to catecholamine homeostasis through tyrosine hydroxylase phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(17): 5515-20. (2015)
2. Hisatsune C, Ebisui E, Usui M, Ogawa N, Suzuki A, Mataga N, Takahashi-Iwanaga H, Mikoshiba K. ERp44 Exerts redox-dependent control of blood pressure at the ER. *Molecular Cell*. 58(6): 1015-27. (2015)
3. Bannai H, Niwa F, Sherwood M.W, Shrivastava A.N, Arizono M, Miyamoto A, Sugiura K, Lévi S, Triller A, Mikoshiba K. Bidirectional control of synaptic GABAAR clustering by glutamate and calcium. *Cell Reports* 13:1-3 (2015)
4. Tsuboi D, Kuroda K, Tanaka M, Namba T, Iizuka Y, Taya S, Shinoda T, Hikita T, Muraoka S, Iizuka M, Nimura A, Mizoguchi A, Shiina N, Sokabe M, Okano H, Mikoshiba K, Kaibuchi K. Disrupted-in-schizophrenia 1 regulates transport of ITPR1 mRNA for synaptic plasticity. *Nature Neurosci.* 18(5): 698-707. (2015)
5. Monai H, Ohkura M, Tanaka M, Oe Y, Konno A, Hirai H, Mikoshiba K, Itohara S, Nakai J, Iwai Y, *Hirase H. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain. *Nature Communications* (2016) doi: 10.1038/ncomms11100

(平成 25 年度以降の受賞歴)

1. 平成 25 年マーティン・ロッドベル・レクチャー (NIH-NIEHS、米国)
2. 平成 25 年国際抗酸化学会特別賞 (授賞式: パスツール研究所、パリ、フランス)
3. 平成 25 年レジオン・ドヌール勲章 (シュヴァリエ Chevalier) (フランス共和国)
4. 平成 26 年 George and Catherine Weber Special Symposium Lecture (イタリア)

ホームページ等

http://www.brain.riken.jp/jp/k_mikoshiba.html