

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

みこしば かつひこ
御子柴 克彦

(理化学研究所・神経発達障害研究グループ・グループディレクター)

【研究の概要等】

細胞は外界からの刺激に対応して細胞内のCa²⁺の時間的、空間的変化を起こさせる。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。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。更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し、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。

本研究では「正常（脳発達と機能発現）」と「異常（疾患）」を比較解析するストラテジーを用いながら、IP₃受容体が関わる多様な神経生理機能のメカニズムを解明していく。蛍光共鳴エネルギー移動法、近接場光、量子ドット1分子イメージングなど最新のイメージング法を駆使して、リアルタイムの分子間相互作用や分子ダイナミクスと生命現象の関連を明らかにする。更に、疾患モデル動物においてIP₃/Ca²⁺シグナリングの役割と分子機構を明らかにすることで、その病態像の解明と発症機序の解明を目指す。

【当該研究から期待される成果】

IP₃受容体がCa²⁺振動を起こす分子メカニズムが解明され、これによりCa²⁺振動に基づく生命現象の基本原理のみならず、細胞の機能調節のメカニズムが明らかになると期待される。Ca²⁺は生体の生理機能に非常に重要であるので、その異常はすぐに病気につながる。脳機能での障害として発達障害を引き起こし、更に学習・記憶・運動障害が起こし、かつ精神神経の障害も引き起こすことが、マウスを使った予備的な実験データを得られている。これらの一連の研究を進めることにより、ヒトでの精神神経障害に関する関連をも明らかになると期待される。特に新しい技術を導入してIP₃受容体を介したCa²⁺放出機構を明らかにすれば、IP₃受容体の生理機能の分子メカニズムの解明に加えてCa²⁺の異常による病気発症の分子機構も解明しうると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ando, H., Mizutani, A., Kiefer, H., Tsuzurugi, D., Michikawa, T. & Mikoshiba, K.: IRBIT suppresses IP₃ receptor activity by competing with IP₃ for the common binding site on IP₃ receptor in a phosphorylation-dependent manner. **Molecular Cell** 22 795-806 (2006)
- Shirakabe, K., Priori, G., Yamada, H., Ando, H., Horita, S., Fujita, T., Fujimoto, I., Mizutani, A., Seki, A. & Mikoshiba, K.: IRBIT specifically binds to and activates pancreas-type Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1, pNBC1. **Proc. Natl. Acad. Sci.** 103(25) 9542-9547 (2006)

【研究期間】平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

159,700,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

建設中