

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学 I)



研究課題名 中枢神経系細胞間ネットワークにおけるシグナル機構の可視化解析

東京大学・大学院医学系研究科・教授 いいの飯野 まさみつ正光

研究分野：医歯薬学

キーワード：中枢神経、受容体・チャネル・シグナル情報伝達系

【研究の背景・目的】

中枢神経系は、ニューロンおよびグリア細胞間の複雑なネットワーク機構により機能を果たしており、この理解にはネットワークの基本機能解明が必須である。中枢神経系の細胞は複雑な形態をもち、細胞局所におけるシグナル伝達がネットワークの性質を決定している。従って、細胞局所のシグナル機構を解析できるシグナル分子可視化法は極めて重要である。また、Ca²⁺シグナルはシナプス可塑性を始めとする重要な中枢神経系機能に関与するが、Ca²⁺の未知機能は多数残されており、これを明らかにすることにより、ネットワーク機能を新たな側面から展望できる。本研究では、申請者の従来成果をさらに発展させ、Ca²⁺シグナルの未知機能解明とシグナル分子可視化研究を介して中枢神経ネットワーク機能研究を格段に進め、ブレークスルーとなる成果をあげることを目的としている。

【研究の方法】

ニューロン・ニューロン相互作用とニューロン・グリア相互作用に焦点を絞り以下の研究を推進する。

- 1) IP₃-Ca²⁺シグナルの新機能探索：先行研究において、IP₃脱リン酸化酵素によるIP₃-Ca²⁺シグナルの新機能探索が可能であることを小脳で実証した。これを他の脳部位と他のネットワーク機構解析に展開する。
- 2) グルタミン酸動態解析：グルタミン酸は、シナプスにおける迅速な化学伝達を行うと同時にシナプス間隙外での細胞間相互作用に関与している。しかし、グルタミン酸シグナルの時空間分布については、直接的な解析は行われていない。そこで、新たなグルタミン酸プローブ (EOS) を用い、細胞間ネットワークにおけるグルタミン酸シグナルの可視化解析を行い、本領域の研究を全く新たな観点から推進する。
- 3) NOシグナル・Ca²⁺シグナル関連機構：シナプスにおけるNOシグナル機構が、シナプス機能制御に

関与するメカニズムについて、分子機構と生理的および病態生理的意義を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究は、申請者独自の研究成果に基づく研究手法を用いた特色ある研究であり、独創的な研究成果をあげて中枢神経系の機能理解に大きく貢献すると期待され、以下の成果が予想される。①グルタミン酸動態の可視化は、グルタミン酸のシナプス外動態を初めて明らかにする基本的研究成果として広く引用される業績になり、神経伝達物質の機能的意義を明らかにする上で必須の情報を提供すると考えられる。②NOシグナル・Ca²⁺シグナル関連機構解析は、NOに関連した生理機構あるいは病態の理解に直結すると期待できる。③ニューロンおよびグリア細胞のIP₃-Ca²⁺シグナルの意義を追究することにより、シナプス維持機構などの重要な細胞間相互作用について新たな発見が期待できる。以上により明らかになるネットワーク基本機構は、関連する研究領域に大きな波及効果をもたらすと期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Furutani, K., Okubo, Y., Kakizawa, S. and Iino, M. Postsynaptic inositol 1,4,5-trisphosphate signaling maintains presynaptic function of parallel fiber-Purkinje cell synapses via BDNF. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 8528-8533, 2006.
- ・Okubo, Y., Kakizawa, S., Hirose, K., and Iino, M. Visualization of IP₃ dynamics reveals a novel AMPA receptor-triggered IP₃ production pathway mediated by voltage-dependent Ca²⁺ influx in Purkinje cells. *Neuron* 32, 113-122, 2001.

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

183,800千円

ホームページ等

<http://calcium.cmp.m.u-tokyo.ac.jp>