

## 【基盤研究 (S)】

### 生物系 (医歯薬学)



## 研究課題名 中枢神経系ネットワークのカルシウム制御と病態生理機構

東京大学・大学院医学系研究科・教授 **いino** まさみつ  
**飯野** 正光

研究分野: 薬理学

キーワード: 受容体・チャネル・輸送系・シグナル情報伝達系

### 【研究の背景・目的】

中枢神経系は、多数の神経およびグリア細胞間の複雑なネットワーク機構により、正常から病態に至る様々な機能を果たしている。その中で、 $Ca^{2+}$ シグナルは重要でかつ広範な機能制御に関与するとともに、病態にも深く関与している。私たちは、先行する研究において、脳傷害に伴う細胞応答に  $Ca^{2+}$ シグナル機構が密接に関与することを具体的に示す結果を得ている。本研究ではこの成果を発展させ、シグナル分子イメージング法を効果的に用いながら、病態生理機構を分子レベルから個体レベルまで統合的に明らかにする成果をあげ、治療標的の同定への基盤形成を目的としている。

### 【研究の方法】

$Ca^{2+}$ シグナルが関与する中枢神経系の病態生理機構について、新たに準備した3系統の遺伝子改変マウスを用い、先端的な蛍光分子イメージング法を活用して、分子細胞レベルでのメカニズムを明確にするとともに、個体レベルでの解析を行う。具体的には、病態により生ずるNOによる細胞内  $Ca^{2+}$ 放出機構 (NICR 機構) と神経細胞死の関係 (図1)、および活性化アストログリオシス (図2) の神経細胞保護作用を主たる標的とする。これに際して、細胞死に深く関与するミトコンドリアの  $Ca^{2+}$ 動態について、新開発の小器官用  $Ca^{2+}$ インジケータを用いて明らかにする。

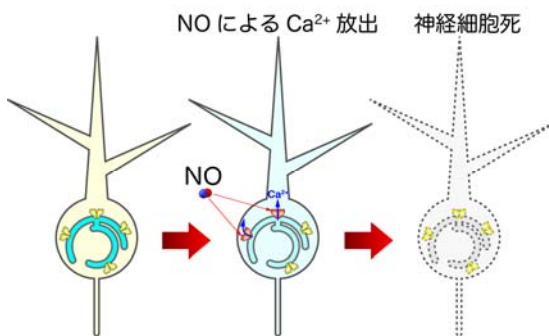


図1 NICR 機構と神経細胞死

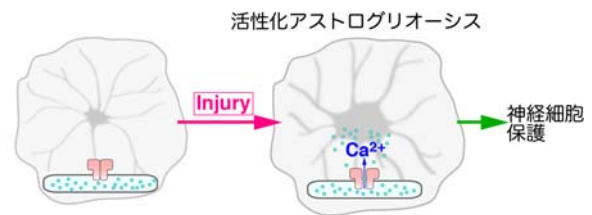


図2  $Ca^{2+}$ シグナルと活性化アストログリオシス

### 【期待される成果と意義】

新たに準備した研究リソース用い、生体内二光子励起顕微鏡法などの先端的計測技術を融合させて、独創的な研究成果を目指す。予想される成果として、てんかん発作などに伴う神経細胞死に NICR の関与が証明されれば、NICR 機構を治療標的とした新たな創薬の足がかりとなる。また、活性化アストログリオシス解析から得られる成果は、脳傷害に伴う神経細胞死を抑制する新たな治療法開発の基盤となる。そして、細胞死との関連において注目されているミトコンドリアについて、その  $Ca^{2+}$ 動態と神経細胞死の関係を明確にできると期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kakizawa, S., Yamazawa, T., Chen, Y., Ito, A., Murayama, T., Oyamada, H., Kurebayashi, N., Sato, O., Watanabe, M., Mori, N., Oguchi, K., Sakurai, T., Takeshima, H., Saito, N. and Iino, M. Nitric oxide-induced calcium release via ryanodine receptors regulates neuronal function. *EMBO J.* 31, 417-428, 2012.
- Okubo, Y., Sekiya, H., Namiki, S., Sakamoto, H., Inuma, S., Yamasaki, M., Watanabe, M., Hirose, K. and Iino, M. Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 6526-6531, 2010.

### 【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度  
178,800 千円

### 【ホームページ等】

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