

## 【基盤研究 (S)】

生物系 (総合生物)



### 研究課題名 シナプス可塑性・神経機能と神経発達制御における IP<sub>3</sub>受容体の役割

理化学研究所・脳科学総合研究センター・  
発生神経生物研究チーム・チームリーダー

みこしば かつひこ  
御子柴 克彦

研究分野: 脳神経学

キーワード: IP<sub>3</sub>受容体、カルシウムシグナリング、神経可塑性、小胞体ストレス

#### 【研究の背景・目的】

IP<sub>3</sub>は細胞内のセカンドメッセンジャーである。1983年にIP<sub>3</sub>が細胞内の袋からCa<sup>2+</sup>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IP<sub>3</sub>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IP<sub>3</sub>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最初に決定し(*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, *J.Biol.Chem.* 2007)。当時、IP<sub>3</sub>受容体はCa<sup>2+</sup>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証明した(*Nature* 1989)(*J.Biol.Chem.* 1991)。IP<sub>3</sub>受容体を阻害するとCa<sup>2+</sup>振動と受精が停止することから、Ca<sup>2+</sup>振動の発振装置であることを証明した(*Science* 1992)。受精後8細胞期の背側と腹側の決定(*Science* 1997, *Nature* 2002)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を(*Nature* 2000)を明らかにした。IP<sub>3</sub>受容体がレドックス(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(*Science* 2005)、更に小胞体ストレスが神経細胞を変性させるが、その際GRP78シャペロンとIP<sub>3</sub>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)。また新しい技術開発により世界で最も感度の高いCa<sup>2+</sup>指示薬の作成(*Nature Methods* 2010, *PLoS One* 2010)と量子ドットにより、1分子動態の解析に成功した(*Neuron* 2009, *Science Signaling* 2012)。これらの技術を導入して新しい視点を加えて、IP<sub>3</sub>受容体の役割を解明する。

#### 【研究の方法】

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近接場光及び量子ドットによる1分子イメージングを用いて機能分子の動態解析。
3. IP<sub>3</sub>受容体に関連したマイクロRNA(miRNA)による神経可塑性・発達の解析。
4. 小脳・海馬・大脳皮質神経細胞の電気生理学的解析
5. 背腹軸の形成や神経の発生・発達及び病態に関わるIP<sub>3</sub>受容体関連分子の探索

6. セカンドメッセンジャーとしてのIP<sub>3</sub>のインジケーター(指示薬)の改良
7. マクロピノサイト-シスを介する神経成長円錐退縮による神経回路形成の制御機構の解明
8. IP<sub>3</sub>受容体の障害に伴う神経機能の障害解析
  - a) タイプ1型IP<sub>3</sub>受容体とその病態解析
  - b) 脳の部位特異的なタイプ1型IP<sub>3</sub>受容体欠損動物の作製及びその神経機能解析
9. IP<sub>3</sub>受容体の阻害剤の開発
10. 細胞膜を透過するカルシウム阻害剤の合成

#### 【期待される成果と意義】

IP<sub>3</sub>受容体は小胞体に局在するCa<sup>2+</sup>チャネルで、細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度を制御する重要な役割を果たす。脳を構成するニューロン、グリア細胞等で解明することにより、脳機能をIP<sub>3</sub>受容体カルシウムシグナルの視点から解析することにより、脳に障害がおきるその発症メカニズムをも明らかにすることができ、かつその発症予防と治療法の開発の為の基盤を確立しうる。更に申請者らが発見したIP<sub>3</sub>受容体から放出される3rdメッセンジャーとしてのIRBITは酸・塩基平衡を制御し、そのノックアウトマウスは強度な精神障害・認知障害を示すことから、全く新しい領域も開拓でき、IP<sub>3</sub>受容体の機能解明を大きく前進することが可能となる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Furuichi T, Yoshikawa S, Miyawaki A, Wada K, Maeda N, Mikoshiba K. Primary structure and functional expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate-binding protein P400. *Nature* 342(6245):32-8. (1989)
- Higo T, Hattori M, Nakamura T, Natsume T, Michikawa T, Mikoshiba K. Subtype-specific and ER lumenal environment-dependent regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 1 by ERp44. *Cell* 120(1):85-98. (2005)

#### 【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度  
166,000千円

#### 【ホームページ等】

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