

TMU 脳神経研究会
第8回セミナー

2016年7月15日(金) 16:30より

場所：未定

演者：御子柴克彦先生

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 シニアチームリーダー

演題：IP₃受容体と細胞内カルシウム動態

—発生、分化、可塑性 及び 疾病における役割り—

外界の刺激により細胞内の小胞体上のIP₃受容体を介して放出されるCa²⁺が様々な生理現象に関わることが明らかになってきた。小脳運動失調マウスの小脳で激減するP400蛋白質がIP₃レセプターであることを見だしそのcDNAクローニングをして、分子量約31万の膜タンパク質が4量体で小胞体のCa²⁺チャネルを形成する(Nature 1989)事を明らかにして以来その生理機能とその障害により引き起こされる病態の解析を行ってきた。IP₃レセプターがカルシウム振動の発振装置であり受精現象に必須である(Science 1992)こと、カルシウム振動が受精後4細胞期に背側と腹側を決定(Science 1997)(Nature 2001)すること、抗体に蛍光色素をつけてレーザー光を利用してIP₃レセプターを破壊する手法を用いて、神経の突起伸展に重要(Science 1998)であること、遺伝子欠損マウスは発育障害や癲癇発作・小脳失調を呈し(Nature 1996)、神経可塑性に異常を示す(Nature 2000)ことを明らかにした。更に外分泌機能にIP₃レセプタータイプ2型、3型が重要であること(Science 2005)を示した。IP₃の役割はカルシウムの放出のみでなく、アービットを放出するという新しい情報伝達経路を発見した。IP₃結合部位に結合しておりIP₃により放出される新規分子を発見し、アービット(IRBIT)と命名した(Molecular Cell 2006)。アービットはIP₃の偽似体であり、IP₃と同じ部位に結合する。IRBITはCaMKIIの活性をCaMと競合して調節することを明らかにした。IRBITノックアウトマウスは脳内ドーパミン、ノルアドレナリン量の増加とともに自発運動の過活動、社会性活動の障害を示した(PNAS 2015)。更に、Na⁺HCO₃⁻共輸送体、Na⁺/H⁺交換体、CFTRを活性化してpHの調節(PNAS 2006)(J. Clin Invest 2009, 2011)に関わり、polyA RNA合成を促進する。さらにtumor suppressorとしての役割りも発表された(Arnaoutov, A. and Dasso, M Science 2014)。小胞体内腔にシャペロンであるERp44がIP₃レセプターとリンク(Cell 2005)して血圧調節に関わることをノックアウトマウス(Molecular Cell 2015)により明らかにした。IP₃受容体1はDiscl1に結合してmRNA granuleとして樹上突起を移動し、長期増強に働く(Nature Neurosci. 2015)。ストレスによりtransglutaminaseの活性化が起きてサブユニット間の共有結合を行いIP₃受容体を機能的にロックし、且つオートファジーを介してハンチントン病に関わる(PNAS 2014)ことを明らかにした。またIP₃受容体2はallodynia慢性劇症疼痛に関わり大脳皮質の神経回路の再編(Nature Comm 2016)やdirect current cranial stimulationに(J Clin Invest 2016)、筋萎縮性側索硬化症の発症にも関わる(Human Mol Genetics 2016)ことを明らかにした。これらの多様な機能はIP₃受容体の各アイソフォームの構造と機能に依存していることを含め紹介して行く。