

研究課題別 中間評価結果

1. 研究課題名: カルシウム振動

2. 研究総括: 御子柴 克彦(独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 発生発達研究グループグループディレクター)

3. 研究概要

細胞内のカルシウムイオン(Ca^{2+})濃度が周期的にゆっくり変動する現象をカルシウム振動と呼ぶ。研究代表者はこれまで、細胞内小胞体カルシウムチャネル(イノシトール三リン酸(IP_3)受容体)がカルシウム振動の発振装置であることを証明し、広範な生理機能(受精、背側と腹側の決定、ホルモンや消化酵素の放出、免疫、遺伝子発現、神経突起の伸展制御、および記憶学習等の高次神経機能等)にカルシウム振動が関わっていることを明らかにしてきた。

本研究は、これまでに得られた成果および知見を大きく深化・発展させるべく、以下 3 つの大きな研究の柱のもとに推進されている。

- 1) IP_3 受容体の特性に対するさらなる多角的検証(生化学や物理化学、構造生物学、細胞生物学等)を進めることにより、カルシウム振動が生体内でどのような分子機構で引き起こされるのか、どのような多様な細胞機能を誘導するのかを明らかにし、
- 2) カルシウム振動の生命現象における役割を理解するために、遺伝子特異的欠損マウスや阻害剤投与により引き起こされる病態の解析を進め、
- 3) これらの知見を大きく発展させる形でカルシウム振動の異常により引き起こされる病気の治療・予防・診断法の確立を目指した研究を進めている。

これまでに、 IP_3 受容体の開口機構の研究において、アミノ末端側およそ 200 アミノ酸残基の IP_3 結合抑制領域が、 IP_3 結合親和性の調節のみならずチャネル開口に必須であることを明らかにした。また、 IP_3 擬似物質の新規タンパク質であるアービット(IRBIT; IP_3 Receptor Binding protein released with Inositol 1,4,5-Trisphosphate)や、それを介した新規の代謝系を見出し、IRBIT の第三次メッセンジャーとしての機能を解明しつつある。一方、 IP_3 結合ドメインを用いて、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET; Fluorescence Resonance Energy Transfer)現象を利用した IP_3 指示薬を開発し、カルシウム振動時の IP_3 動態を可視化した。さらに、将来的に治療薬としての展開が見込まれる IP_3 受容体の新たな阻害剤の開発も進行中であり、前述の IP_3 指示薬とともに製品化の可能性も追究している。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本研究は、ERATO、ICORP から一貫して IP_3 と IP_3 受容体を研究対象の中心に据え、常に新しい発見や新知見を出しつつ進捗を見せており、そのことは切れ目なく多くの成果を生み出している

ことから裏付けされている。研究は、研究代表者のこれまでのカルシウム振動に関する卓越した成果に立脚した計画に基づいて推進され、構造生物学的側面から臨床医学と直結する側面まで多方面に亘っている。一方、中心的な課題においては集中的に研究を進め、今後大きな発展が期待出来る成果が得られている。特に IRBIT を介する新しいシグナル系、カルシウム振動発生の詳細な分子メカニズム、IP₃ 受容体の異常と疾病の関係の解明や IP₃ 受容体を標的とした創薬は新しい研究分野を開くものとなるであろう。

生化学、分子生物学、生物物理学、構造生物学、さらには電気生理学等の手法を駆使した長期に亘る総合的研究は、国内外で進行している細胞内シグナリングの研究分野を見渡してもトップレベルにあり、国際的にも先導的立場にある。また、生命現象の解明の視点からしても本研究の重要性は高い。このような研究を推進するためには、異なる研究手法を可能とする研究体制を効率良く統括する指導能力、リーダーシップが必須であるが、研究代表者はこの能力を十分発揮しており、それが研究成果に良く反映されている。残された研究期間や本研究制度の趣旨を考えると、現行研究における「選択と集中」等の戦略性とリーダーシップは、一層重要となってくるのではないかと考えられる。

4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

IP₃ 受容体の発見に始まる、カルシウム振動に関する一連の研究は世界の先駆的な立場にある。質的・量的に極めて優れた成果が得られており、生命現象におけるカルシウム振動の意義の解明は画期的である。具体的には、カルシウム振動の分子メカニズムが IP₃ 受容体の高次構造の変化に依存することの解明や、IP₃ 受容体の可視化指示薬 IRIS (IP₃ Receptor-based IP₃ Sensor) の開発に成功した点が挙げられる。また、IP₃ 受容体の疑似物質として IRBIT を発見し、その第三次メッセンジャーとしての役割を解明しつつあることは、細胞内シグナリング研究全体に大きなインパクトを与えている。IRBIT 関連の作用機構の解析では、その標的タンパク質をいくつか特定する等、予測以上の展開が見られる。さらには、IP₃ 受容体の阻害剤として新たに開発された薬剤が、マラリア原虫の *in vitro* での増殖を阻害することを見出し、マラリアの治療薬としての展開も期待される。また、研究代表者らが最近発見した、発生に重要な意味を持ち、人の遺伝性疾患とも関連しているタンパク質 Zic と IP₃ 受容体/Ca²⁺シグナルの関連の研究にも期待したい。

一方、本研究の目標であるカルシウム振動機構の解明については、IP₃ 受容体のチャネル開口機構の解明は進んだものの、閉鎖機構については取り組むべき課題が残されている。また、カルシウム振動がどのような生理作用をもたらすか、カルシウム振動自身がどのように細胞の制御機構につながっているかという点も依然不明なままであり、今後の検討が必要と思われる。

4-3. 総合的評価

本研究のこれまでの成果は質的・量的に卓越し、また世界の先駆的立場にあるとともに我が国の科学振興においても高く評価される。研究代表者は、IP₃ 受容体のクローニングを基としてカルシウム振動という独自性の高い領域を設定し、世界の先頭に立って道を切り開いてきた。IP₃ 受容

体の機能解析や立体構造変化によるカルシウム振動の分子機構解明についての研究を進め、 IP_3 受容体と相互作用する新規因子の同定と機能解析、 IP_3 受容体の新規生理作用等について知見をもたらしたこれらの成果は、 IP_3 の可視化技術、 IP_3 受容体の阻害剤の開発等と並び、応用面での活用が見込まれ高く評価出来る。このように、本研究により得られた研究成果のインパクトは、学術的・科学的だけでなく技術的にも極めて大きい。また、本研究の推進にあたり、若手研究者の自由な発想の下に、既存概念に囚われることなく考えを取り入れて研究を推進している点も評価出来る。

今後は、遺伝子制御や細胞骨格タンパク質の再構築、細胞分裂、ホルモン分泌のシグナル制御等について、カルシウム振動の時間空間的な広がりがどのように作用するのかを解析すること、および受精等の特定の現象に焦点を当てて IP_3 受容体とカルシウム振動の生理的役割を明らかにしていくことが重要である。ただし、これまでの成果に立脚して IP_3 受容体の総合的な研究を着実に展開することは必要かつ重要ではあるが、IRBIT に研究の的を絞る等の研究計画の再検討が望まれる。なお、 IP_3 受容体新規阻害剤および高感度 IP_3 インディケーター等を含めた新規物質および測定技術の開発に関する特許化には、積極的な配慮をされたい。