

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名： カルシウム振動

2. 研究総括： 御子柴 克彦（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）

3. 研究内容および成果：

本研究課題の原点は、御子柴博士自身による、細胞内小胞体カルシウムチャネル「IP₃受容体（イノシトール三リン酸受容体）」がカルシウムイオンの発振装置であることの証明（1992年）に遡る。その後、御子柴博士がリーダーを務めた「ERATO御子柴細胞制御プロジェクト（1995年10月から2000年9月）」及び「ICORPカルシウム振動プロジェクト（2001年1月から2005年12月）」において得られた成果や知見を大きく深化・発展させることを目的として、本研究課題では、IP₃受容体の構造と機能の相関を解析し、カルシウム振動が生物機能に果たす役割を明らかにする目標が設定された。さらに、カルシウム振動の理解に基づいた疾患モデル動物の作製や阻害剤の開発も目標とした。

約5年間にわたるSORST研究における代表的な成果は、以下のようにまとめられる。

- (1) IP₃の結合がIP₃受容体分子のアロステリックな構造変化を誘導し、膜貫通領域から約2000アミノ酸残基も離れたC末端領域のチャネル構成ドメインに結合することによって、カルシウムイオンチャネルが開口することを明らかにした。
- (2) IP₃とカルシウム振動の関係をリアルタイムで可視化するためのセンサーとなる融合タンパク質 IRIS-1、IRIS-2 (IRIS: IP₃ Receptor-based IP₃ Sensor)を開発し、チャネルの構造変化とカルシウム振動との対応などの検証手段を確立した。
- (3) IP₃の役割が、IP₃受容体を介してカルシウムイオンを放出するだけでなく、分子量60kDaのタンパク質 IRBIT (IP₃ Receptor Binding Protein Released with Inositol 1,4,5-Trisphosphate)をも放出することを明らかにした。またIRBITの機能として、メッセンジャーRNAのポリA伸張を抑制することや、分泌タンパクの合成の調節に関わることも明らかにした。
- (4) 「IP₃受容体の変異と機能異常が疾患に関わる」というSORST開始以前の知見をもとに、IP₃受容体の阻害剤の開発が進められ、細胞膜透過性の化合物 2-APB (2-aminoethyl-diphenyl borinate) がカルシウム振動を阻害することを明らかにした。さらに、2-APBよりも100倍程度も強力な阻害剤を合成し、IP₃受容体に特異的に作用する化合物を得るための合成を進めた。しかし、疾患の治療や予防、診断法への実用化へは、さらなる進展が望まれる。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0件/(英文) 48件

口頭発表:(国内) 47件/(国際) 29件 (うち招待講演は、国内35件/海外3件)

特許出願:(国内) 3件/(外国) 2件

本研究課題において、 IP_3 という小分子が、どのように IP_3 受容体を介してカルシウムイオンを制御し、生物種、臓器、細胞種を超えて広く細胞の基本的機能に関わるかを明らかにしたことは、極めて高く評価される。御子柴博士の研究グループが、世界的にも関連研究において先導的役割を果たしたことも注目に値する。

研究成果の論文及び口頭発表においては、質的にも量的にも適切でありかつ十分であると認められる。特許出願については、内容的に本研究課題と本質的に関わっているのは1件のみと見受けられるが、本研究課題が、 IP_3 受容体の構造と機能の解析、及びカルシウム振動の生物機能に果たす役割の解明といった基礎的研究に重点が置かれたことから、知的財産としての成果に特に問題はないと考える。

本研究課題では IP_3 受容体の分子基盤やカルシウムイオンチャネルの開閉機構の解明で大きな成果を収めた一方で、カルシウムイオンチャネルの開閉機構やカルシウム振動の生理学的意義については未解決の課題が残された。今後新たな発想や実験手法の考案によりこれらの研究が飛躍的に進展することを期待する。

4-2. 成果の科学技術への貢献

一連の研究成果は、生物科学的な意味において、上記4-1.に記したように大きなインパクトを持つ。また、未解決ともいえるカルシウム振動の生理学的意義への解明に向けた研究の必要性・重要性を提示したことの意義は極めて大きい。しかしその一方で、こうして明らかにされた分子機構が、どのように将来の実用化に資する科学技術として価値が見出されるかを、現時点で見通すことは容易でない。

また本研究課題の中では、3.-(4)に言及したような、 IP_3 受容体の阻害剤の開発が進められ、いくつかの特異的な阻害剤等が見出された。さらに、3.-(2)で言及した IRIS をはじめとして多くのセンサー分子も開発され、将来広範囲の利用が期待されるが、薬剤の標的という観点では、あまりにも広範に発現し、多種多様な機能に関わることから、応用においてはかなりの困難が予想される。

4-3. その他特記事項(受賞等)

御子柴博士は SORST 期間内に、2008 年度内藤記念科学振興賞(受賞理由:中枢神経系の発生と分化-IP₃受容体の発見とその機能の解明)や第 99 回日本学士院賞(受賞理由:細胞内カルシウム制御機構の研究)を受賞しており、本研究課題を含むこれまでの一連の研究業績が高く評価されたものといえる。