

Science View

●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

研究員 濱田 耕造

脳の働きに重要なIP₃受容体の動作原理を解明

細胞は細胞外から刺激を受けると、小胞体中のカルシウムイオン (Ca²⁺) を細胞質に放出して、濃度を一過的に増加させることにより、神経の興奮、免疫応答、細胞死など多岐な生命現象を引き起こす。このとき、小胞体膜上にあるIP₃

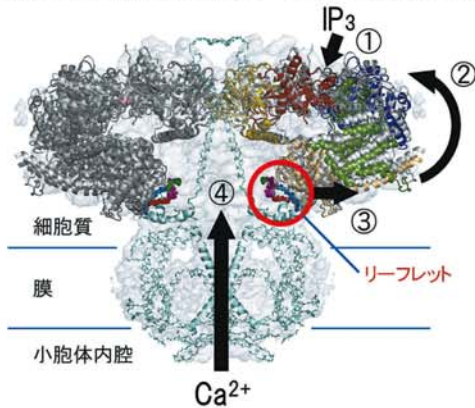


図 IP₃受容体の動作モデル

①IP₃が結合すると、②構造変化を起こし、③HD3領域にある小葉型構造(リーフレット)が矢印の向き動き、チャンネルに構造変化を伝達し、④Ca²⁺チャンネルの孔のαヘリックスが移動して孔が開き、小胞体から細胞質へCa²⁺が放出される。

受容体(イノシトール三リン酸受容体)はリガンドのIP₃を特異的に認識して結合させ、4つが組み合わさって中心部にCa²⁺を一つだけ通す孔を形成する。しかし、その開口の詳細な動作原理は不明だった。

今回、理研の共同研究チームは遺伝子工学を用いて、IP₃結合部位からチャンネル部位につながるタンパク質結晶の大量作製とその立体構造決定に成功した。また、IP₃存在下・非存在下と欠失変異体の結晶構造の決定、続く遺伝子操作による機能解析により、次のようなIP₃受容体の動作原理を解明した。①IP₃が結合部位に結合すると、②構造変化を起こし、③チャンネルに近い領域にある20個ほどのアミノ酸が連なり小葉型(リーフレット)構造をした部分が外側に動き、チャンネルに構造変化を伝達し、④チャンネルの孔のαヘリックスが移動して孔が開き、小胞体から細胞質へCa²⁺が放出される。

IP₃受容体タンパク質に異常があると脳の形態やシナプス可塑性に異常が起き、IP₃受容体の遺伝子に変異が起きると神経疾患を発症する。本成果の動作原理は今後、神経疾患や認知症の治療・予防に役立つ新しい創薬ターゲットとして役立つと期待できる。

■プロフィール

はまだ・こうぞう 1998年東京大学医学系研究科博士課程修了。博士(保健学)。東京大学医科学研究所および科学技術振興機構研究員を経て、2011年から現職。大学院では神経伝達物質の生化学的研究、修了後はIP₃受容体の研究に従事。

■コメント=本研究成果をさらに発展させ、認知症などの疾病の予防や治療に役立てたい。



●理化学研究所 生命システム研究センター

集積バイオデバイス研究ユニット

研究員 田中 信行

「どこでも微小構造体」で幹細胞の分化パターンを解析

間葉系幹細胞(MSC)は体性幹細胞で、骨細胞、脂肪細胞、神経細胞、肝細胞など、さまざまな細胞に分化できるため、再生医療への応用が期待されている。MSCには、周りの環境によって分化過程が調節されるという性質があり、MSCを微小な領域に閉じ込めて培養・分化誘導を行うと、空間的に異なる分化パターンが表れる。このような実験では、従来タンパク質を利用していたが、長期的に安定した培養領域を得ることが難しいという問題があった。

そこで、理研を中心とした国際共同研究チームは、タンパク質の代わりに生物学的研究室なら「どこでも簡単に手に入る」「アガロース」に目を付けた。アガロースは海藻から作られる寒天を精製したもので、アガロース電気泳動での実験に多用される。細胞が接着しにくく、長期安定性に優れている。

培養皿表面を覆うアガロースの層に直径0.05~0.8mmの円形の穴を多数開けておき、ヒトMSCをこれらの穴に閉じ込めて培養・分化誘導した。その結果、細胞集団の形状ごとの分化パターンを得ることに成功した。また、分化パターンを定量的に解析するために、コンピューターにあらかじめ用意しておいた各種分化細胞の画像を使って機械学習させ、学習結果に基づいて分化パターンを自動的に識別させる解析手法を開発した。この「コンピューターの目」は、これまで研究者が目視で行っていた解析を飛躍的に省力化させた。

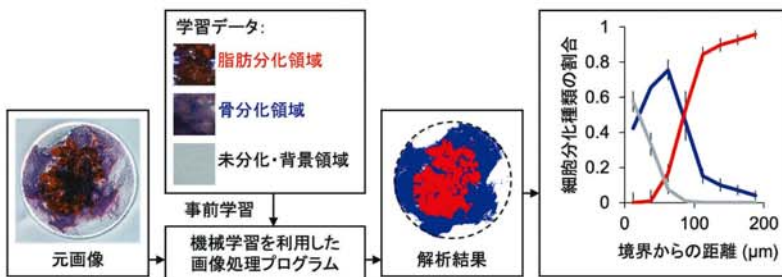


図 機械学習を利用した細胞分化パターンの識別と細胞分化種類の空間分布

専門家が選択した画像を元に機械学習を行い、顕微鏡画像に含まれる分化パターンの識別を自動的に行う。その後、境界からの距離と細胞分化種類の割合との関係を定量的に調査した。

■プロフィール

たなか・のぶゆき 2011年大阪大学大学院工学研究科機械工学専攻博士課程修了。博士(工学)。大阪大学大学院基礎工学研究科助教などを経て15年から現職。物性に基づく細胞評価技術の開発に従事。「こだわらないことにこだわらる」がモットー。

■コメント=科学と工学を両輪に、調和のとれたイノベーションを起こし、広めたい。



研究者と来場者のトークイベント「理研DAY：研究者と話そう」21日に開催

理研では、毎月第3日曜日に東京都千代田区の科学技術館4Fシンラドームで、一般を対象にした研究者とのトークイベント「理研DAY：研究者と話そう」を開催している。5月21日の理研DAYでは「未来のデジタル図鑑」について来場者と研究者がトーク。

理研の画像情報処理研究チームは実在物を切断してその断面を撮影する、という工程を自動で繰り返すことで内部構造を含んだ3次元の画像情報を取得する3次元内部構造顕微鏡を開発。3次元内部構造顕微鏡により取得された3次元の画像情報から、表皮・果肉・種、あるいは各臓器といった領域を、CGにより可視化したデジタル図鑑を鑑賞しながら研究者とトーク。

【開催日】5月21日(日) 第1回14:00~14:30/第2回15:30~16:00

【場所】科学技術館4階シンラドーム(東京都千代田区北の丸公園2-1-1)

【料金】無料(ただし、科学技術館入館料は必要)

【定員】各回62人 ※当日先着順。

【研究者】森田正彦 特別研究員(光子工学研究領域 エクストリームフォトリクス研究グループ画像情報処理研究チーム)

【テーマ】「未来のデジタル図鑑」

【参照】http://www.riken.jp/pr/visiting/riken_day/

【問合せ】理化学研究所広報室 E-Mail: outreach-koho@riken.jp