

日本学士院賞 受賞者

御子柴 克彦



略歴	生年	専攻学科学目
昭和四四年三月	昭和二〇年三月	脳神経医学
昭和四八年三月	昭和四四年三月	
同 四八年三月	同 四八年三月	
同 五一年一月	同 五一年一月	
同 五七年五月	同 五七年五月	
同 六〇年五月	同 六〇年五月	
同 六一年四月	同 六一年四月	
平成 四年四月	平成 四年四月	
同 四年七月	同 四年七月	
同 七年一月	同 七年一月	
同 一九年一月	同 一九年一月	
同 一九年六月	同 一九年六月	
同 二一年四月	同 二一年四月	

慶応義塾大学医学部医学科卒業

慶応義塾大学大学院医学研究科博士課程修了

医学博士

仏国パスツール研究所研究員

慶応義塾大学医学部助教授

大阪大学蛋白質研究所教授（平成四年四月まで）

岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所教授（併任、平成三年九月まで）

東京大学医科学研究所教授（平成一九年三月まで）

理化学研究所主任研究員（併任、平成九年九月まで）

新技術事業団（現独立行政法人科学技術振興機構）ERATO, ICORP-SORST プロジェクト・代表研究者（現在に至る）

理化学研究所脳科学総合研究センター発生・分化研究グループディレクター（平成二一年三月まで）

スウェーデンカロリンスカ研究所客員外国人教授

東京大学名誉教授

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リーダー（現在に至る）

医学博士御子柴克彦氏の「細胞内カルシウム制御機構の研究」に対する授賞審査

要旨

生命現象において重要な役割を演ずるカルシウムを細胞内に貯蔵し必要に応じて放出する制御の仕組みがあり、その主役を演ずるのが IP_3 レセプターである。一〇年前迄は、 IP_3 レセプターは薬理学的な概念であり、その分子実体も局在も不明な仮想的な分子であった。御子柴克彦氏は、脳から抽出され小脳失調を起こす突然変異マウスにおいて欠落することが見いだされていた $P400$ と呼ばれるタンパク質を精製したのを発端に、 $P400$ タンパク質が実は IP_3 レセプターであることを特異的モノクローナル抗体を用いて証明し、分子量約三一万の巨大膜タンパク質の全構造を世界で初めて決定した。 IP_3 レセプターはこれまでカルシウムチャネルとは別分子と考えられていたが、生化学的・分子生物学的解析により小胞体にあるカルシウムチャネルと一体であることを証明した。

その後、この IP_3 レセプターの構造生物学的解析を進めて IP_3 レセプターがカルシウムにより機能を変化させ、風車型、四角型とダ

イナミックな構造変化を示すアロステリックタンパク質であること、しかもタンパク質分解酵素で数断片に分解されても再集合して機能する従来の概念にはない分子であることを示した。 IP_3 レセプターの IP_3 結合部位や調節領域の三次元X線結晶構造解析にも成功した。この三次元構造をもとに蛍光共鳴エネルギー移動法により新しい IP_3 指示薬を開発し、細胞内の IP_3 動態を観測することに成功した。また、三次元構造の解析により、カルシウムチャネルである IP_3 レセプターのチャネルポアの開閉機構の解明を行った。さらに IP_3 レセプターに結合するタンパク質をスクリーニングした結果、グルタミン酸レセプターをはじめとしてハンチントン病や細胞死（アポトーシス）とも関わる多くの分子が結合することがわかり、これらは IP_3 レセプターのチャネルポアの開閉に関わる近傍に結合していることを明らかにした。すなわち IP_3 レセプターが他の多くの情報伝達系とリンクし、かつ病気とも深く関わることを示した。

また生物学的役割について解析を進め、 IP_3 レセプターが受精後のカルシウム振動に不可欠であり、またカルシウム振動が受精後四細胞期に胚の背側と腹側を決定すること、抗体に蛍光色素をつけてレーザー光を利用して IP_3 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であること、遺伝子欠損マウスは発育障害や小

脳失調を呈し、神経可塑性に異常を示すことを明らかにした。更に内分泌機能に IP_1 レセプタータイプ二型、三型が重要であることをノックアウトマウスを使って証明して、乾燥した目や唾液分泌障害を起こす自己免疫疾患であるシェーグレン症候群のモデルとなること、ヒトシェーグレン症候群患者の血清中に IP_1 レセプターの抗体が五〇%以上陽性であることも明らかにした。

更にタイプ一型 IP_1 レセプターが神経成長因子のBDNFの分泌にも関わることを明らかにしヒト自閉症とも関わることを明らかになってきた。小脳失調を主な徴候とするヒトの遺伝子変異も IP_1 レセプターの異常によることを明らかにしている。更に IP_1 結合部位に結合しており IP_1 により放出される新規分子を発見し、アービット(RBIT)と命名した。アービットは IP_1 の偽似体であり、 IP_1 と同じ部位に結合する為に、カルシウム振動(頻度と強度)を調節することを示した。更に、三次メッセンジャーとして $Na^+HCO_3^-$ 共輸送体を標的として生体の酸・塩基バランスの調節にかかわるという全く新しい代謝経路を見出した。即ち IP_1 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。また近年、小胞体内腔に新しい電子の授受に関わる酸化・還元センサーを発見し、 IP_1 レセプターと酸化・還元反応がリンクしていることを発見した。これらのことは、 IP_1 レセプターを介するカ

ルシウム制御が生体の機能調節に様々な形で関与して、その障害は疾病と強く関わることを示したものである。

以上のように御子柴氏は、二〇年前、 IP_1 レセプターの全配列を決定し、これが IP_1 結合タンパク質であること、カルシウムチャネルと同体であること、小胞体に局在すること等、その実体を解明することに世界に先駆けて成功したのを契機として、その後 IP_1 レセプターの三次元微細構造とその多彩な生物学的な機能の解明を多くの共同研究者と共に進めてきた。脳の発生・分化の研究を常に基盤として、ユニークで独自の発想のもとに多くの技術開発を行いながら、「細胞内カルシウム制御機構の研究」を進展させてきた。この過程で、多数の人材を育成したことも特筆に値する。

主要な著書・論文

- 1) Mikoshiba, K., Huchet, M., Changeux, J.P. (1979) Biochemical and immunological studies on the P_{400} protein, a protein characteristic of the Purkinje cell from mouse and rat cerebellum. *Dev. Neurosci* 2(6): 254-275.
- 2) Furuichi, T., Yoshikawa, S., Miyawaki, A., Wada, K., Maeda, N., Mikoshiba, K. (1989) Primary structure and functional expression of the inositol 1,4,5-trisphosphate-binding protein P_{400} . *Nature* 342(6245): 32-38.
- 3) Miyawaki, A., Furuichi, T., Maeda, N., Mikoshiba, K. (1990) Expressed cerebellar-type inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, P_{400} , has calcium release activity in a fibroblast L cell line. *Neuron* 5(1): 11-18.
- 4) Maeda, N., Kawasaki, T., Nakade, S., Yokota, N., Taguchi, T., Kasai, M.,

- Mikoshiba, K. (1991) Structural and functional characterization of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor channel from mouse cerebellum. **J. Biol. Chem.** 266(2): 1109–1116.
- 5) Miyazaki, S., Yuzaki, M., Nakada, K., Shirakawa, H., Nakamishi, S., Nakada, S., Mikoshiba, K. (1992) Block of Ca^{2+} wave and Ca^{2+} oscillation by antibody to the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in fertilized hamster eggs. **Science** 257(5067): 251–255.
- 6) Kume, S., Muto, A., Aruga, J., Nakagawa, T., Michikawa, T., Furuichi, T., Nakade, S., Okano, H., Mikoshiba, K. (1993) The *Xenopus* IP₃ receptor: structure, function, and localization in oocytes and eggs. **Cell** 73: 555–570.
- 7) Kume, S., Muto, A., Inoue, T., Suga, K., Okano, H., Mikoshiba, K. (1997) Role of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in ventral signaling in *Xenopus* embryos. **Science** 278(5345): 1940–1943.
- 8) Inoue, T., Kato, K., Kohda, K., Mikoshiba, K. (1998) Type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor is required for induction of long-term depression in cerebellar Purkinje neurons. **J. Neurosci.** 18(14): 5366–5373.
- 9) Takei, K., Shin, R.M., Inoue, T., Kato, K., Mikoshiba, K. (1998) Regulation of nerve growth mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in growth cones. **Science** 282(5394): 1705–1708.
- 10) Michikawa, T., Hirota, J., Kawano, S., Hiraoka, M., Yamada, M., Furuichi, T., Mikoshiba, K. (1999) Calmodulin mediates calcium-dependent inactivation of the cerebellar type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. **Neuron** 23: 799–808.
- 11) Yoshikawa, F., Iwasaki, H., Michikawa, T., Furuichi, T., Mikoshiba, K. (1999) Trypsinized cerebellar inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. Structural and functional coupling of cleaved ligand binding and channel domains. **J. Biol. Chem.** 274(1): 316–327.
- 12) Fujii, S., Matsumoto, M., Igarashi, K., Kato, H., Mikoshiba, K. (2000) Synaptic plasticity in hippocampal CA1 neurons of mice lacking type I inositol-1,4,5-trisphosphate receptors. **Learn & Memory** 7(5): 312–320.
- 13) Nishiyama, M., Hong, K., Mikoshiba, K., Poo, M.M., Kato, K. (2000) Calcium stores regulate the polarity and input specificity of synaptic modification. **Nature** 408(6812): 584–588.
- 14) Ma, H.T., Paterson, R.L., van Rossum, D.B., Birnbaumer, L., Mikoshiba, K., Gill, D.L. (2000) Requirement of the inositol trisphosphate receptor for activation of store-operated Ca^{2+} channels. **Science** 287: 1647–1651.
- 15) Fukami, K., Naka, K., Inoue, T., Kataoka, Y., Kurakawa, M., Fissore, R.A., Nakamura, K., Katsuki, M., Mikoshiba, K., Yoshida, N., Takenawa, T. (2001) Requirement of phospholipase C δ 4 for the zona pellucida-induced acrosome reaction. **Science** 292(5518): 920–923.
- 16) Bosanac, I., Alattia, J.R., Mal, T.K., Chan, J., Talarico, S., Tong, F.K., Tong, K.I., Yoshikawa, F., Furuichi, T., Iwai, M., Michikawa, T., Mikoshiba, K., Ikura, M. (2002) Structure of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor binding core in complex with its ligand. **Nature** 420(6916): 696–700.
- 17) Sane Yoshi, T., Kume, S., Amasaki, Y., Mikoshiba, K. (2002) The Wnt/calcium pathway activates NF-AT and promotes ventral cell fate in *Xenopus* embryos. **Nature** 417(6886): 295–299.
- 18) Nagai, T., Ibara, K., Park, E.S., Kubota, M., Mikoshiba, K., Miyawaki, A. (2002) A variant of yellow fluorescent protein with fast and efficient maturation for cell-biological applications. **Nature Biotechnol.** 20: 87–90.
- 19) Hamada, K., Terawachi, A., Mikoshiba, K. (2003) Three-dimensional rearrangements within inositol 1,4,5-trisphosphate receptor by calcium. **J. Biol. Chem.** 278(52): 52881–52889.
- 20) Bannai, H., Inoue, T., Nakayama, T., Hattori, M., Mikoshiba, K. (2004) Kinesin dependent, rapid, bi-directional transport of ER sub-compartment in dendrites of hippocampal neurons. **J. Cell Sci.** 117(Pt2): 163–175.

- 21) Sato, C., Hamada, K., Ogura, T., Miyazawa, A., Iwasaki, K., Hiroaki, Y., Tani, K., Terauchi, A., Fujiyoshi, Y., Mikoshiba, K. (2004) Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor contains multiple cavities and L-shaped ligand-binding domains. **J. Mol. Biol.** 336(1): 155–164.
- 22) Bosanac, I., Yamazaki, H., Matsui-ura, T., Michikawa, T., Mikoshiba, K., Ikura, M. (2005) Crystal structure of the ligand binding suppressor domain of type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. **Mol. Cell** 17(2): 193–203.
- 23) Futatsugi, A., Nakamura, T., Yamada, M.K., Ebisui, E., Nakamura, K., Uchida, K., Kitaguchi, T., Takahashi-Iwanaga, H., Noda, T., Aruga, J., Mikoshiba, K. (2005) IP₃ receptor types 2 and 3 mediate exocrine secretion underlying energy metabolism. **Science** 309(5744): 2232–2234.
- 24) Higo, T., Hatori, M., Nakamura, T., Natsume, T., Michikawa, T., Mikoshiba, K. (2005) Subtype-specific and ER luminal environment-dependent regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type I by ERp44. **Cell** 120(1): 85–98.
- 25) Ando, H., Mizutani, A., Kiefer, H., Tsurunugi, D., Michikawa, T., Mikoshiba, K. (2006) IRBIT suppresses IP₃ receptor activity by competing with IP₃ for the common binding site on the IP₃ receptor. **Mol. Cell** 22(6): 795–806.
- 26) Shirakabe, K., Piorri, G., Yamada, H., Ando, H., Horita, S., Fujita, T., Fujimoto, I., Mizutani, A., Seki, G., Mikoshiba, K. (2006) IRBIT, an inositol 1,4,5-trisphosphate receptor-binding protein, specifically binds to and activates pancreas-type Na⁺/HCO₃⁻ cotransporter 1 (pNBC1). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103(25): 9542–9547.