

# 細胞のカルシウム振動を引き起こす IP<sub>3</sub>受容体の3次元結晶構造を解明

(2002年11月18日、文部科学省においてプレスリリース)

当研究所と科学技術振興事業団は、生命現象に必須で、細胞内カルシウム振動を引き起こす原因分子であるイノシトール三リン酸 (IP<sub>3</sub>) 受容体のIP<sub>3</sub>結合部位の結晶化に成功し、その立体構造を世界で初めて解明した。理研脳科学総合研究センター (BSI) 発生神経生物研究チームの御子柴克彦チームリーダー、BSI分子神経形成研究チームの古市貞一チームリーダー、東京大学医学研究所の道川貴章助手およびトロント大学 (カナダ) の伊倉光彦教授らの研究グループによる成果。IP<sub>3</sub>受容体は、細胞内にあるカルシウムの袋から、カルシウムを放出する際に“栓”の役割をする重要なチャンネル分子。研究グループでは、大型放射光施設SPring-8を用いた3次元X線結晶解析によって得られたIP<sub>3</sub>結合部位の立体構造から、IP<sub>3</sub>を認識する分子機構を明らかにした。IP<sub>3</sub>は、細胞内のあらゆる機能を調節する重要分子であり、IP<sub>3</sub>の認識メカニズムの解明により、細胞機能を調節する薬の開発につながるものと期待される。

● カルシウムイオン (Ca<sup>2+</sup>) は、生体内において、筋肉の収縮やホルモン分泌、神経伝達物質の放出など生命現象に深くかかっている。金属イオンであるCa<sup>2+</sup>は有害で、大量に存在すると細胞が死んでしまう。よってCa<sup>2+</sup>の濃度は常にコントロールされており、細胞内では10<sup>-7</sup>M (モル濃度)<sup>※1</sup>、細胞外では10<sup>-3</sup>Mを維持している。毒であるCa<sup>2+</sup>は、細胞膜にあるポンプで細胞外にくみ出され、細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度は低く保たれている。細胞膜にあるチャンネルが刺激を受け取ると、濃度勾配に従って細胞外から細胞内にCa<sup>2+</sup>が受動的に流れ込む。一方、

ホルモンや神経伝達物質が細胞膜に作用すると、ホスホリパーゼCを活性化してPIP<sub>2</sub> (ホスファチジルイノシトール二リン酸) を水解してイノシトール三リン酸 (IP<sub>3</sub>) が作られる。そのIP<sub>3</sub>を受け取り、Ca<sup>2+</sup>の放出に変えるのが、IP<sub>3</sub>受容体である。

● IP<sub>3</sub>受容体は、御子柴克彦チームリーダーらの研究によって、細胞小器官である小胞体の表面にあることが分かり、小胞体がCa<sup>2+</sup>の貯蔵袋であることが明らかになった。小胞体からCa<sup>2+</sup>が放出されると、Ca<sup>2+</sup>がゆっくりとした頻度で波のように伝わっていき、Ca<sup>2+</sup>の濃度変化を起こす。これをカルシウム振動と呼び、ホルモン分泌や神経伝達物質の放出、筋収縮、細胞分裂、遺伝子発現、受精、背腹軸の決定 (腹側化因子として) など、多くの細胞機能にかかわっている。ホルモンや神経伝達物質などの細胞外刺激物質の多くは、細胞内セカンドメッセンジャー<sup>※2</sup>であるIP<sub>3</sub>の産生を引き起こすことが分かっており、IP<sub>3</sub>は、IP<sub>3</sub>受容体に結合することで小胞体膜の“栓”を開く。この機構を制御するには、結合部位の構造を分子レベルで解明する必要がある。

● 研究グループでは、IP<sub>3</sub>とIP<sub>3</sub>受容体との結合部位を結晶化し、X線結晶構造解析により3次元構造を明らかにした。解析の結果から、IP<sub>3</sub>受容体ではIP<sub>3</sub>がサンドイッチのように2つの分断された配列により認識されることが分かった (図)。IP<sub>3</sub>受容体上には、このように特異的にIP<sub>3</sub>と結合する部位があり、この部分だけを人為的に作製するとIP<sub>3</sub>吸収体 (IP<sub>3</sub>スポンジ) として働くことが分かっている。IP<sub>3</sub>スポンジは、情報伝達のために細胞が本来生成しているIP<sub>3</sub>の細胞内濃度を変

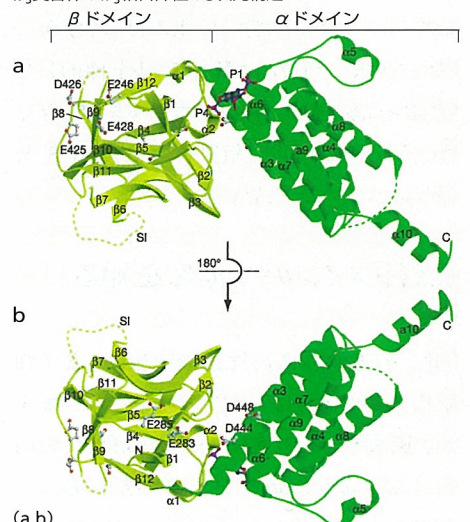
※1: M (モル濃度)  
1リットル中に含まれる溶質の濃度をモル (mol) 数で表したものを、1molの物質には約6.02×10<sup>23</sup>個の粒子が含まれる。  
※2: セカンドメッセンジャー  
細胞内の受容体にシグナル物質 (1次メッセンジャー) が結合することで、細胞内で新たに作り出されたり、細胞内に放出されたりして、情報を伝達する物質。

監修: 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 御子柴克彦

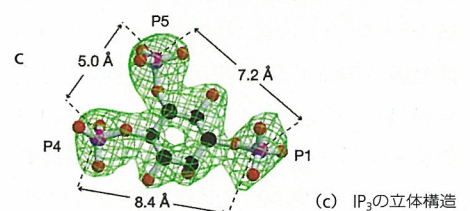
化させ、Ca<sup>2+</sup>濃度変化に伴う生理現象をコントロールできる可能性を秘めており、結合部位の構造決定は、細胞機能の調整薬など創薬の分野において大きなインパクトを与えるものである。また、結合部位を認識する新しい天然のリガンド (IP<sub>3</sub>と同じ作用をする物質) のスクリーニングや、IP<sub>3</sub>を可視化するIP<sub>3</sub>インディケータの作製により、生命現象に必須なカルシウム振動の全ぼうが明らかになるものと期待される。

● 本研究成果は、科学技術振興事業団の国際共同研究事業「カルシウム振動プロジェクト (研究代表者: 御子柴克彦)」の一環として得られたものであり、成果の詳細は英国の科学雑誌『nature』(12月12日号) に掲載された。

IP<sub>3</sub>受容体のIP<sub>3</sub>結合部位の3次元構造



(a,b) IP<sub>3</sub>結合部位は、βドメイン (黄色) とαドメイン (緑色) に分かれており、両者の間にIP<sub>3</sub>が結合している。



(c) IP<sub>3</sub>の立体構造