

1-3 神経分化

岡村 康司（教授）

1) 専門領域：神経生物学、生理学

2) 研究課題：

- a) 新規電位センサータンパクの同定
- b) 遊泳運動と筋膜興奮性発達の機構に関する研究
- c) 脊髄神経回路発達機構に関する研究

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 従来膜電位センサーはイオンチャネル固有の構造と考えられ、膜電位変化によるシグナル伝達はイオンチャネルまたはトランスポーターなど細胞膜を介するイオンの出入りを基盤として理解されてきた。我々は京都大学と共同でホヤゲノムからイオンチャネル関連分子を網羅的にリストアップする作業を行なったところ、電位依存性チャネルの電位センサーを有しながらイオンが通るポア領域を欠き、その代わりにC末端側にガン抑制遺伝子として知られる PTEN と相同性の高い酵素ドメインを有する新規分子の発見に到った。ツメガエル卵母細胞への発現系を用いて、この分子が PIP3 のリン酸を脱リン酸化する酵素活性を有すること、またその酵素活性が膜電位に依存して変化することを見出した。この分子は、電位センサーがイオン通路以外の機構を制御する初めての例となり、従来イオンチャネルのみに重点が置かれて研究されてきた膜電位変化の役割を、広い立場から捉えなおすための新たな分子レベルでの視点を提供する（日本生理学会発表）。

b) ホヤオタマジラクシ幼生は片側 20 数個程度の筋細胞と片側 3 から 5 個の運動ニューロンに基づき、脊椎動物に類似した左右交互の遊泳運動を示す。遊泳運動における筋細胞特性の役割と発生過程における変化を探るため、膜電位固定法による単一細胞でのイオン電流と活動電位発生機構の解析を行なった。その結果、L型電位依存性 Cav チャネルの流入に開始される細胞内 Ca 放出およびそれにより活性化される BK 様チャネルの開口からなる 3 者の連携が、筋細胞の活動電位のリズムの形成に関わることが見出された。BK チャネルが細胞内の Ca ハンドリング機構と共役して単一細胞の発火特性を大きく変化させることを見出した。現在このような細胞レベルの特性が、遊泳運動にどのように織り込まれているかを明らかにするべく個体レベルの運動計測と電気計測を行なっている（J. Neurophysiol. 2004）。

c) 神経系の発達過程において、GABA およびグリシン受容体を介した興奮性の入力が一過性かつ広汎に現れることが知られている。このような GABA およびグリシンを介した興奮が歩行運動や脊髄反射などを司る脊髄内神経回路網の形成に重要であるかを明らかにするため、その発現が発生初期の細胞では少ないためにこのような興奮性がおこると考えられている K⁺-Cl⁻-cotransporter isoform 2 (KCC2) を発達過程の脊髄に強制発現させる系を確立した。歩行運動様リズムが起こり始める時期のマウスの胎児脊髄に IRES-GFP ベクターを使ってエレクトロポレーションを行うことにより、分裂中の脊髄ニューロンに KCC2 遺伝子と GFP 遺伝子を同時に導入した。その結果、遺伝子導入の 1 日後から出生直前のマウスまで、脊髄後角を中心に GFP でラベルされた細胞を確認した

4) 学術論文

K. Nakajo and Y. Okamura, "Development of transient outward currents coupled with Ca²⁺-induced Ca²⁺ release mediates oscillatory membrane potential in ascidian muscle" *J. Neurophysiol.*, **92**, 1056-1066 (2004).

Y. Katsuyama, T. Okada, J. Matsumoto, Y. Ohtsuka, T. Terashima and Y. Okamura, "Early specification of ascidian larval motor neurons" *Dev. Biol.*, **278**, 310-322 (2005).

T. Miyamoto, K. Morita, D. Takemoto, K. Takeuchi, Y. Kitano, T. Miyakawa, K. Nakayama, Y. Okamura, H. Sasaki, Y. Miyachi, M. Furuse and S. Tsukita, "Tight junctions in Schwann cells of peripheral myelinated axons: a lesson from claudin-19-deficient mice" *J. Cell. Biol.*, in press (2005).

5) 著書、総説

I. A. Meinertzhagen, P. Lemaire and Y. Okamura "The neurobiology of the ascidian tadpole larva." *Annu. Rev. Neurosci.*, **27**, 453-485. (2004).

M. Chahine, K. Vijayaragavan and Y. Okamura, "Regulation of Nav channels in sensory neurons" *Trends Pharmacol. Sci.*, in press (2005).

6) 国際会議発表リスト

Y. Okamura, "Ion channel-like voltage sensor of a novel phosphatase tunes its enzymatic activity" Molecular-based information transmission and reception - application of membrane protein biofunction - MB-ITR2005, Okazaki (Japan), March 2005.

7) 招待講演

Y. Okamura, Y. Murata, H. Iwasaki, and M. Sasaki, "Enzyme with voltage sensor"

NIPS conference, Okazaki (Japan), March 2005.

岡村康司、村田喜理、岩崎広英、佐々木真理 「膜電位センサーをもつ酵素」、生理学研究所研究会、岡崎、2005年3月。

岡村康司「イオンチャネル分子からみたユウレイボヤと脊椎動物の比較」、境界動物の生物学 -脊椎動物への進化の研究最前線- 東京大学海洋科学研究所、東京、2004年12月。

Y. Okamura, M. Sasaki, H. Iwasaki, and Y. Murata, "Survey of ion channel molecules from Ciona genome.", Sapporo (Japan), June 2004.

岡村康司、佐々木真理、岩崎広英、村田喜理「ホヤゲノムから見つかった新規膜電位センサー分子「イオンチャネルが刻む時系列生命現象」、第81回日本生理学会大会シンポジウム、札幌、2004年6月。

9) 他大学での非常勤講師、客員教授
産業技術総合研究所 客員研究員

12) 特許

岡村康司、岩崎広英、村田喜理、新規イオンチャネル様ポリペプチドおよびその利用、出願番号 2004-332070