

## 物を見た時の印象を左右する脳内シグナルを発見

東京大学医学部生理学 田村啓太（宮下保司）

順天堂大学大学院医学研究科認知神経科学 宮下保司

ヒトは物体を目にすると、その価値を自身の経験から判断します。過去の研究で、物体の最も基本的な価値である、なじみ深さ・目新しさを反映した神経細胞が側頭葉の嗅周野で見つかっていました。本研究では、これらの細胞の活動がどのように価値の判断に結びつくのか、因果モデルの導出を試みました。実験では、サルに物体を提示し、見慣れているか否かを判断させました。この時、嗅周野の出力を担う細胞を光遺伝学的手法により選択的に活性化すると、サルは物体を実際に知っているか否かに関わらず「見慣れている」と判断し、この効果は活性化される細胞が物体を記憶しているか否かによらず現れました。一方、出力の抑制を担う細胞も含めて電気刺激を行うと、細胞が物体を記憶しているか否かにより、サルはそれぞれ「見慣れている」、「見慣れない」と判断しました。この結果から本研究では「嗅周野の細胞は

“記憶にある”という情報を入力する。物体を見た時に、出力が一定の閾値を上回ると『なじみ深い』という印象が生じ、下回ると『目新しい』という印象が生じる。』というモデルを導きました。この結果は、ヒトが目に入る情報の価値を自身の経験や嗜好に基づいて主観的に評価し行動するメカニズムの理解に繋がるとともに、今後、認知機能の神経回路を因果的に解明してゆくための技術的基盤となる成果です。

Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex. Tamura K, Takeda M, Setsuie R, Tsubota T, Hirabayashi T, Miyamoto K, Miyashita Y. *Science* **357**: 687-692, 2017.

利益相反無し

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## 有機アニオントランスポーター SLCO2A1 はマキシアニオンチャネル Maxi-Cl のコアコンポーネントであり、心臓での虚血-再灌流時の ATP 放出に関与する

生理学研究所生体機能調節研究領域細胞生理 岡田俊昭

マキシアニオンチャネル (Maxi-Cl) は巨大単一コンダクタンス (300-500pS) と大型ポア (直径 1.1-1.5nm) を持ち、心筋、脳、腎臓などにおいて

ATP 放出性アニオンチャネルとして機能することが示されてきた。しかし、その分子実体は、長い間不明であった。本研究では Maxi-Cl を構成す

るコア分子はプロスタグランジントランスポータ (PGT) として働くことが知られている SLCO2A1 (solute carrier organic anion transporter family, member 2a1) タンパクであることを, プロテオミクス実験によって選別・同定した. そして, ① SLCO2A1 の発現をノックダウンまたはノックアウトすると Maxi-Cl 電流が減少・消失し, ② SLCO2A1 の強制発現や人工膜への再構成により Maxi-Cl 様の電流が発生することを示し, これを立証した. さらに③培養細胞において SLCO2A1 の発現をノックダウンすると, 低浸透圧刺激によって誘発される ATP 放出が減少し, ④ SLCO2A1 の発現を *in vivo* ノックダウンしたマウス心臓において虚血-再灌流時に誘発される ATP 放出量が減少することを示し, これが ATP 放出性アニオンチャンネルであることを実証した. さらには, PGT 機能の阻害剤が Maxi-Cl 電流を顕著に抑制することを示し, SLCO2A1 はトランスポータと

チャンネルの dual function を示すタンパクであることを明らかにした. 本研究論文は EMBO J 誌にオンライン出版された<sup>1)</sup>. また, 本論文は掲載誌の News & Review で紹介された<sup>2)</sup>.

1) Ravshan Z. Sabirov<sup>†</sup>, Petr G. Merzlyak<sup>†</sup>, Toshiaki Okada<sup>†</sup>, Md. Rafiqul Islam<sup>†</sup> (<sup>†</sup>equal contribution), Hiromi Uramoto, Tomoko Mori, Yumiko Makino, Hiroshi Matsuura, Yu Xie, and Yasunobu Okada\* (\*corresponding author) : An organic anion transporter SLCO2A1 constitutes the core component of the Maxi-Cl channel. The EMBO Journal, e201796685, 2017. DOI : 10.15252/emboj.201796685

2) Daniel L Minor : Channel surfing uncovers a dual-use transporter. The EMBO Journal, e201798304, 2017. DOI : 10.15252/emboj.201798304

利益相反無し

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## ミトコンドリア tRNA タウリン修飾の生理機能及び修飾破綻によるミトコンドリア病発症機序の解明

熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学 魏 范研 (富澤一仁)

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能障害を伴う希少難病である. しかし, 発症に至る分子機構が不明であり, 有効な治療法がない. 我々はこれまでに, ミトコンドリア DNA によってコードされる tRNA に様々な化学修飾が存在することを明らかにした. 今回の研究では, ミトコンドリア病患者で低下することが知られていた tRNA 修飾の1つであるタウリン修飾の機能を新たに解明した. 具体的には, (1) タウリン修飾欠損細胞では, ミトコンドリアの中でのタンパク質翻訳が停止し, ミトコンドリアの機能と構造が障害されていたが, ATP 量は低下しなかった, (2) ミトコンドリアの形態異常により, 本来ミトコンドリアに局在するはずのタンパク質が行き場を失い, や

がて毒性の高い凝集体として細胞質に蓄積していた, (3) 凝集体の形成を抑制する化合物をタウリン修飾欠損マウスに投与したところ, 細胞毒性が低下し, ミトコンドリア病の症状が緩和した. これらのことから, タウリン修飾はミトコンドリアでのタンパク質翻訳に不可欠であり, ミトコンドリア病の実態は, 従来考えられてきたエネルギーの代謝異常ではなく, タンパク質の機能異常であることが明らかになった. 本研究結果は, ミトコンドリア病に対する新たな治療法の開発に寄与すると期待される.

Defective mitochondrial tRNA taurine-modification activates global proteostress and leads to mitochondrial disease. Md Fakruddin,

Fan-Yan Wei, Takeo Suzuki, Kana Asano, Takashi Kaieda, Akiko Omori, Ryoma Izumi, Atsushi Fujimura, Taku Kaitsuka, Keishi Miyata, Kimi Araki, Yuichi Oike, Luca Scorrano, Tsutomu Suzuki, and Kazuhito Tomizawa. Cell Reports.

22 : 482-496, 2018. DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.051>

利益相反無し

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

## 酵素タンパク質 CaMKII の神経発達障害を起こす突然変異体を発見

浜松医科大学医学部医学科神経生理学 秋田天平  
浜松医科大学医学部医学科医化学 青戸一司 (才津浩智)  
昭和大学医学部小児科学 加藤光広  
横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学 (松本直通)

脳の神経細胞にたくさん存在する CaMKII は、神経細胞どうしの情報伝達を良くするはたらきを持ち、学習や記憶をする際にも必要な酵素タンパク質です。私たちは、原因がわからなかった神経発達障害を持つ 976 人の患者さん方にご協力いただき、全員の遺伝子をすべて調べたところ、5 人の患者さんで CaMKII 遺伝子の突然変異が見つかりました。5 人の患者さんは生まれつき運動と知的な発達の遅れを認め、4 人にはてんかん発作も認められました。神経が情報を伝えていないときには CaMKII のはたらき (酵素活性) は抑えられています。患者さんでみつかった変異 CaMKII は神経が情報を伝えていないときでも酵素活性が少し高まっていました。また、変異 CaMKII の影響を受けてカリウムイオン ( $K^+$ ) を通す Kv4 タンパク質が増え、もともとは神経細胞の中に多い  $K^+$  が外へたくさん流れ出していました。  $K^+$  がたくさ

ん外に流れ出すと、神経の情報伝達が妨げられます。CaMKII が変異した患者さんでは、 $K^+$  の流出により神経細胞どうしの情報伝達が悪くなったことで、学習や記憶、そして脳内全体の情報伝達もうまくいかなくなっていると考えられます。

*De novo variants in CAMK2A and CAMK2B cause neurodevelopmental disorders.* Akita T\*, Aoto K\*, Kato M\* (\*equal contribution), Shiina M, Mutoh H, Nakashima M, Kuki I, Okazaki S, Magara S, Shiihara T, Yokochi K, Aiba K, Tohyama J, Ohba C, Miyatake S, Miyake N, Ogata K, Fukuda A, Matsumoto N<sup>†</sup>, Saitsu H<sup>†</sup> (<sup>†</sup>corresponding authors). *Annals of Clinical and Translational Neurology* 5 (3) : 280-296, 2018.

利益相反無し

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

# 味を舌から脳へ伝える分子機構の解明～活動電位依存性 ATP チャンネル CALHM1/CALHM3 の発見～

ペンシルバニア大学医学部生理学 Zhongming Ma (J Kevin Foskett)

京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学 樽野陽幸

舌に存在する味蕾が化学センサーとして働き、ヒトを含む多くの哺乳類は甘味・苦味・うま味・酸味・塩味の5基本味を認識します。そのうち甘味・苦味・うま味を検出するII型味蕾細胞はイオンチャンネルを使って活動電位依存的にATPを放出して求心性味神経へと神経伝達を行います。このATPチャンネルの分子実体は長らく謎でした。私たちは先行研究(Nature, 2013)で必須分子Calcium homeostasis modulator 1(CALHM1)を発見しましたが、CALHM1によるホモ6量体チャンネルは素早い活動電位に対しては活性化が遅すぎるため、別のサブユニットの存在が示唆されていました。本研究で、CALHM1とそのホモログCALHM3によって作られるヘテロ6量体CALHM1/CALHM3が活動電位で素早く活性化するATPチャンネルとして機能し、II型味蕾細胞からの活動電位依存性ATP放出を担うことで味の認識を可能にしていることを解明しました。活

動電位によって起こるATP放出はこれまでシナプス放出のみと考えられていましたが、今回発見した新規電位依存性チャンネルCALHM1/CALHM3は活性化がきわめて速く( $\tau \sim 10$  ミリ秒)、現在唯一の活動電位依存性ATPチャンネルです。

味を舌から脳へと伝えるしくみの解明とともに、イオンチャンネルによるプリン作動性神経伝達の分子基盤を初めて明らかにした研究です。

CALHM3 is essential for rapid ion channel-mediated purinergic neurotransmission of GPCR-mediated tastes. Ma Z<sup>#</sup>, Taruno A<sup>#</sup> (共同筆頭著者), Ohmoto M, Jyotaki M, Lim JC, Miyazaki H, Niisato N, Marunaka Y, Lee RJ, Hoff H, Payne R, Demuro A, Parker I, Mitchell C, Henao-Mejia J, Tanis JE, Matsumoto I, Tordoff MG, Foskett JK. *Neuron* **98**: 547-561, 2018.

利益相反無し

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。