
生体情報研究系
DEPARTMENT OF INFORMATION
PHYSIOLOGY

感覚認知情報研究部門
Division of Sensory and Cognitive
Information

職員 (Staff)



教授 小松 英彦

静岡大学理学部卒，大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程修了，工学博士。弘前大学医学部助手，同講師，米国 NIH 客員研究員，電子技術総合研究所主任研究官を経て平成6年10月から教授(併任)，平成7年4月から現職。
専攻: 神経生理学。

Professor: KOMATSU, Hidehiko, PhD

1982 Completed the doctoral course in Osaka University. 1982-1988 Hirosaki University. 1985-1988 National Eye Institute, U.S.A. 1988-1995 Electrotechnical Laboratory. 1995 Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology



准教授 伊藤 南

大阪大学基礎工学部卒，同大学大学院基礎工学研究科博士課程修了，工学博士。理化学研究所フロンティア研究員，米国ロックフェラー大学博士研究員を経て平成10年1月から現職。
専攻: 神経生理学。

Associate Professor: ITO, Minami, PhD

1989 Completed the doctoral course in Osaka University. 1989-1994 Riken Institute. 1994-1998 Rockefeller University. 1998 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Neurophysiology

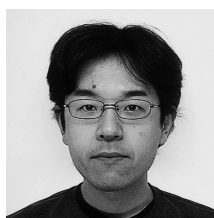


助教 郷田 直一

京都大学工学部卒，同大学大学院人間・環境学研究科博士課程修了，博士(人間・環境学)。(株)国際電気通信基礎技術研究所研究員を経て平成15年9月から現職。
専攻: 視覚心理物理学。

Assistant Professor: GODA, Naokazu, PhD

1998 Completed the doctoral course in Kyoto University. 1998-2003 ATR. 2003 Assistant Professor, NIPS.
Speciality: Visual Psychophysics



助教 鯉田 孝和

東京工業大学理学部卒，同大学院総合理工学研究科博士課程修了，工学博士。平成12年4月から生理研研究員。平成19年5月から現職。
専攻: 視覚心理物理学。

Assistant Professor: KOIDA, Kowa, PhD

2000 Completed the doctoral course in Tokyo Institute of Technology. 2000 Research Fellow, NIPS. 2007 Assistant Professor, NIPS.
Speciality: Visual Psychophysics

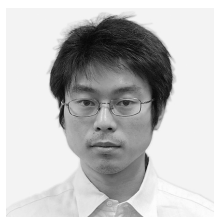


研究員 平松 千尋

筑波大学第二学群生物学類卒，東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程修了，生命科学博士。東京大学大学院新領域創成科学研究科客員共同研究員を経て平成18年7月から現職。
専攻: 生命科学。

Postdoctoral Fellow: HIRAMATSU, Chihiro, PhD

2006 Completed the doctoral course in Tokyo University. 2006 Research Fellow, Tokyo University. 2006 Research Fellow, NIPS.
Speciality: Life Science

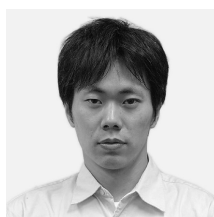


研究員 安田 正治

高知大学理学部卒，山口大学理工学研究科修士課程修了，総合研究大学院大学博士課程修了，理学博士。平成19年4月から現職。
専攻: 神経生理学。

Postdoctoral Fellow: YASUDA, Masaharu, PhD

2003 Completed the master course in Yamaguchi University. 2007 Received Ph.D. from The Graduate University for Advanced Studies. 2007 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Speciality: Neurophysiology



研究員 横井 功

藤田保健衛生大学卒，総合研究大学院大学博士課程単位取得退学。平成19年5月から現職。
専攻: 神経生理学。

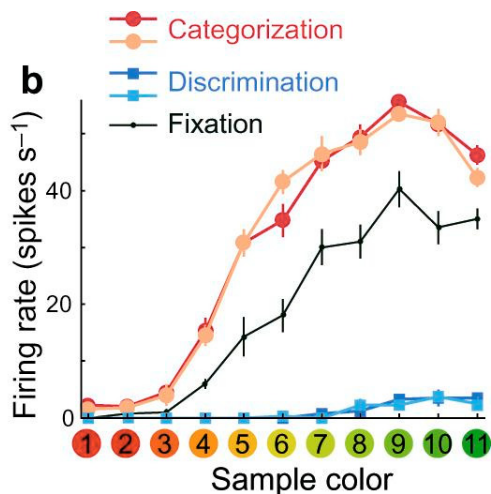
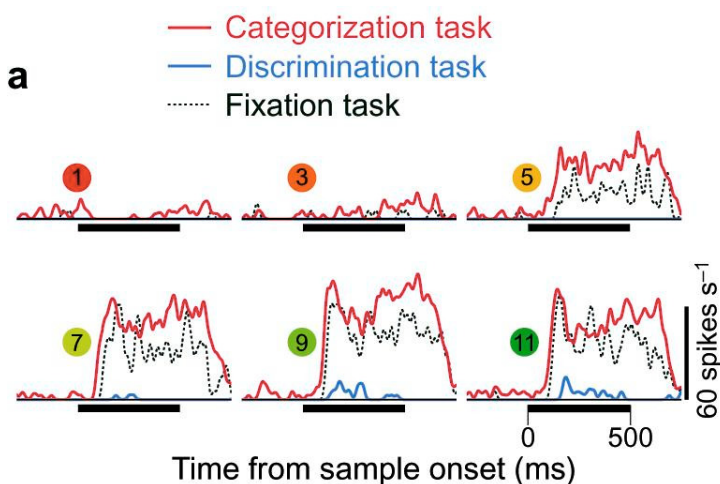
Research Fellow: YOKOI, Isao, PhD

1998 Graduated from Fujita Health University of Health Science. 2007 Graduated from the Graduate University for Advanced Studies. 2007 Postdoctoral Fellow, NIPS.
Speciality: Neurophysiology

研究内容

感覚認知情報部門は視知覚および視覚認知の神経機構を研究対象としている。主にサル（ヒト）の視覚野からニューロン活動を記録し、ニューロンの刺激選択性や、異なる種類の刺激への反応の分布を調べることで、視覚情報の脳内表現を明らかにすることを試みると共に、さまざまな行動課題時のニューロン活動を分析することにより、それらの視覚情報が知覚や行動にどのように関係しているかを調べている。また最近無麻酔のサル（ヒト）の機能的磁気共鳴画像法（fMRI）による視覚関連脳活動の解析を進めている。具体的な課題としては

- (1) 物体の表面の属性（色や明るさ）が大腦皮質でどのように表現されているか、
 - (2) それらの情報がどのように知覚や行動に関係しているか、
 - (3) 視野の離れた場所に存在する要素刺激を統合して一つの物体として認知する仕組み、
 - (4) さまざまな向きの局所の輪郭の情報がどのように組み合わせられて図形パターンが表現されるか、
- といった問題に関して実験を行っている。



色覚には少なくとも二つの異なる働きがある。一つは色をカテゴリー的に見る働きでもう一つは細かく見分ける働きである。これら二つの働きは状況に応じて使い分けられるが、このような時に多くのサル下側頭皮質ニューロンにおいて同一の色刺激に対する活動が変化することがわかった。それらのうちの多くは、色をカテゴリー的に判断する時には反応が強くなり、細かく見分ける時には反応が弱くなった。図はそのようなニューロンの例で、a は6つの色に対するカテゴリ課題、弁別課題、注視課題時の反応のヒストグラム、b は色と反応強度の関係をグラフで表したものである。

Two different functions can be distinguished in our color vision; one is categorization, the other is fine discrimination. These functions are utilized depending on the task demand, and we found that activities of many neurons in the inferior temporal cortex of the monkey to the same color stimulus changes depending on the task demands. Many neurons showed stronger responses when the monkey makes categorical color judgement than when it makes fine discrimination. This figure shows the responses of one such example of neuron. Responses during categorization, discrimination and fixation tasks are shown as histograms in a and as line graphs in b.

Research works

The main purpose of this division is to study the neural mechanisms of visual perception. The human visual system is a complicated parallel and distributed system where several neural structures play different roles, but are still able to generate a unified and integrated percept of the outer world. This system also has sophisticated mechanisms that enable reconstruction of three-dimensional structures from two-dimensional retinal images. To understand the neural substrates of these abilities in our visual system, we are recording neuronal activities from the primary visual cortex and extrastriate visual areas. We are analyzing the stimulus selectivity of neurons to determine the representation of various kinds of visual features, such as color, motion, shape and depth. We are also studying the dynamics of visual information processing in the cortex by analyzing the temporal pattern of neural activities. In addition, to explore the ways in which various visual features contribute to visual perception, psychophysical experiments are conducted in this laboratory.

神経シグナル研究部門 Division of Neural Signaling

職員 (Staff)



教授 井本 敬二

京都大学医学部卒，医学博士。国立療養所宇多野病院医師，京都大学医学部助手，講師，助教授，マックス・プランク医学研究所研究員を経て，1995年4月から現職。
専攻：神経生理学。

Professor: IMOTO, Keiji, MD, PhD

Graduated from Kyoto University Faculty of Medicine. Medical Staff, National Utano Hospital. Instructor, Lecturer, and Associate Professor, Kyoto University Faculty of Medicine. Research Associate, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung. 1995 Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology



准教授 宮田 麻理子

東京女子医科大学卒，医学博士。理化学研究所フロンティア研究員，基礎科学特別研究員，東京女子医科大学助手を経て，2002年8月から現職。
専攻：神経生理学。

Associate Professor: MIYATA, Mariko, MD, PhD

Graduated from Tokyo Women's Medical University Graduate School. Research Scientist in Frontier Research System, RIKEN. Assistant Professor in Tokyo Women's Medical University. 2002 Associate Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology

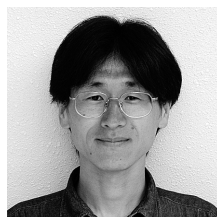


助教 山 肩 葉子

京都大学大学院医学研究科博士課程修了，医学博士。京都大学医学部助手，ロックフェラー大学研究員を経て，1991年9月より現職。
専攻：生化学，神経化学。

Assistant Professor: YAMAGATA, Yoko, MD, PhD

Graduated from Kyoto University Graduate School of Medicine. Research Associate, Kyoto University Faculty of Medicine. Postdoctoral Fellow, The Rockefeller University. 1991 Assistant Professor, NIPS.
Specialty: Biochemistry, Neurochemistry



助教 佐竹 伸一郎

名古屋大学大学院理学研究科博士課程修了，博士(理学)。三菱化学生命科学研究所博士研究員，科学技術振興事業団 CREST 研究員を経て，2002年9月より現職。
専攻：神経生理学，生化学。

Assistant Professor: SATAKE, Shin'Ichiro, PhD

Graduated from Nagoya University Graduate School of Science. Postdoctoral Fellow of Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences, Research Fellow of CREST (JST). 2002 Assistant Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology, Neurochemistry



助教 井上 剛

東京大学大学院薬学研究科博士課程修了，薬学博士。Case Western Reserve 大学研究員，NIPS 非常勤研究員を経て2003年7月より現職。
専攻：神経生理学。

Assistant Professor: INOUE, Tsuyoshi, PhD

Graduated from University of Tokyo Graduate School of Pharmaceutical Sciences. Postdoctoral Fellow of Case Western Reserve University. 2003 Research Fellow, NIPS. 2003 Assistant Professor, NIPS.
Specialty: Neurophysiology

研究内容

神経シグナル部門では，神経細胞間および局所神経回路を形成する細胞集団における情報処理のメカニズムを，主に電気生理学的な立場から解析している。また，分子の異常と個体の異常を結びつけるひとつの手段として，自然発症の遺伝子変異もしくは遺伝子改変モデル動物などを用い，複雑な生体システムにおける分子の機能を明らかにしてきている。実験手法としては脳のスライス標本を用いて，神経回路の機能を系統的に検討している。また分子・細胞レベルからの神経回路理解に向けて，コンピュータを組み込んだ実験(ダイナミッククランプ法)や計算論的なアプローチなども導入しつつある。

主に現在行っている研究は以下のとおりである。

(1) 電位依存性カルシウムチャネルの異常により起こる神経疾患の病態解明

本チャネルの異常により，ヒト，マウスで小脳失調症やてんかんなどの神経疾患が起こることが知られている。しかし変異がいかに神経疾患を起こすかに関してはほとんど知見がない。われわれはいろいろな測定方法をあわせて用い，単一の分子の異常が脳機能にどのような影響を与えるかを検討している。

カルシウムチャネルに変異があるてんかんモデルマウスの *tottering* マウスでは，視床から大脳皮質へのフィードフォワード抑制が顕著に障害されていることを明らかにした(図1)。

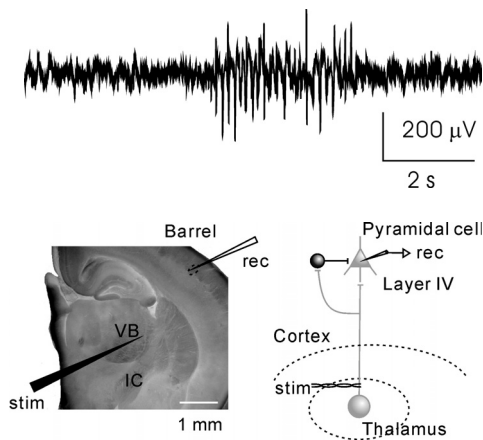


図1. tottering マウスの欠神発作の脳波(上)。大脳皮質と視床を結ぶ神経線維を保った脳スライス標本(下左)。tottering マウスでは、視床から大脳皮質細胞への2シナプス性抑制性入力低下していた(下右)。

Figure 1. EEG of a tottering mouse during absence seizure (top). A brain slice preparation in which the connection between the thalamus and the cerebral cortex is preserved (bottom left). The disynaptic inhibitory input to cortical cells from the thalamus was reduced in tottering mice (bottom right).

(2) 視床における感覚情報処理機構とその異常

視床は脳のほぼ中央に位置し、感覚情報を大脳皮質に送る中継核である。近年の研究で、末梢から脊髄神経細胞へどのように感覚情報がコードされるか、またその基盤にある様々な分子の存在が明らかとなってきたが、視床でどのような処理が行われるかに関しては知見が乏しい。神経細胞集団による情報処理を理解するという観点から、まずは基本的な神経細胞間の配線を、大脳皮質第4層(入力層)の複数の細胞から同時記録する方法で明らかにした(図2)。また視床神経細胞が大脳皮質から受ける入力についても解析を行い、視床神経細胞が末梢から受ける入力と大きく異なることを明らかにした。

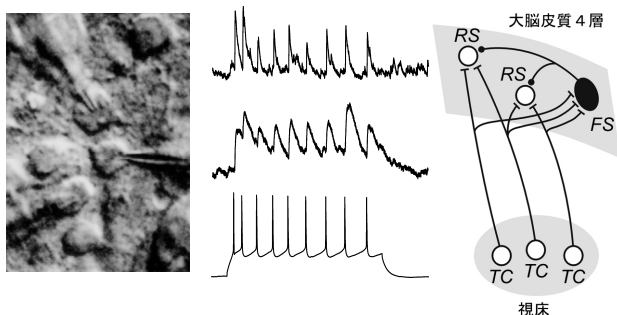


図2. 3個の大脳皮質第4層神経細胞からの同時記録。ビデオ顕微鏡像(左)。典型的な電位変化の例(中)。下の記録は電流注入による発火。上2つの記録は、発火ともなう興奮性シナプス後電位。これらの細胞が機能的につながっていることがわかる。視床から大脳皮質への配線図(右)。

Figure 2. Simultaneous recording from three neurons in cerebral cortex layer 4. Videomicroscopy (left). An example of typical voltage recordings (middle). The bottom trace shows firing of a neuron in response to current injection. Two top traces show excitatory postsynaptic potentials. The results show these neurons are functionally connected. The wiring diagram from the thalamus to the cerebral cortex (right).

(3) 拡散を介した異種シナプス抑制の分子基盤

神経細胞は、シナプスを介して情報伝達を行っている。これまでシナプス伝達は、単一方向にのみ進むと考えられてきた。しかし最近、逆行性や拡散性に伝達される可能性も指摘されるようになってきた。われわれは、脳幹の下オリーブ核から小脳プルキンエ細胞へ投射する登上線維の興奮性伝達物質グルタミン酸が、放出部位から拡散して、バスケット細胞から同じプルキンエ細胞に入力する抑制性シナプス伝達を阻害すること(脱抑制)を見出した。このグルタミン酸による阻害は、バスケット細胞の神経終末に存在するカルシウム非透過性 AMPA 受容体の活性化を介することが明らかになった。プルキンエ細胞を興奮させると同時に脱抑制を引き起こすことにより、小脳皮質のアウトプットを強化する巧妙な仕掛けであると考えられる(図3)。

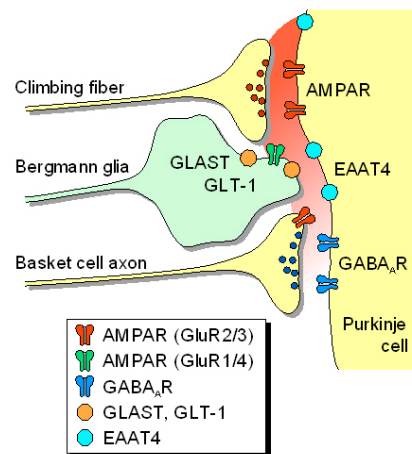


図3. 登上線維から放出されたグルタミン酸は、後シナプス性 AMPA 受容体を活性化してプルキンエ細胞を興奮させると同時に、拡散してバスケット細胞の前シナプス性 AMPA 受容体(GluR2/3)に作用することにより、バスケット細胞の GABA 放出を阻害する。

Figure 3. Glutamate released from the climbing fiber terminals activates not only postsynaptic AMPA receptors of Purkinje cells but also presynaptic AMPA receptors, leading to inhibition of GABA release from basket cells.

Research works

Our main interest lies in elucidation of the mechanism of transduction and integration of neural information in the nervous system. More specifically, we are trying to understand the basic properties of neural information processing between neurons or among a group of neurons constituting a local network. We are also

interested in the pathophysiological mechanism how a single gene mutation leads to a symptom (such as ataxia and epilepsy), particularly in Ca^{2+} channel mutant mice. Additionally, we have recently started to make a computational approach, incorporating computer-based neurons into brain slice measurements (dynamic clamp), together with computational simulation of network functions. The following are currently ongoing major projects.

(1) Studies of neurological disorders caused by calcium channel mutations. Mutations of the voltage-gated calcium channels are associated with neurological disorders of human and mice, which include cerebellar ataxia and some forms of seizure disorders. We study the relation how a single mutation causes neurological manifestations, mainly using brain slice preparations.

Recently, we identified a dramatic impairment in the neural circuit of feedforward inhibition in the thalamocortical projection in epileptic calcium channel mutant mice *tottering* (Fig. 1).

(2) Integration of sensory inputs in the thalamus. Recent studies revealed the mechanism of processing the sensory information at the peripheral nerves and the spinal cord, but little is known about the operational mechanisms in the thalamus. To understand the

information processing by groups of neurons, we identified the wiring diagrams among the neurons in the thalamus and layer 4 cortical neurons (Fig. 2). We also studied the feedback projection from the cerebral cortex to the thalamus, and showed that there are significant differences in synaptic properties between inputs from the peripheral and from the cerebral cortex .

(3) Transmitter diffusion-mediated crosstalk between heterologous neurons. In principle, neuronal information is unidirectionally transported at the synapses, however, recent studies suggested that synaptic transmission can be mediated by retrograde and/or heterosynaptic pathways. We reported that the excitatory transmitter glutamate diffused from climbing fiber (CF) terminals [projection to cerebellar Purkinje cells (PCs) from the inferior olive in the brain stem] presynaptically suppressed the inhibitory information flow from basket cells to PCs. The heterosynaptic inhibition is mediated through the activation of AMPA receptors in the presynaptic terminals of basket cells. The heterosynaptic inhibition therefore provides a likely mechanism boosting the CF input-derived excitation to the PCs (Fig. 3).

情報記憶研究部門(客員研究部門)
Division of Learning and Memory Research

現在選考中

神経分化研究部門
Division of Developmental Neurophysiology

岡崎統合バイオサイエンスセンター
時系列生命現象研究領域
Department of Development
Differentiation and Regeneration,
OKAZAKI INSTITUTE FOR
INTEGRATIVE BIOSCIENCE

兼務

職員 (Staff)



教授 岡村 康司
(生理学研究所兼務)

東京大学医学部卒, 同医学系研究科修了, 医学博士。東京大学医学部助手, ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校客員研究員, 産業技術総合研究所主任研究員(東京大学総合文化研究科助教授併任)を経て平成13年5月から現職。
専攻: 神経生物学, 生理学。

Professor (concurrent, NIPS):
OKAMURA, Yasushi, MD, PhD

1985 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1989 Completed the doctoral course in Medical Science, University of Tokyo. 1995 Senior Researcher, National Institute of Bioscience and Human-Technology. 2001 Professor, NIPS.
Speciality: Developmental Neurobiology, Ion channel biophysics



准教授 東島 眞一
(生理学研究所兼務)

東京大学理学部生物化学科卒, 同大学院博士課程修了, 理学博士。基礎生物学研究所助手, 科学技術振興事業団さきがけ研究専任研究員, ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校客員研究員を経て平成15年11月から現職。
専攻: 神経生理学, 発生神経科学。

Associate Professor (concurrent, NIPS):
HIGASHIJIMA, Shin-ichi, PhD

1989 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Science. 1994 Completed the doctoral course in Science, University of Tokyo. 1994 Research Associate, National Institute for Basic Biology. 1996 PREST Researcher. 1998 Research Scientist, State University of New York at Stony Brook. 2003 Associate Professor, NIPS.
Speciality: Developmental Neurobiology, Neurophysiology



助教(兼務) 久木田 文夫
(生理学研究所より出向)

東京大学理学部物理学科卒, 同大学院博士課程修了, 理学博士。昭和52年12月から現職。
専攻: 神経の生物物理学, 神経生理学。

Assistant Professor (NIPS): KUKITA, Fumio, PhD

1971 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Science. 1976 Completed the doctoral course in physics at the University of Tokyo, 1977 Research Associate, NIPS.
Speciality: Biophysics and Molecular Physiology

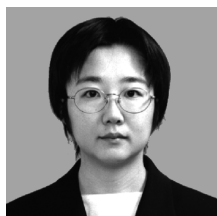


助教(兼務) 岩崎 広英
(生理学研究所より出向, 休職中)

東京工業大学生命理工学部卒, 東京大学医学系研究科修了, 医学博士, 理化学研究所基礎科学特別研究員を経て平成14年4月から現職。
専攻: 神経生物学。

Assistant Professor (NIPS): IWASAKI, Hirohide, PhD

1994 Graduated from Tokyo Institute of Technology, Department of Bioscience and Biotechno074-075-1102logy. 2001 Completed the doctoral course in Medical Science, University of Tokyo. 2001 Special Postdoctoral Fellow, The Institute of Physical and Chemical Research(RIKEN). 2002 Research Associate, NIPS.
Speciality: Developmental Neurobiology



日本学術振興会特別研究員
木村 有希子

埼玉大学卒, 東京大学理学系研究科修了, 理学博士, 生理研研究員を経て平成19年4月から現職。
専攻: 発生生物学。

Postdoctoral Fellow: KIMURA, Yukiko, PhD

1999 Graduated from Saitama University. 2004 Completed the doctoral course in biological sciences, the University of Tokyo. 2004 Research fellow, NIPS. 2007 JSPS Postdoctoral Research Fellow.
Speciality: Developmental Biology

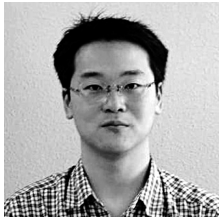


研究員 西野 敦雄

東京大学理学部卒, 京都大学大学院理学研究科中退, 理学博士, 東京大学大学院新領域創成科学研究科助手, 学振特別研究員を経て, 平成19年4月から現職。
専攻: 無脊椎動物学。

Postdoctoral Fellow(NIPS): NISHINO, Atsuo, PhD

1997 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Science. 2001 Left the doctor course in Graduate School of Science, Kyoto University. 2001 Research Associate, Graduate School of Frontier Sciences, University of Tokyo. 2004-2007 JSPS Postdoctoral Research Fellow. 2007 Research fellow, NIPS.
Speciality: Invertebrate Zoology



研究員 村田 喜理

明治薬科大学卒, 東京医科歯科大学医学系研究科修了, 医学博士, 日本学術振興会特別研究員などを経て平成19年4月から現職。
専攻: 神経生物学。

Postdoctoral Fellow(NIPS): MURATA, Yoshimichi, PhD
1996 Graduated from Meiji Pharmaceutical University, Faculty of Pharmacy. 2002 Completed the doctoral course in in Medical Science at Tokyo Medical and Dental University. 2002 Research fellow, NIPS, 2004-2007 JSPS Research fellow.
Speciality: Ion channel biophysics



研究員

モハマド・イズライル・ホサイン

ジャハンギ・ノグル大学(バングラディッシュ)卒, バングラディッシュ工科大学修士課程修了, 総合研究大学院大学生命科学研究科博士後期課程修了, 理学博士。平成18年11月から現職。
専攻: 物理学。

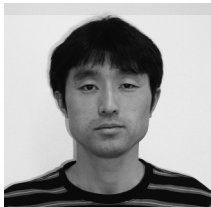
Postdoctoral Fellow (NIPS): HOSSAIN, Mohammad, I, PhD
1992 Graduated from Jahangirnagar University. 2001, Completed the M.Phil course from Bangladesh University of Engineering & Technology (BUET). 2006 Completed the doctoral course in Life sciences. The Graduate University for Advanced Science. 2006 Research fellow, NIPS.
Speciality: Biophysics



研究員 黒川 竜 紀

九州工業大学卒, 同大学院情報工学研究科修了, 情報工学博士, 平成17年7月から現職。
専攻: 生化学。

Postdoctoral Fellow: KUROKAWA, Tatsuki, PhD
2000 Graduated from Kyushu Institute of Technology.
2005 Completed the doctoral course in computer sciences, Kyushu Institute of Technology. 2005 Research fellow.
Speciality: Biochemistry



研究員 大河内 善 史

(生理学研究所より出向)

北海道大学農学部卒, 名古屋大学理学研究科修了, 理学博士。平成17年12月から現職。
専攻: 分子神経生物学。

Postdoctoral Fellow (NIPS): OKOCHI, Yoshifumi, PhD
1998 Graduated from Hokkaido University, Faculty of Agricultural Science. 2005 Completed the doctoral course in Graduate School of Science, Nagoya University. 2005 Research Fellow.
Speciality: Molecular Neurobiology



研究員 佐々木 真 理

大阪大学薬学部卒, 大阪大学薬学研究科博士前期課程修了, 総合研究大学院大学生命科学研究科博士後期課程修了, 理学博士。平成18年4月から現職。
専攻: 生理学, 分子生物学。

Postdoctoral Fellow (NIPS): SASAKI, Mari, PhD
2001 Graduated from Osaka University. 2006 Completed the doctoral course in Life sciences. The Graduate University for Advanced Science. 2006 Research fellow, NIPS.
Speciality: Physiology, Molecular biology

研究内容

生体膜は、膜電位変化、細胞外からの伝達物質の刺激、細胞内の物理的な変化、機械的な刺激などを鋭く感知する。膜電位を感知する電位依存性イオンチャネルは、従来からもっとも良く研究が進み、構造と機能の関係の理解が進んでいる。しかし、膜電位シグナルに関わる素過程としては従来のイオンチャネル以外の新たな分子メカニズムが存在することが明らかになってきた。これらの新たな分子メカニズムと生体での役割を理解すると共に、発生過程において個体の機能に合った細胞分化が起こるメカニズムを明らかにするため以下の研究を行っている。

(1)ポアドメインを持たない電位感受性膜タンパクの動作原理の解明

神経や筋を始めとして細胞膜の膜電位変化は様々なイオンチャネル分子を介してイオンの出入りが生じることにより細胞内へ情報が伝達される。我々は、ホヤのゲノムから、電位依存性チャネルの電位センサーをもちながらイオンの通過部位(ポア領域)をもたず、かわりに C 末側にホスファターゼドメインをもつ分子 VSP(Voltage sensing phosphatase)を同定した。VSP は、イノシトールリン脂質を脱リン酸化する酵素活性を示し、生理学的な膜電位の範囲内で酵素活性を変化させる。イオンの移動なしに細胞膜の膜電位変化を細胞内の化学的情報に転換する、膜電位の信号伝達の新しい経路である。更に電位センサーをもつ別の分子も見出された。この分子は電位センサードメインのみを有しポア領域をもたないが(VSOP=voltage sensor-only protein), 驚くべきことに電位依存性プロトンチャネル活性をもつことが明らかになった。VSOP はマクロファージなど免疫系の細胞に多く発現し、膜電位を介する活性酸素の産生や細胞内環境の制御に関わっていると考えられる。これらの分子の存在は、膜電位シグナルが従来考えられてきたように活動電位などの形成に限定されるのではなく、様々な生物現象に関わる可能性を示唆している。現在、VSP での1分子内の電位センサーの動作がどのように酵素活性の変化をもたらすのか、また VSP がどのような生物現象における膜電位変化に対応して機能しているのか、哺乳類に

固有の生理機能の進化とどのような関係があるか、などを明らかにしようとしている。VSOP については、どのように膜電位を感知しプロトンの輸送を制御するのか、生理機能での意義は何か？などを明らかにしようとしている。

(2) イオンチャネルが生理機能に統合される機構の理解

膜興奮性の理解は、ホジキンとハックスレー以来の生理学の大きなテーマであり、近年の構造生物学に見るようにイオンチャネル分子の動作原理の解明が進んできた。これらイオンチャネルの発現や特性がどのように具体的な生理機能に組み込まれているかは謎が多い。バイオインフォマティクスなどの手法を用いて多種多様なイオンチャネルが具体的な生理機能(神経機能、免疫機能、発生など)に統合される機構を明らかにしている。

(3) 運動機能の基盤となる神経回路の形成

神経回路は、転写因子の発現と活動依存的な修飾機構により規定される個々のニューロンにより構成される。特定のニューロンは神経回路機能に見合った特性(イオンチャネルによる膜興奮性や伝達物質の種類)を獲得する。発生過程において個々のニューロンが生まれ神経機構が成立するメカニズムを、トランスジェニックゼブラフィッシュなどを用いて解析している(東島准教授ほか)。

(4) イカ軸索を用いた電位センサーの動作原理

イカ巨大神経線維の高速細胞内灌流法による精密な電気生理学的測定とタンパク質科学の視点に立った理論的な取り扱いからの電位センサーの構造機能連関の解明も行っている(久木田助教)。

Research works

Diverse types of membrane proteins act in concert to form excitabilities in neurons and muscle cells. We are focusing on mechanisms and physiological roles of novel voltage-sensing proteins that we discovered in the last few years. We also study mechanisms of neuronal differentiation that underlies expression of neural functions such as fish locomotion.

1. Physiological role of membrane potential and novel voltage-sensing proteins

Voltage sensors have long been thought as traits unique to voltage-gated ion channels that underlie membrane excitabilities. We have recently identified a novel protein that contains voltage sensor similar to ion channel and phosphatase. This protein shows voltage-dependent tuning of phosphatase activity based on the operation of voltage sensor. This indicates that voltage sensing is not confined to ion channels but could be more widespread than previously realized. We are currently asking how voltage sensor operation is coupled to phosphatase activity, and what kind of biological context this protein is involved. We

have recently identified another voltage sensor domain protein, VSOP, that lacks cytoplasmic region. Surprisingly, this protein exhibits voltage-gated proton channel activities when expressed heterologously. This channel is abundantly expressed in blood cells such as macrophage and neutrophil, and could play role in regulation of production of reactive oxygen species and intracellular pH. The roles of membrane potential and pH in respiratory burst are being investigated. We also want to understand how both sensing membrane potential and regulation of proton permeation is achieved by this small molecule.

2. Mechanisms of integration of ion channels and other membrane proteins

We aim to reveal how ion channel expression and functions are integrated into physiological functions such as phagocytosis, neural functions and development.

3. Neuronal basis of locomotion and its development

Recent molecular genetic studies suggest that the expression of transcription factors in the developing spinal cord helps determine the morphological and physiological properties of neurons. Using the zebrafish preparation, we have been examining the electrophysiological and morphological properties of neurons specified by individual or sets of transcription factors.

4. Understanding biophysical basis of the voltage sensor

Mechanisms of voltage sensor operation are being studied in perfused squid giant axons.

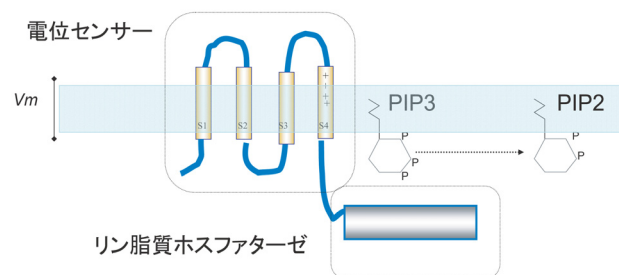


図1 新しい電位センサー膜タンパク分子 Ci-VSP。電位依存性チャネルと同様な電位センサー部分と、細胞内側の構造としてホスファターゼドメインをもつ。電位依存的にホスファターゼ活性を変化させる特性を示す。

Voltage-sensing phosphatase

Ci-VSP is a protein that contains channel-like voltage sensor and phosphatase. Phosphatase activity is tuned by the operation of its intrinsic voltage sensor in response to change of membrane potential. This provides a signaling pathway coupled with membrane potential change without requiring ionic flow.

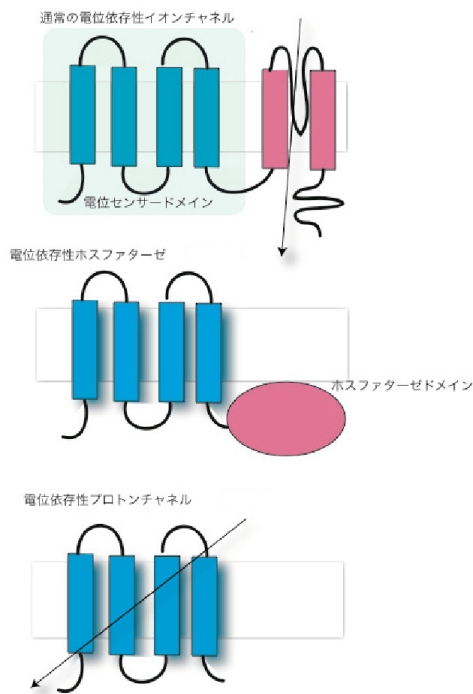


図2 電位センサー膜タンパク分子のトポロジー
電位依存性ホスファターゼ(中)は、ポアドメインの代わりに PTEN 様ホスファターゼドメインをもつ。電位依存性プロトンチャネルは、ポアドメインがないにもかかわらずプロトン透過能を示す。

A family of "voltage-sensor domain proteins"

Ci-VSP and VSOP belong to the voltage-sensor domain proteins. These lack pore domain and voltage-sensor domain operates by itself either by a voltage sensor or a voltage-gated proton channel. Biological roles of voltage sensor is more widespread than previously appreciated.

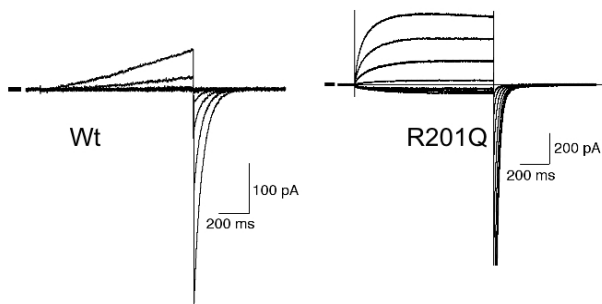


図3 電位依存性プロトンチャネル mVSOP の cDNA を哺乳類培養細胞に強制発現させたときに得られるプロトン電流。通常の電位依存性チャネルの電位センサードメインに対応する部分からのみならずポア領域を持たないが、プロトンを通す。保持電位 -60mV から脱分極パルスを与えている。膜貫通領域の特定のアミノ酸(201 のアルギニン)をグルタミンに置換すると低い脱分極でも開くようになり、内向き電流が生じる。

Patch clamp recording of voltage-gated proton currents from tsA201 cells transfected with mouse VSOP cDNA

Voltage-gated proton currents recorded in the whole-cell patch recording mode. Wt shows outward-rectifying currents and tail inward currents.

R201Q mutant shows inward currents during depolarization due to the altered voltage-dependency.

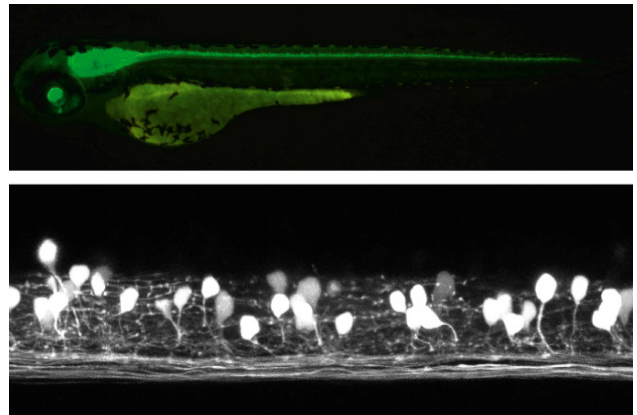


図4 生きたままニューロンを蛍光タンパクの発現によって可視化したトランスジェニックゼブラフィッシュ。上図は通常の蛍光写真。下図は共焦点顕微鏡画像。

Studies with zebrafish as a model system to understand molecular mechanisms underlying development of neuronal wiring and neurophysiology of locomotion.

In the transgenic zebrafish, a class of interneurons are easily identified by fluorescence of GFP in live animals. The upper panel is an image using a regular fluorescent microscope. The bottom panel is an image by a confocal microscopy.

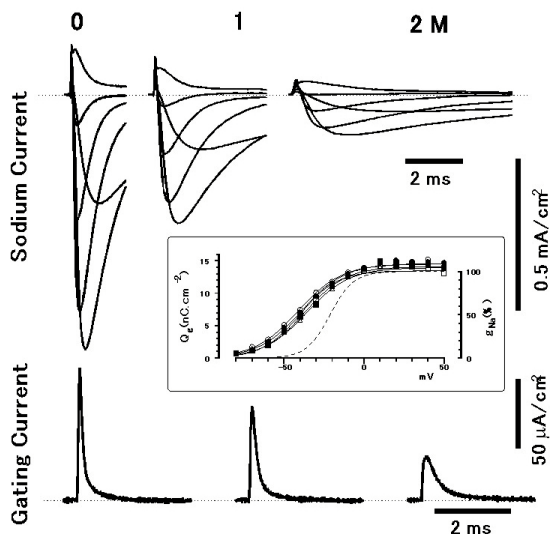


図5 イカの巨大軸索から記録されたナトリウム電流と電位センサーの移動としてのゲート電流(Gating current)が粘性により遅くなる状況を示したもの。

Viscosity slows gating of voltage-gated sodium channels in squid giant axon.

Sodium currents and gating currents are both measured from perfused squid giant axons under voltage clamp.