

カルシウムストアには“区画”があった

～記憶や学習を支える空間的カルシウム制御の仕組みに迫る～

ポイント

- ・ プルキンエ細胞でカルシウム制御因子が局所的に分布していることを発見。
- ・ 小胞体カルシウムストアが機能的に区画化されている可能性を支持。
- ・ シナプス可塑性や神経疾患の理解に寄与。

概要

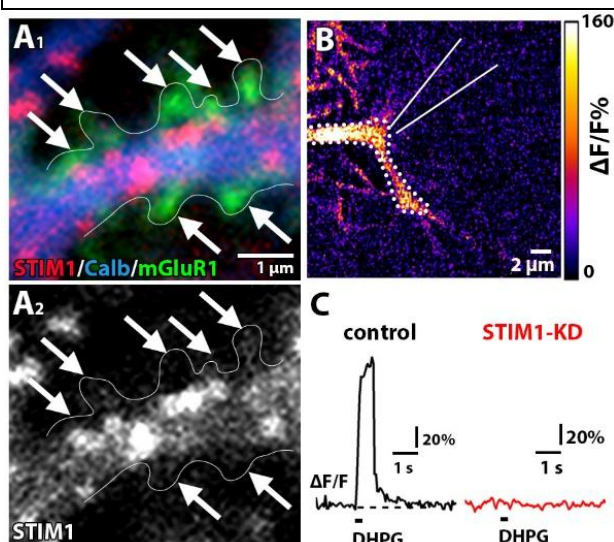
北海道大学大学院医学院修士課程2年の野村左京氏（研究当時）と同大学院医学研究院の山崎美和子准教授らの研究グループは、小脳プルキンエ細胞^{*1}において、カルシウム^{*2}制御に関わる分子が、特定の領域の小胞体^{*3}に集中して分布することを明らかにしました。

これまで、小胞体のカルシウムセンサーである STIM1^{*4}の発現様式は明らかにされていませんでしたが、本研究では、特異的抗体の使用と固定条件の最適化により、STIM1 が樹状突起幹^{*5}の皮質下小胞体^{*6}に偏在することを明らかにしました。さらに、STIM1 の分布は IP₃ 受容体 (IP₃R) ^{*7}とはよく一致する一方で、リアノジン受容体 (RyR) ^{*8}とは重なりませんでした。この観察結果は、STIM1 が特定のカルシウムストアに局在することを示唆しています。

さらに、カルシウムイメージング^{*9}によりカルシウムの動きを可視化すると、STIM1 をノックダウン^{*10}した細胞では IP₃R を介したカルシウム放出が大きく低下していましたが、RyR 経路によるカルシウム放出への影響は限定的でした。これらの結果から、STIM1 は IP₃ 受容体感受性カルシウムストアの補充に、特に重要な役割を果たしていることが示されました。

本研究は、小胞体カルシウムストアが一様な構造ではなく、機能的に区画化されている可能性を支持するものであり、学習や記憶を支える神経細胞内の情報処理メカニズムに対する新たな理解につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、2025 年 4 月 16 日（水）公開の *The Journal of Neuroscience* 誌に掲載されました。



(A) 蛍光三重免疫染色により明らかになったマウス小脳プルキンエ細胞の内部の STIM1 の分布。矢印は樹状突起幹から伸びた棘突起を示している。

(B) カルシウムイメージングによる IP₃ 受容体を介したカルシウム上昇の可視化。このカルシウム上昇は STIM1 のノックダウン (STIM1-KD) により消失する (C、右)。

【背景】

カルシウムは、神経細胞の中でシナプス可塑性^{*11}や遺伝子の働きなど、様々な機能をコントロールしています。また、小胞体と呼ばれる細胞内の小さな器官に蓄えられたり、必要に応じて放出されたり、再び取り込まれたりすることで、細胞内のカルシウム濃度が精密に調節されています。従来、小胞体内のカルシウムストアは均一に分布し、全体として機能していると考えられてきました。

しかし、神経細胞の複雑な構造や機能を踏まえると、カルシウムストアも一様ではなく、細胞内で区画化されている可能性があるのではないかという視点が注目されつつあります。そこで本研究では、カルシウムストアの状態を感知して細胞外からカルシウムを補う働きを持つ STIM1 というタンパク質に着目しました。STIM1 は、小胞体のカルシウムが減少すると、それを感知して細胞膜に移動し、カルシウムの取り込みを促進する役割を果たすことが知られています。しかし、STIM1 が細胞のどこに存在し、実際にどのように働いているのかは、これまでよく分かっていませんでした。

【研究手法】

本研究では、STIM1 に特異的に結合する抗体と電子顕微鏡を用いた観察を組み合わせることで、プルキンエ細胞内における STIM1 の分布を高い解像度で可視化しました。さらに、STIM1 の働きを抑えたノックダウンマウスを使ってカルシウムイメージングを行い、STIM1 が細胞内カルシウムの放出や小胞体への補充にどのように関わっているのかを調べました。

【研究成果】

その結果、STIM1 はプルキンエ細胞の樹状突起幹にある皮質下小胞体に多く存在し、IP₃R や SERCA2^{*12} (図 1) と同じ場所に分布していることが分かりました。一方で、樹状突起のスパインにはほとんど存在せず、RyR1 と重ならないことが明らかになりました。さらに、カルシウムイメージングの結果から、STIM1 の働きを抑えると IP₃R を介したカルシウムの放出が大きく低下するのに対し、RyR 経路によるカルシウム放出にはほとんど影響しないことが分かりました。

これらの結果は、プルキンエ細胞の中でカルシウムが蓄えられている場所が空間的に分けられ、それぞれ異なる役割を果たしていることを示しています。

【今後への期待】

本研究は、神経細胞の中でカルシウムを制御する仕組みが、きわめて整理された構造のもとに成り立っていることを明らかにしました。こうした空間的に区画化された制御機構の理解は、学習や記憶を支える神経回路の仕組みを解き明かす手がかりとなるだけでなく、将来的には神経疾患の診断や治療法の開発にもつながることが期待されます。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP20H03410、JP21K06746、JP22K06784、JP20H05628、JP21H02589) の助成を受けたものです。

論文情報

論文名 Preferential Localization of STIM1 to Dendritic Subsurface ER Structures in Mouse Purkinje Cells (小胞体カルシウムセンサーSTIM1 はマウス小脳プルキンエ細胞の特定の小胞体構造に集積している)

著者名 野村左京^{1#}、山崎美和子^{1#*}、宮崎太輔²、今野幸太郎¹、渡辺雅彦¹ (¹北海道大学大学院医学研究院解剖発生学教室、²北海道大学大学院保健科学研究院リハビリテーション科学分野、[#]共同筆頭著者、^{*}責任著者)

雑誌名 *The Journal of Neuroscience* (神経科学の専門誌)

D O I 10.1523/JNEUROSCI.1829-24.2025

公表日 2025 年 4 月 16 日 (水) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 准教授 山崎美和子 (やまさきみわこ)

T E L 011-706-5030 F A X 011-706-5031 メール k-minobe@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://aande.hokkaido.university/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

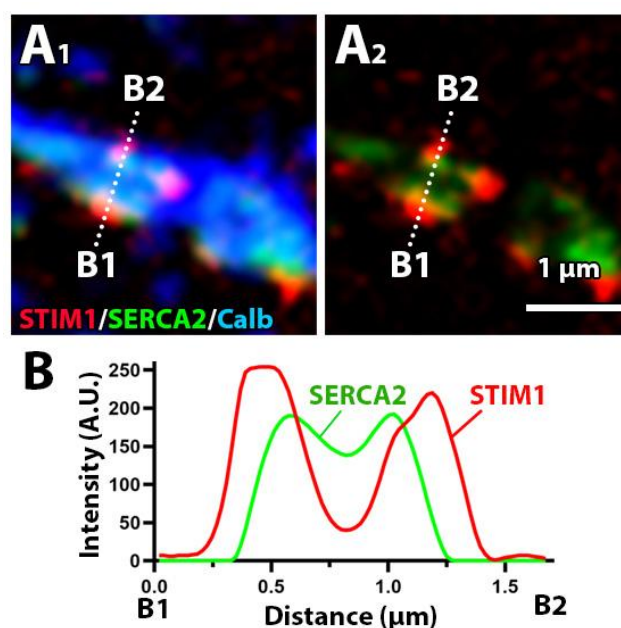


図 1. 超薄切片を用いて明らかにした STIM1 の細胞内分布

(A) 厚さ約 100 ナノメートル (1 ミリの 1 万分の 1) の切片を用いた蛍光免疫染色により明らかになった樹状突起幹での STIM1 (赤) と SERCA2 (緑) の分布。

(B) B1-B2 の線上におけるそれぞれの蛍光強度をプロットすることにより、両者は部分的に重なるがピークが一致せず、集中する部位が異なることを示している。

【用語解説】

- *1 プルキンエ細胞 … 小脳にある大きな神経細胞で、運動の調節や学習に重要な役割を担う。
- *2 カルシウム … 細胞内の情報伝達に使われるイオンで、神経活動や遺伝子の働きに関与する。
- *3 小胞体 … 細胞内でタンパク質やカルシウムを貯蔵・加工する膜構造のこと。ERとも略される。
- *4 STIM1 … 小胞体のカルシウム減少を感知し、細胞外からのカルシウム取り込みを促すタンパク質。
- *5 樹状突起幹 … 神経細胞が持つ「樹状突起」と呼ばれる枝状の構造の太い部分が樹状突起幹であり、ここから小さな突起であるスパイン（棘突起）が多数突き出している。
- *6 皮質下小胞体 … 細胞膜直下にある小胞体で、 Ca^{2+} の調節に重要な役割を担う。
- *7 IP_3 受容体 (IP_3R) … 細胞内の信号物質 IP_3 により活性化され、小胞体からのカルシウム放出に重要である。
- *8 リアノジン受容体 (RyR) … 電気刺激に反応してカルシウムを放出する受容体である。
- *9 カルシウムイメージング … カルシウムの動きを蛍光で可視化する技術のこと。
- *10 ノックダウン … 特定の遺伝子の発現を抑制し、その機能を調べる手法のこと。
- *11 シナプス可塑性 … 神経細胞間のつながりが変化する性質で、学習や記憶の基盤となる。
- *12 SERCA2 … 細胞内のカルシウム濃度を調整するためのポンプタンパク質の一種で、「小胞体カルシウム ATP アーゼ 2」とも呼ばれる。