

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多光子現象を駆使した脳内化学情報伝達の可視化解析

2. 個人研究者名

塗谷 睦生（慶應義塾大学医学部 准教授）

3. 事後評価結果

脳組織内における化学情報伝達は脳・精神機能の基盤を成し、脳・精神の理解とその疾患の克服の鍵を握る。本研究では、量子現象を利用した多光子顕微鏡とプローブ分子の開発と応用により、これまで可視化が技術困難であった脳組織内における化学情報伝達の可視化を目指した。

[どのような量子性をどのように扱ったのか]

- ・多光子と分子の相互作用による多光子現象の計測、特にコヒーレントラマン散乱顕微鏡による生命科学への応用
- ・その目的に特化したプローブ分子の開発

[達成状況とインパクト]

塗谷研究者は、アルキンタグをつけたドーパミンの作製に成功し、コヒーレントラマン散乱を含む多様な検出法による動態解析の実施を達成した。アルキンタグ・ドーパミンはかなりの種類を合成してそれらの性質・活性を丁寧に評価しており、これまで用いられたプローブなどに比較して、化学的にドーパミンに非常に近い性質を持つことを実証している。事実、アルキンタグ・ドーパミンが神経細胞や脳組織において、ドーパミンと同様の挙動を示すこと、これらを高い感度で検出できることが分かり、ドーパミン類似プローブとしての有用性が示されたことは大きな成果である。CARS で測定する問題点はSRS で克服できそうな状況まで研究が進展しており、SRS 観測能を持った拡張型マルチモード多光子顕微鏡への改良により、ラマンタグ分子の組織内での直接可視化への道筋が得られている。脳試料に取り込まれたアルキンタグは蛍光イメージングできるところまで示すことができている。ペプチド・ホルモンなど他の神経調節物質へのアルキンタグ化とSRS 顕微鏡での可視化の手がかりも得ており、当初目標を概ね達成していると評価できる。今後、ラマンでの場所位置情報を実測して、プレシナプスへの取り込みとポストシナプスへのエンドサイトーシスなどを識別するなど、従来技術を越えるレベルまでの応用を示すことが期待される。それらの成果は特許出願や論文発表がなされていることも評価できる。

本技術がどのような生命活動・分子挙動に計測できるかの方向性について、塗谷研究者は、本提案にあるように、これまでサイズの小ささから蛍光色素でのラベル・観測が困難であった生理活性物質（神経調節物質、ホルモン、細胞内情報伝達物質など）、病態関連物質（アミロイドβなど）、薬剤（向精神薬、麻酔薬など）についての分子イメージングを提唱している。事実、これらの視点は、神経調節物質（オキシトシン）へのアルキンタグの応用および、SRS 顕微鏡の導入による重水素置換した神経伝達物質の可視化を実現した根拠データに基づいている。今後の応用を見据えたターゲット設定もなされているので、さらなる発展が期待できる。なお、本研究や本領域の進展において、さきがけ研究者の間の横の連携を図る努力を惜しまない姿勢は特筆すべき点である。

（2021年9月追記 塗谷研究者のコロナ延長6ヶ月に関する事後評価）

本課題は、新型コロナウイルスの影響を受けて研究期間を6ヶ月間延長し、これまでに得られた研究データを基に論文投稿し、その査読コメントに対する追加実験を計画した。

その結果、アルキンタグ・ドーパミンに関する本課題の成果を延長期間に取りまとめ、代表的な原著論文の発表とプレスリリースにつながった。アルキンタグ・ドーパミンはラマン散乱を含む種々の手法

により安全かつ高感度で検出でき、神経細胞への取込みが明らかとなったことから、生体組織を低分子化合物で可視化するための基盤技術として一層後押しする成果が得られた。