

ERATO 浜地ニューロ分子技術プロジェクト中間評価概要書

【研究総括】 浜地 格（京都大学大学院工学研究科 教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順、評価会実施時点）

- ・ 澤田 拓子（塩野義製薬株式会社 取締役副社長／ヘルスケア戦略本部長）
- ・ 鍋倉 淳一（自然科学研究機構 生理学研究所 所長）
- ・ Bert Meijer（Eindhoven University of Technology 教授）
- ・ 八島 栄次（委員長、名古屋大学大学院工学研究科 教授）
- ・ 米田 悦啓（副委員長、医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長）

ERATO 浜地プロジェクトの全体構想は、既存の神経科学的アプローチとは一線を画し、独自に開発した細胞内有機反応技術を最も複雑な神経細胞、特に神経細胞間の情報伝達を担うシナプスにおける神経伝達物質受容体等に適用可能なニューロ分子技術への進展と受容体の選択的修飾と動的挙動の可視化を実現し、神経伝達物質受容体の機能の分子レベルでの解明と活性制御、さらには動物個体での表現系にまで展開する研究構想である。ケミカルバイオロジーを専門とするグループと神経細胞、特にシナプスにおける神経回路形成と動物個体の記憶・学習を専門とするグループとの融合研究により、未知なる脳における記憶や学習の本質の理解、神経疾患等の診断や創薬にも繋がる可能性がある研究である。脳組織や生きたマウス脳内の神経伝達物質受容体を選択的かつ効率的にラベル化可能なニューロ分子技術を新たに開発し、個々の受容体の高分解能可視化とその動的挙動の追跡を実現し、シナプス間の情報伝達の分子レベルでの機構の解明と制御、動物個体での表現系との因果関係の解明を経て、「分子機能の脳内地図を描く」ことを最終目標と設定している。現在、特定のタンパク質の選択的ラベル化技術開発と活性制御技術開発、神経細胞・脳組織での活性制御・可視化を担う有機化学・ケミカルバイオロジーを専門とする3つのグループとシナプスにおける神経回路形成と動物個体への適用と生理的意義解明のグループとの異分野融合を効率的かつ双方向に実施する研究体制を整えプロジェクトを推進している。

中間評価時における研究の達成状況については、4つの研究グループそれぞれが独自に顕著な成果を挙げつつ、互いの強みを活かした緊密な連携研究も多数実施している。特に、細胞内で特定のタンパク質を選択的に化学修飾可能な新規な分子技術を開発することにより、モデル細胞や培養神経細胞を研究対象としてきたこれまでの研究から、生きたマウス個体での実証が可能なレベルまでに到達させたことは目覚ましい成果である。この分子技術は本プロジェクト独自の技術であり、創薬にも直結するタンパク質間相互作用の不可逆的阻害剤の開発、並びに、NOやH₂O₂、銅イオン依存性のタンパク質の網羅的ラベル化や光駆動ラベリング法の開発等にも活かされている。さらには新たに開発した迅速な蛍光標識技術により、神経細胞の表層に存在する神経伝達物質受容体の動的挙動の定量解析により、AMPA受容体が効率的に細胞膜と細胞内をリサイクリングするという新たな知見を発見した。また独自に開発した蛍光標識技術を生きたマウス脳内の内在性AMPA受容体に適用し、パラホルムアルデヒド灌流固定化法と組織透明化処理技術との併用により、全脳における受容体の寿命や分布とその動的解析に初めて成功したことは特筆した成果である。その他、一度シナプスを形成したAMPA受容体が小脳の発達に伴い新生されるシナプスに移行することを世界で初めて明らかにするなどの成果を得ており、脳による記憶や学習機能に関して、神経科学者や脳科学者が予想もしない画期的な研究成果の創出に繋がる可能性がある。今後、AMPA受容体を含む、様々の受容体に対する一分子蛍光イメージングが可能になれば「分

子機能の脳内地図を描く」ことの実現に向けた確かな一歩になり得ると考える。化学遺伝学的手法による機能制御については、ヒスチジン部位と錯形成可能な親水性を向上させた Pd 錯体を用い、変異マウス小脳急性切片での神経細胞内在性の受容体 mGlu1 の活性の制御により、細胞特異的に起こる現象であることを実証している。本手法は他の多くの受容体タンパク質にも適用可能な汎用性の高い方法となり得ることも明らかにしており、最難関の血液脳関門の透過および標識化に関する新たな知見も踏まえ、生きた動物個体での脳内の機能制御の可能性を示唆する成果であると高く評価できる。

科学技術への貢献については、従来の分子生物学的な手法ではなく、有機化学的な手法を用いた脳内の神経細胞系の内在性タンパク質を生細胞内で選択的かつ機能的に蛍光修飾可能な有機化学反応開発を基盤とした「ニューロ分子技術」を世界に先駆けて開発し、神経伝達物質受容体の迅速な蛍光標識と動的かつ定量的な評価技術を確立したこと等が挙げられる。さらに本手法を生きたマウス脳に適用し、世界で初めて、複数種の受容体の可視化とその分布・動的挙動の解明にも成功している。本成果は、有機化学・ケミカルバイオロジーグループに加えて、シナプスにおける神経回路形成と動物個体の記憶・学習グループとの分野融合研究の成果である。また、これら分子技術を神経系以外の生体分子である脂質へと展開しており、特定のオルガネラ成分の脂質に対する選択的蛍光標識法を新たに開発した。これにより脂質がオルガネラ間を移動する現象の可視化を可能にし、動的な細胞内脂質の輸送機構を世界に先駆けて解明した。今後、細胞内における脂質の新たな生理学的役割の解明に繋がると期待される。本プロジェクトにおいて開発されたこれらの分子技術の概念は一般性・汎用性を有しており、特定の内在性生体分子全般に展開可能な蛍光標識技術であることを証明し、脳神経学および細胞生物学などの他分野の専門家との共同研究や情報共有を促進することで、それらの分野の未解決問題にアプローチする手法を提示できること、さらには生命現象全般の研究にも貢献できる可能性を示している。

社会・経済への貢献については、生きたマウス脳内における神経伝達物質受容体の分布・動的挙動の定量的評価を世界に先駆けて可能にした技術による不可逆的阻害剤や活性制御の手法、並びに、固定化駆動架橋法と組織透明化処理技術による低分子リガンドの脳内での分布や動態解析の蛍光分析で得られる知見は、精神・神経疾患や発達障害の原因解明や新たな診断方法・創薬開発のための強力な基盤技術の構築に繋がり、神経系疾患の治療に大きく寄与することが期待できる。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「細胞外微粒子により惹起される生体応答の機序解明と制御」および「生命科学分野における光操作技術の開発とそれをを用いた生命機能メカニズムの解明」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

以上