

ERATO 浜地ニューロ分子技術プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 浜地 格 (京都大学 大学院工学研究科 教授)

【分科会委員】(敬称略、五十音順)

鍋倉 淳一(自然科学研究機構 生理学研究所 所長)

八島 栄次(委員長; 国立清華大学(台湾) 特別教授、名古屋大学 名誉教授)

米田 悦啓(副委員長; 一般財団法人阪大微生物病研究会 理事長)

Bert Meijer (Eindhoven University of Technology, Professor)

【プロジェクトの概要、設定および運営に対して】

ERATO 浜地ニューロ分子技術プロジェクトは、浜地研究総括が独自に開発した細胞内有機反応技術を、適用が難しい脳組織や生きたマウス脳内の神経細胞、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の選択的かつ効率的な蛍光ラベル化が可能な技術(ニューロ分子技術)へと格段に進展させる研究構想を基軸とする。また、ニューロ分子技術を駆使して、神経伝達物質受容体の機能の分子レベルでの全貌の解明と活性制御、さらには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」という壮大な最終目標を設定し発足した。将来的には、未解明な脳における記憶や学習の分子レベルでの理解、神経疾患等の診断や創薬にも繋がる可能性のある波及効果の極めて大きな研究といえる。

本プロジェクトは、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(G1: 生体有機化学反応開発グループ、G2: タンパク質活性制御技術の開発グループ、G3: 神経細胞・脳組織での活性制御・可視化グループ)と、シナプスにおける神経回路形成と動物個体への適用を行うグループ(G4: 個体レベルでの制御および生理的意義解明グループ)との異分野融合の体制で実施され、期待以上に優れた成果に繋がったことは、浜地研究総括の卓越したリーダーシップの賜である。

【研究の達成状況および得られた研究成果】

最終目標である「分子機能の脳内地図を描く」の実現に向けた基盤技術は完成しており、本技術の神経科学領域等へのさらなる展開・普及により、目標が達成されることが期待できる。

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改良・開発することにより、モデル細胞や培養神経細胞を対象にしたこれまでの研究から、生きたマウス個体の脳内での実証が可能なレベルまで飛躍的に進捗したことは目覚ましい成果である。

具体的には、生きたマウス脳内の内在性 AMPA 受容体(興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体)に独自の蛍光標識技術を適用し、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、狙った神経伝達物質受容体をマウス全脳レベルで選択的に蛍光標識するとともに、受容体の寿命、分布とその動的解析に成功したことは高く評価できる。さらに、複数の神経伝達に関与する受容体のマウス全脳レベルでの選択的な染め分け、高速反応可能なクリック化学との融合による特定の受容体を短時間で蛍光標識可能とする手法の開発、光駆動型近傍ラベリング法の開発にも成功している。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が可能となり、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が得られた。また、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へ移行することを明らかにするなどの成果も得た。今後も、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。脳内において化合物の侵入を防ぐ役割を担う薬物動態(脳・血液関門透過性)の検証にあたっては、既に薬物動態が十分に検討されている mGlu1(代謝型グルタミン受容体)選択的な拮抗剤について、誘導体化および mGlu1 遺伝子部位選択的改変マウスの作製・解析等により、新たな mGlu1 拮抗剤 MPET を開発した。MPET を経口投与により脳に到達させることに成功し、小脳において短期間の mGlu1 阻害がどのように

運動学習機能に影響するかを明らかにしたことは高く評価できる。今後、生きた動物個体において、これら受容体の機能の活性を制御する技術の実現に繋がることが期待される。

もう一つの大きな成果として、途切れた神経回路を再びつなぐ人工シナプスコネクターの開発が挙げられる。内在性シナプス形成因子の構造学的知見から、CPTX(人工シナプス形成タンパク質)を設計・合成し、運動失調モデルマウスの小脳失調、および、アルツハイマー型認知症や脊椎損傷のモデルマウスの海馬に CPTX を注入したところ、各モデルマウスで観察されていた重篤な機能障害が著しく改善されるという驚くべき成果を得た。本発見は、シナプスの形成、維持、再構築の機構の解明に繋がるだけでなく、精神・神経疾患の新たな治療法にも繋がる可能性があり、高く評価できる。

その他、目標外の成果として、特定のオルガネラ脂質の選択的ラベリング法の開発とその動的挙動の発見が挙げられる。タンパク質に特化して開発してきた化学修飾可能な分子技術を特定の脂質に適用し、その選択的蛍光標識とオルガネラ間の輸送現象の可視化・実証に成功した。本発見は、上記の分子技術が、神経系以外の生体内の他の多くの分子群にも適用可能な汎用性の高い技術になりうることを示したものであり、生化学・生物科学一般の多くの分野への多大の貢献が期待できる。

国際的に著名な学術誌に数多くの論文を発表しており、また、国内外の会議・学会での招待講演の数も多く、高く評価できる。特に、浜地研究総括だけでなく、グループリーダーを中心とした若手研究者も数多くの招待講演を行っていることは人材育成・支援の観点からも評価に値する。

【研究成果の科学技術、社会・経済への貢献】

科学技術への貢献として、独創的な「ニューロ分子技術」を世界に先駆けて開発し、特定の神経伝達物質受容体の迅速かつ効率的な蛍光標識と動きの定量的評価技術確立したことが挙げられる。本成果は、脳科学における未踏の記憶や学習といった脳高次機能の解明のみならず、神経疾患や精神疾患の原因解明や新たな診断方法の開発にも繋がる成果であり、高く評価できる。また、本技術が脂質にも適用可能であることを実証し、脂質の生物学的役割の新たな発見にも繋がると期待される。脳機能をケミカルバイオロジーの視点から解析できる基盤を構築した意義は大きく、遺伝子改変が主流である生物学に新たな技術潮流を生み出すものであり、革新的な科学技術の発展に大きく貢献すると思われる。

社会・経済への貢献としては、経口投与による脳への mGlu1 選択的な拮抗剤の物質輸送の成功と小脳の学習に対する mGlu1 の機能の解明、人工シナプスコネクターの開発など、本プロジェクトで得られた多くの知見が挙げられる。これらの知見は、未解明な脳における記憶や学習の分子レベルでの理解、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となることが期待され、イノベーションに大きく寄与する成果展開が期待できる。また、4件の特許が出願された。

【その他特記すべき事項】

参画した多くの若手研究者が本プロジェクトの成果をもとに准教授および教授へ昇任できたことは、研究者の支援や育成の面においても、浜地研究総括の手腕は高く評価できる。ERATO 終了後の研究成果の更なる展開を見据え、科研費・特別推進研究の獲得もなされ、ERATO 終了時にも多くの参画研究者が継続的に研究することができている。アウトリーチ活動は、コロナ禍でありながら高校生を対象としたオンライン講演会、研究拠点見学会や講義の実施、化学ポータルサイト(Chem-Station)での講演及びYouTube 配信などにも積極的に取り組んだことは評価に値する。

以上を総合すると、本プロジェクトは戦略目標「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。

〔総合評価〕A+(十分な成果が得られている)

以上