

浜地 格

京都大学 大学院工学研究科
教授

生細胞有機化学を基軸としたタンパク質その場解析のための分子技術

§ 1. 研究実施体制

(1)「浜地」グループ

① 研究代表者: 浜地 格 (京都大学大学院工学研究科、教授)

② 研究項目

- ・ 生細胞有機化学反応のレパートリー拡張
- ・ リガンド連結ラベル化剤の拡張
- ・ 分子標的未知タンパク質の同定
- ・ 超分子戦略等による反応性化合物の安定性制御等の検証
- ・ グルタミン酸受容体ケミカルラベル化
- ・ グルタミン酸受容体に対する新規活性化方法の開発

(2)「柚崎」グループ

① 主たる共同研究者: 柚崎 通介 (慶應義塾大学医学部、教授)

② 研究項目

- ・ グルタミン酸受容体ケミカルラベル化
- ・ グルタミン酸受容体の機能動態解析、生理機能解明
- ・ グルタミン酸受容体の生理機能解明
- ・ グルタミン酸受容体相互作用分子の機能解析

§ 2. 研究実施の概要

本研究においては、(1)リガンドの拡張や水中で高い選択性を持った反応の探索、組織や個体での選択的反応実現のための新戦略の開発による「生細胞有機化学」の構築、(2)神経細胞／組織における「生細胞有機化学」の実現と新生命現象の発掘、を両輪として研究を遂行する。(1)に関しては浜地グループが主体的に研究を担い、(2)に関しては(1)で開発されたラベル化剤群を柚崎グループの神経細胞／組織操作技術と組み合わせて遂行する。本年度の成果は以下の通りである。

(1)に関しては、我々が開発したタンパク質修飾法であるリガンド指向性アシルイミダゾール (LDAI) 化学を用いることで、抑制性神経伝達物質 GABA に対する受容体 (GABA_A 受容体) リガンドに対するバイオセンサーの構築に成功した。また、このバイオセンサーを用いることで、化合物ライブラリーの中から、2種類の新たな GABA_A 受容体作用薬を見いだすことにも成功した。GABA_A 受容体は、抗うつ剤・抗不安薬など向精神薬の重要な標的であるため、本研究成果は、GABA_A 受容体創薬を大きく加速させると期待される。また、グルタミン酸受容体を人工的に活性化する新たな分子技術として、遺伝子工学と錯体化学を組み合わせた細胞表層配位化学(On-cell Coordination Chemistry)を開発した。グルタミン酸結合部位近傍に変異導入した His と Pd²⁺錯体の配位結合により、活性化構造を安定化・惹起することで、培養神経細胞においてグルタミン酸受容体の選択的な活性化に成功した。グルタミン酸受容体は記憶や学習に関与していることから、本技術により脳機能の分子レベルでの解明につながると期待される。

(2)に関しては、中・短期の記憶に対応するシナプス可塑性に重要な働きを示すグルタミン酸受容体に対する可視化方法の開発および生理機能解明を目指して研究を展開している。本年度は、グルタミン酸受容体ファミリーに属するデルタ 2 型グルタミン酸受容体 (GluD2) の機能解明を主に展開した。小脳神経回路では、シナプス前部は Cbln1 と呼ぶ補体ファミリー分子を放出し、シナプス前部に存在するニューレキシンという受容体に結合する。一方、Cbln1 はシナプス後部の GluD2 にも同時に結合してシナプス形成を引き起こす。今回、Nrx-Cbln1-GluD2 という 3 者複合体の構造を初めて解き明かした。その結果、Cbln1 は接着剤のようにシナプス前部とシナプス後部をつなぎとめる働きをするのみでなく、シナプス後部の GluD2 の働き方そのものを精妙に調節することによって、シナプスにおける興奮伝達の起きやすさを制御することが明らかになった。