

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： シナプス形成を誘導する膜受容体複合体と下流シグナルの構造生命科学

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）：

研究代表者

深井 周也（東京大学分子細胞生物学研究所 准教授）

主たる共同研究者

植村 健（信州大学学術研究院総合人間科学系 准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A 優れている

○総合評価コメント：

本研究課題では、主に3つのテーマを設定して研究が進められた。第1のテーマとしてシナプス形成を誘導する細胞接着分子の立体構造解析により、シナプス形成の詳細な分子メカニズムを解明すること、第2のテーマは、シナプス形成を制御する方法の開発、そして第3のテーマとして、シナプス形成を誘導する膜受容体複合体の特異的相互作用のメカニズムを明らかにし、神経ネットワークの形成の仕組みを理解することをあげてきた。構造生物学の専門家と分子神経科学の専門家という卓越したコンビネーションにより開始された本課題は、シナプス形成の分子メカニズムを解明しつつ、神経発達障害の治療を目指したシナプス形成の制御方法を開発しようという野心に溢れる試みであった。シナプス形成やその誘導に関わる膜受容体、特にシナプス結合を制御する接着に関係する分子間相互作用を、関係するタンパク質複合体の三次元構造を決定して、詳細な機構を明らかにしてきた。また、興奮性シナプスのみならず、抑制性シナプスの構造研究を裏打ちタンパク質との相互作用も含めて解析を行い、その構造情報を元に設計したシナプスオーガナイザー変異体の導入により自閉症モデルマウスを作成し、自閉症原因遺伝子産物の作用異常を報告している。構造解析は勿論のこと、機能解析も進め、毎年着実な研究成果を上げ、非常にインパクトの大きい論文を一流誌に発表したことについて、大いに評価する。

1点、残念に思うのは、Cbln1とGluD2複合体の様な重要な複合体の構造解析では、後塵を拝することになっていることである。可能ならば、NRXN1-TMp480-NLGN複合体などの高次の複合体の構造決定への挑戦が望まれる。

また、開発した自閉症モデルマウスは行動薬理学的にも検証し、これがバルプロ酸により誘導される自閉症マウスモデルと比較してどのような特徴があるか等を解析して、今後はこのモデルマウスを用いて、自閉症を治療対象とした創薬研究に応用していただきたい。