



## 成 果 の 概 要

京都大学大学院生命科学研究科  
統合生命科学専攻・分子情報解析学分野  
博士課程 3 年 鈴木 勇輝

申請者は 2011 年 12 月 3 日から 7 日にかけて、アメリカコロラド州デンバーで開催された 2011 Annual Meeting of The American Society for Cell Biology に参加した。当研究集会の演題分野は核酸・オルガネラレベルから幹細胞、薬理・病態レベル、さらには新規研究技術の発表までと多岐にわたり、細胞研究に関するあらゆる知見を統合・発展させる目的で毎年開催される。米国を中心に数万規模の研究者が世界から集うことで、分野を越えた幅広い議論が行われる。例年招聘される口演者はいずれも第一線で活躍している研究者であり、世界の最先端でどのような研究がなされているのかを直接議論できることは大変に意義深い。また、志を同じくする同世代の研究者達と知り合い議論を交わすことは、自分の研究の視野を広げ、将来を展望する貴重な機会でもある。

申請者の今回の発表内容は、結晶化が困難な受容体分子の構造変化について、溶液中における 1 分子動態のナノスケールイメージングという手法で切り込もうという、分野横断的な内容であった。従って、当研究集会のようにそれぞれの得意分野で高度な専門知識を持つ研究者達と幅広く議論することにより、多くの方向性の示唆が得られると期待した。

細胞外のシグナルは細胞膜上の受容体によって細胞内のシグナルに変換され、標的細胞の生理機能を調節する。リガンド依存性イオンチャネル型受容体は、記憶・学習等の高次神経機能の形成、シナプス可塑性、神経変性に深く関与する分子である。神経系の生理機能の制御メカニズムを理解するためには、これら受容体分子がリガンド結合に際して、どのような構造変化を起こし、如何にしてイオンを選択・通過させるかという「構造と機能の相関」を明らかにしなければならない。受容体の構造-機能相関の研究は点変異の導入と電気生理学的解析による生理学的解析手法に加え、X 線結晶解析、電子顕微鏡による分子構造解析や FRET による分子構造変化・分子間会合の追跡などに代表される構造生物学的手法の進歩により目覚ましい発展を遂げてきた。しかし、X 線結晶解析や電子顕微鏡では、分子の形状に関する情報は得られるが、分子の動きについて直接解析することはできない。一方、蛍光を用いた解析は、分子の動きを捉えるには有効な手法であるものの、‘分子そのもの’の形状を解析するには適さない。

本研究ではシナプス可塑性と記憶・学習に深く関与し、高次脳機能に不可欠な NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体(NMDA-R)を対象として、生化学的試料再構成と原子間力顕微鏡(AFM)によるナノスケール・リアルタイム構造解析法を組み合わせることで、“受容体 1 分子が機能する姿”を直接的に捉えることを試みた。NMDA-R の機能にはグリシン、グルタミン酸の二つのアゴニストが必要とされるが、解析の結果、両アゴニスト結合後には細胞外側のレセプターの高さが 1 nm 程度減少すること、そしてこの変化がレセプター特異的な

アンタゴニスト(D-AP5)によって阻害されることが明らかとなった。これらの発見により、従来、中間構造の解析という静的情報を組み合わせることでしか得られなかった受容体の動作機構に関する知見を、生理的環境下における1分子の機能動態という新たな方向から理解し、方法論的に飽和しつつある受容体研究の新展開を促すことができると期待される。

ポスター発表では分野を問わず多数の研究者と話ができて、アプローチの **Originality** に関しても高い評価が得られた。特に、神経系やイオンチャネル等を専門とする研究者だけでなく、細胞膜や細胞内小器官を対象に扱っている方々の興味も得られ、研究手法の応用可能性を議論できたのは嬉しい収穫であった。

本国際学会への参加は、単に自身の研究内容の発表と意見交換のみならず、世界の分子細胞生物学研究の動向を感じ取り、学び取る貴重な機会でもあった。申請者は2007年、2008年と過去二回、本学会の年会に参加しているが、その時と比較して、1分子解析の手法による研究やナノテクノロジーを駆使した実験・解析システムの手法が増えてきているように感じた。特に学会員の多くが興味を持つ細胞内マトリクスの分野では、微小管上でのタンパクの動きを1分子レベルで解析するという手法がルーチンに使われつつある。また、測定技術・観測デバイスの進歩も著しく、従来の手法ではコントロールし難かったパラメータを扱えるようになりつつある。新たな実験系の構築や装置改良のアイデアも得られ、実りの多い派遣であった。

今回の国際会議への派遣を支援して下さいました京都大学教育研究振興財団に心より感謝を申し上げます。