



横 互介准教授

*横 互介 准教授 *Kosuke Maki, Assoc. Prof.*
 鈴木直哉 助教 *Naoya Suzuki, Assist. Prof.*

生命現象には、様々な時間・空間スケールにわたって情報の変換や伝達に伴う。当研究室では、生体高分子や細胞を対象として、生命現象に見られる情報変換・情報伝達の機構や過程を研究する。分子レベルの研究では、蛋白質のフォールディングや蛋白質複合体形成機構に焦点をあてる。一方、細胞レベルの研究では、シナプス前神経末端の情報伝達機構とその可塑性の機構に焦点をあてる。以下、それぞれの研究テーマについて具体的に記す。

分子レベルでの研究 — 蛋白質のフォールディング・複合体形成機構の研究：

蛋白質は、生命現象のあらゆる局面ではたらく生体高分子である。遺伝子発現の制御、生体内反応の触媒、生体の運動、細胞の支持体など、そのはたらきを枚挙するにいとまない。蛋白質がはたらくしくみは複雑ではあるが、そのおおもとは物理学がある。私たちは、生命科学と物質科学との境界に位置する蛋白質に着目し、生命現象を物理学に基づいて理解することを目指す。蛋白質が拘わる現象は多岐にわたるが、私たちは蛋白質のフォールディング機構と生物時計の機能発現機構とを主たる研究対象としている。以下にそれぞれの研究対象について詳述する。

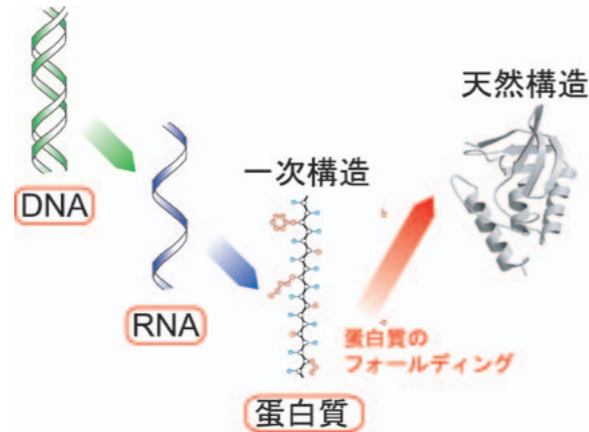


Fig.1 転写、翻訳とフォールディング

蛋白質のフォールディング機構

蛋白質は、DNAに保持された遺伝情報に基づき生合成される。生合成されたポリペプチド鎖が生物学的機能を発揮するためには、ほとんどの場合特異的な天然立体構造を獲得する必要がある。このように、ほどけたポリペプチド鎖が天然立体構造を獲得する過程のことを蛋白質のフォールディングという (Fig. 1)。蛋白質のフォールディングは、遺伝情報の生物学的機能への変換過程の最終段階に対応するだけでなく、生命現象に見られる自己組織化の最も要素化されたものとみなすことができる。

これまでの研究から、蛋白質の天然状態は、生理的条件下における系の自由エネルギー極小の状態に対応すると考えられている。したがって、蛋白質のフォールディングは、物理化学的な過程であり、熱・統計力学による記述が可能である。私たちは、実験的な研究手法を用いて、フォールディング反応過程において蓄積するこれら中間体を構造と安定性の両面から特徴付けることによって、蛋白質のフォールディング機構を明らかにすることを目標としている。具体的には、分光的手法と高速反応測定法と組み合わせることによって、フォールディング反応をもれなく観測し、反応モデルを用いてその機構を調べている。

藍色細菌の生物時計発現機構

生物が内在的にもつ時間制御機構を生物時計という。藍色細菌は生物時計を持つ最も単純な生物の一つである。この生物時計の特徴は、生体内において遺伝子発現に約24時間周期の概日リズムを示すだけでなく、試験管内においても、ATP存在下で時計蛋白質とよばれる一連の蛋白質KaiA、KaiBおよびKaiCが概日リズムを示すことである。例えばKaiCはリン酸化状態やATP加水分解反応に概日リズムを示す。これまでの生化学的研究により、それぞれの蛋白質が概日リズムにおいて果たす役割が明らかになってきている。私たちは、従来の生化学的研究に加えて、分光的手法などを取り入れることによって、その物理学的機構について調べている。

細胞レベルでの研究 — シナプス前神経末端の情報伝達機構とその可塑性の機構：

シナプスとは神経細胞同士あるいは神経と他の細胞（感覚細胞や筋肉細胞）との接続部のことである。化学シナプス (Fig.2) においては、この接続部にシナプス間隙と呼ばれる30nm程度の隙間が空いており、電気的信号はシナプス前末端からシナプス後細胞に直接伝わることはない。そこでは、電気的信号をいったん化学的信号に変換し、再度電気的信号に戻すという機構で情報を伝達している。

神経軸索を伝播してきたパルス状の活動電位（デジタル的信号）は、シナプス前神経末端の細胞膜を脱分極させ、そこに存在する電位依存性Ca²⁺チャンネルを開ける。細胞の内外には4桁にもなるCa²⁺イオン濃度差があり、開いたCa²⁺チャンネルから流入するCa²⁺イオンにより局所的に高濃度Ca²⁺領域が生ずる。これがトリガーとなってCa²⁺チャンネル近傍にdockされていたシナプス小胞が細胞膜と膜融合し、小胞内に蓄積されていた神経伝達物質がシナプス間隙に放出される（開口放出）。興奮性シナプスの場合、神経伝達物質はシナプス後細胞膜に存在するレセプターチャンネルに結合して陽イオンチャンネルを開き、Na⁺イオンが流れて後細胞側にシナプス後電位（アナログ的信号）を引き起こす。また、細胞内に流入するCa²⁺は、シナプス伝達効率の可塑性に対しても重要な役割を担っている。中枢等の神経系はシナプスを介してデジタル的活動電位をアナログ的シナプス後電位に変換することで情報の統合を可能にし、シナプス可塑性により記憶・学習等の高次機能を実現している。

私たちは、カエル神経筋接合部シナプスを用いて、シナプス小胞開口放出の機構そのものや、刺激依存的に引き起こされるシナプス前由来の伝達物質放出増大の短期可塑性や自発放出頻度増大の短期可塑性等の伝達物質放出量の調節機構の解明を目指して研究している。特にCa²⁺等の二価陽イオンがこれらの機構にどのように関与しているのかを、シナプス前末端内イオン動態イメージング

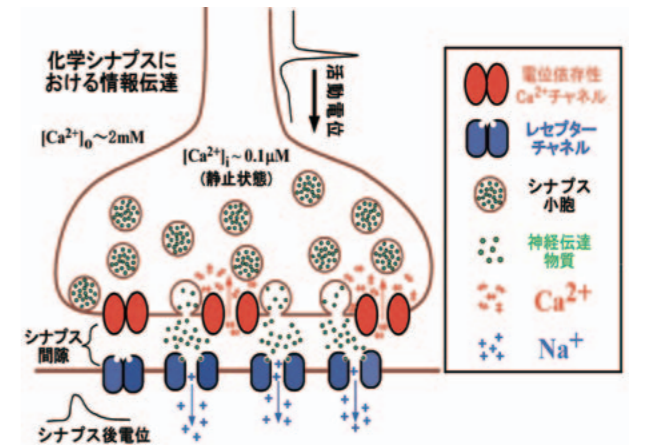


Fig.2 化学シナプスにおける情報伝達

法（イオンを結合すると明るさや色が変化する蛍光色素を用いて、細胞内イオン濃度変化を可視化する方法）や伝達物質放出量をモニターするための電気生理学的測定を通じて明らかにしてゆく。

最近の学生や大学院生の研究テーマとしては、以下のものがある。分子レベルでの研究については、

1. 連続フロー法などの速度論的解析による蛋白質のフォールディング初期過程の探索
 2. 二量体時計蛋白質KaiAのそれぞれのプロトマーの役割の変異体解析
- があげられる。また細胞レベルの研究については、
1. シナプス前末端内代謝過程に作用する試薬投与時の放出量の変化に対する放出可能小胞数と放出確率の二項分布解析
 2. 連続刺激による放出増大の短期可塑性4成分間の数学的関係性（和/積/和の冪乗）の解明
- があげられる。



スタッフ、大学院生と学部学生

<http://axon.phys.nagoya-u.ac.jp/>

*連絡先 k_maki@synapse.phys.nagoya-u.ac.jp FAX 052-789-2879

教授：0/准教授：1/助教：1/DC：0/MC：6