



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が伴う。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生物時計の分子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機構・生物時計の分子機構の研究：

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。

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

*連絡先 maki.kosuke.v8@f.mail.nagoya-u.ac.jp
教授：0/准教授：1/助教：1/DC：1/MC：4

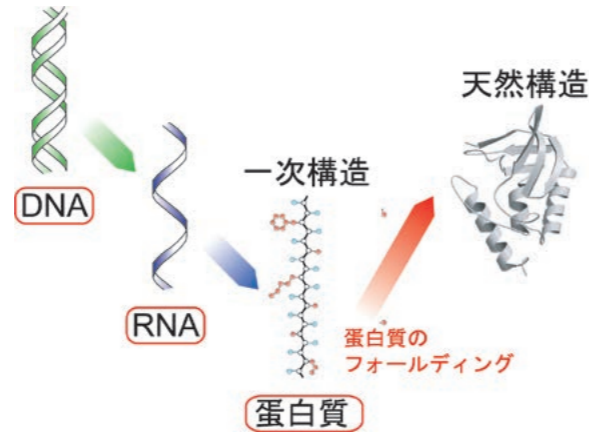


Fig.1 転写, 翻訳とフォールディング

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、分光学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の分子機構：

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概日リズム-約24時間を周期とする周期的なふるまいを示すだけでなく、試験管内においても、時計蛋白質とよばれる一連の蛋白質KaiA, KaiBおよびKaiCが、ATP存在下で概日リズムを示すことである。化学反応としては、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。また、時計蛋白質のふるまいに着目すると、蛋白質複合体の離合集散に概日リズムが認められる。さ

らに時計蛋白質自体、生体内における概日リズムに関わる。私たちは、従来の生化学的研究に加えて、分光学的手法などを取り入れることによって、概日リズムのしくみを物理学的視点から調べている。

蛋白質のフォールディングがポリペプチド鎖内における相互作用に焦点を当てるのに対して、時計蛋白質の概日反応は、蛋白質複合体形成解離、すなわち蛋白質間の相互作用に焦点を当てる。蛋白質がもつ物理学的な側面に着目して、生命現象のしくみを捉える。

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。化学シナプスにおける情報伝達は、神経伝達物質の拡散を介して行われる (Fig. 2)。

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⁺チャネルを開ける。開いたチャネルからのCa²⁺流入がトリガーとなって、Ca²⁺チャネル近傍の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と呼ばれる細胞間の隙間に放出される。放出された伝達物質は、間隙を拡散してシナプス後細胞膜に存在するレセプターチャネルに結合してチャネルを開く。開いたチャネルをNa⁺イオンが流れ、後細胞側にシナプス後電位 (アナログ的信号) が生ずる。このように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時々刻々入力される情報の統合を可能にしている。また、細胞内に流入するCa²⁺は、シナプスにおける伝達効率の変化であるシナプス可塑性に対しても重要な役割を担っている。シナプス可塑性は記憶・学習等の基礎となる。

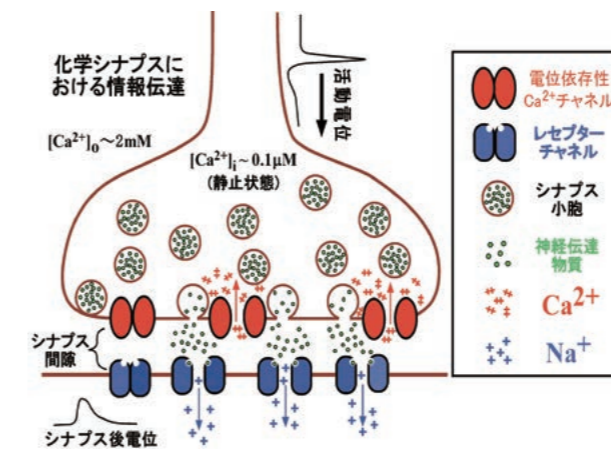


Fig.2 化学シナプスにおける情報伝達



スタッフ, 大学院生と学部学生

私たちは、カエル神経筋接合部シナプスを用いて、神経伝達物質の放出機構そのものや、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等の放出量の調節機構の解明を目指して研究している。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法 (イオン結合性蛍光色素を用いて、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おく。

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. 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。