

## 中枢シナプス形成を創薬標的とするためのシナプス形成定量評価系の確立

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）・准教授・吉田知之

神経細胞間シナプスは神経伝達物質の放出と受容に特化した特殊な細胞接着構造体であり、シナプスオーガナイザーと呼ばれる膜受容体様タンパク質の活性化によって分化誘導される。シナプスの形成と精緻化は脳神経回路網発達時期の最も重要なステップであるだけでなく、記憶学習など脳高次機能発現の素過程のひとつと考えられている。近年急速に進んだ自閉症・知的障害患者の全ゲノム関連解析等からこれらの神経発達障害に共通のリスク因子として神経回路網形成調節分子群が注目されるようになった。また、家系解析より知られていた自閉症・知的障害原因遺伝子群のコードするタンパク質のいくつかはシナプスオーガナイザー本体やその下流シグナル因子として機能することが報告されている。このような背景から、シナプスオーガナイザーやその下流シグナルが自閉症・知的障害の治療に向けた創薬標的として有力視されるようになってきている。しかし、脳内や培養皿の上で進行する神経細胞間のシナプス形成は極めて不均一であり、この過程を定量的・効率的に評価できる実験系がないことが、シナプス形成調節を指標とした薬物スクリーニングの障壁となっていた。私たちはこれまでに種々のシナプスオーガナイザーを同定し、シナプス誘導活性を持ったシナプスオーガナイザー組換えタンパク質を発現・精製することに成功していた。これらの組換えタンパク質をビーズに固定化し、神経細胞と共培養すると、ビーズと神経細胞の間に決まったタイムコースで均質なシナプス構造が分化誘導されることを見出した。更に、ビーズ周囲に誘導されるシナプスの数や特性は種々のシナプスマーカーに対する免疫染色によって定量的に評価することが可能となった。今後、この人工シナプス誘導系・定量評価系を用いて、シナプス形成調節を標的とした薬物スクリーニングへと展開することが期待される。また、今日までに報告されている10種程のシナプスオーガナイザーは、それぞれ異なる性質のシナプスを誘導する可能性が示唆されており、それらを用いて同様の薬物評価系を構築することによって、将来的には、特定の種類のシナプスを標的とした薬物の探索が可能となると考えられる。

神経発達障害の創薬標的候補となるシナプス形成調節の鍵分子を抽出・同定することは極めて重要である。従来の生化学的分画法とプロテオーム解析からシナプスに分布するタンパク質の多くは既に同定されているものの、それらの中にシナプス形成調節の鍵分子は殆ど含まれていなかった。私たちは前述の人工的シナプス誘導時にタンパク質架橋試薬で処理し、ビーズを回収することによって、ビーズ表面のシナプスオーガナイザーからシナプス誘導に関わる一連

の細胞内シグナル分子を「芋づる式」に単離・同定する方法論を確立した。このような機能的プロテオーム解析で同定したシグナル分子群には、すでに報告のあるシナプス分子の他に新規のシグナル分子が多数含まれており、これらの新規分子の機能解析を通してシナプス形成調節の鍵分子・創薬標的候補分子を提示していくことが期待される。

略歴：

1997年 3月 東京大学理学部生物化学科 卒業  
1999年 3月 東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻 修士課程 修了  
2003年 3月 東京大学大学院医学系研究科 機能生物学専攻 博士課程 修了  
2003年 4月 COE拠点形成特任研究員  
2003年10月 東京大学大学院医学系研究科分子神経生物学教室 助手  
2007年 4月 東京大学大学院医学系研究科 助教  
2009年 9月 東京大学大学院医学系研究科 講師  
2011年10月 独立行政法人 科学技術振興機構 さきがけ研究員（兼任）  
2013年 4月 富山大学大学院医学薬学研究部（医学） 准教授

所属学会：

日本生化学会、日本薬理学会、日本神経科学会、北米神経科学会