

大学院教育支援機構 企業寄附奨学制度（DDD） 報告書

氏名	山田 莉彩
研究科・専攻	理学研究科 生物科学専攻
修士/博士・学年	博士後期課程 1 年
支援企業名	ニプロ株式会社

・提出期限：2025 年 3 月 28 日（金）17：00

・ページ数に制限はありません。

・写真や図なども組み込んでいただいて結構です。

・各項目について具体的に記述してください。

・大学院教育支援機構のウェブサイトに掲載します。

奨学金を得て行った研究の成果

【研究背景】

我々の脳・神経系では、神経細胞同士の接続部分であるシナプスで盛んに情報伝達が行われることで、複雑な学習・思考を実現している。シナプスでは、送信側から放出された化学物質が、受信側の細胞膜上にある受容体によって認識されることで情報伝達が行われる。受信側であるシナプス後細胞の膜直下には、様々なタンパク質が集合しており(シナプス後肥厚)、これらが膜上の受容体の位置や集合度を制御することによって、情報の伝達効率を調節していると考えられている。

近年の実験研究から、シナプス後肥厚に含まれるタンパク質と受容体の可溶性部分は液液相分離（水と油が分離するように、別種の液体が混ざり合わず互いに排除しあうことで分離する現象）を引き起こすことが明らかになってきた。現在、膜直下のタンパク質による相分離という物理現象が、膜に埋め込まれた受容体を制御するという説が唱えられているが、これは未だ証明されていない。本研究では、タンパク質の分子シミュレーションにより、分子の変化が我々の記憶・学習にもたらす影響を解明することを目指している。

【研究成果】

本年度に DDD の支援を受けたことで、研究に専念することができた。その結果として研究の進展が加速し、以下に示す成果を得るに至った。

I. シナプス後肥厚タンパク質 4 種類での分画構造の再現

興奮性シナプスにおける 2 種類の受容体(AMPA、NMDAR)、それらに共通して結合する足場タンパク質 PSD-95、 Ca^{2+} イオンによって活性化されると NMDAR にのみ特異的に結合する CaMKII と呼ばれる



図 1 受容体ナノドメイン仮説の実証

シグナル酵素の 4 種類のタンパク質を入れた系で分子シミュレーションを行った。その結果、実際にシナプスで観察されるような「受容体ナノドメイン構造」を再現することに成功した。受容体ナノドメイン構造は、

シナプスの細胞膜上において別種の受容体同士が分画し、同種の受容体同士のみでクラスターを形成しているという構造である。このような同種の受容体同士の集合体はしばしば学習が起こった後に特異的に観察される構造であり、本研究では **AMPA と NMDAR という 2 種類の受容体による分画構造が、CaMKII の結合特異的に引き起こされることを実証した**(図 1)。

II. CaMKII の受容体分画への寄与

I から受容体の分画構造が CaMKII によって引き起こされるということが判明したものの、受容体集合の内外構造(どちらの受容体ナドメインが内側に来るのか)を決定する要因は未だ未解明であった。CaMKII は、「ほかの分子と比べて排除体積が大きい」という相分離を阻害する性質と、「結合の強度・価数が多い」という相分離を促進する性質という、相反する 2 つの性質を併せ持つ分子である。これに着目し、CaMKII の引力的・斥力的性質が多相の形状制御に寄与しているのではないかと仮説を立て、CaMKII の大きさや価数を変化させることで受容体分画が分子のどのような性質によって制御されているのかを探索した。その結果、CaMKII 内の結合可能なキナーゼドメインの個数を人為的に固定することによって、膜上の受容体のクラスター内における位置分布を反転させることができることが分かった。実際の LTP 後に形成されるナドメインでは、価数=12 の時のように NMDAR(黄色)が内側に位置しているが、価数を減らすと AMPAR(赤色)が内側に移動する(図 2)。価数が減った状態はシグナルが届く前に近いと考えられ、**2 種類の受容体の伝達効率活性化 CaMKII が形成するクラスターによって制御されている**のではないかと示唆された。この結果は、実際のシグナル伝達のメカニズムとも調和している。

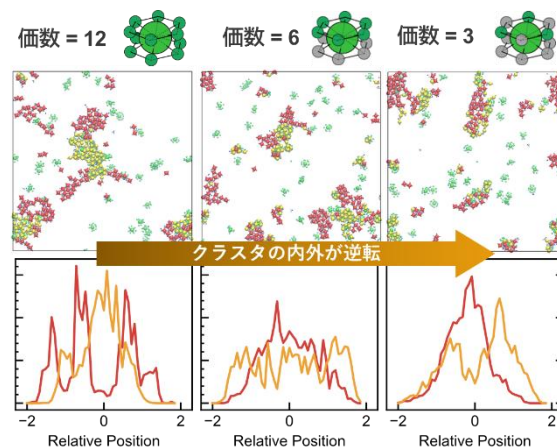


図 2 膜上での相逆転

【発表・論文および受賞】

これまでに得られた成果を論文にまとめ、現在欧文誌に投稿中である。現在は査読プロセス中であるため、査読前のプレプリントを BioRxiv に投稿した。

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.02.19.638939v1>

第 62 回日本生物物理学会年会と共催された IUPAB2024 では、「IUPAB2024 Student and Early Career Researcher Poster Award」を受賞した。加えて、第 46 回神経科学学会年会 (NEURO2024) では「NEURO2024 若手育成道場 優秀発表賞」を受賞した。2025 年 2 月にはアメリカ・ロサンゼルスで行われた BPS2025 で発表を行い、得られた成果を国際社会に発信した。

【現在取り組んでいること】

各種タンパク質データベースを活用し、タンパク質の構造および配列に依存した分子モデルを精緻化するとともに、膜電位や塩濃度といった周辺環境による力場の変化を考慮したモデルの改良に取り組んでいる。さらに、これまでのモデルには含まれていなかった足場タンパク質、細胞骨格、細胞接着因子を組み込んだ計算を実施し、各分子が記憶・学習過程に与える影響をより詳細に評価している。

産学協同の取組における成果

産学協同の取り組みの一環として、大学院教育支援機構のご支援のもと、2025 年 2 月に開催された企業寄附奨学制度（DDD）の賛同企業 7 社との交流会「Kyoto University Career Networking Festa!」において、研究発表の機会を頂いた。

これまで、学会や研究会といった専門知識をある程度共有する場でのみ発表を行ってきたため、産学連携の場でのプレゼンテーションは私にとって初めての経験であった。特に、私の研究が生物・生命科学分野において理論寄りのアプローチを取っていることから、聴衆の皆様にとどの程度関心を持っていただけるか不安を抱いていた。しかし、発表後には支援企業の方々のみならず、参加した学生の皆様からも多くの質問やフィードバックをいただき、本企画において自身の役割を十分に果たせたと感じた。

また、支援企業の担当者の方々からは「研究に対する情熱が伝わってきた。今後の活躍を期待している。」といった励ましの言葉を頂き、大きな励みとなった。この経験を通じて、今後も好奇心を原動力とした基礎的な理論研究を継続していく決意を新たにした。さらに、本発表において頂いた貴重な意見やフィードバックを今後の研究に活かし、より発展的な研究へとつなげていきたい。

今後の展望

今後は、分子モデルや計算によって得られた受容体の集合体構造に対して、さらに大きなスケールの計算（神経細胞を一つのノードとして捉えるニューラルネットワークや、Hodgkin-Huxley 方程式に代表される電気生理学など細胞中心・電気シグナル中心的研究）を組み込むことで、分子の解像度を維持しながら時間・空間スケールの拡大を試みたいと考えている。本研究は、電気シグナルによる脳神経系での情報伝達メカニズムを、受容体の集合度合い、およびその膜下にあるタンパク質分子の液液相分離という、物理的な現象で説明することに挑戦するものである。長期的には、これによって記憶・学習という高次生命機能をも分子の解像度で理解し、より具体的にはシナプスの特定のタンパク質分子の相互作用が神経活動応答に及ぼす変化を定量的に予測することを目指している。

最後になりますが、1 年間多大なるご支援をいただきましたこと、支援企業であるニプロ株式会社の皆様、ならびに大学院教育支援機構の皆様にあらためて感謝申し上げます。