

### 島本啓子研究員が第6回(平成18年度)山崎貞一賞を受賞しました。(平成18年11月17日)



#### 山崎貞一賞とは

財団法人材料科学技術振興財団 (MSI) の初代理事長山崎貞一氏を記念し、「材料」、「半導体及び半導体装置」、「計測評価」、「バイオサイエンス・バイオテクノロジー」の4分野で、論文の発表、特許の取得、方法・技術の開発等を通じて、実用化につながる優れた創造的業績をあげている人を表彰しています。

<http://www.mst.or.jp/prize/index.html>



#### 新しい分子プローブの創製とそれを用いた興奮性神経伝達系の研究

ヒトをはじめとする哺乳動物の中樞神経系では、神経から神経へとシグナルを伝える物質として主にグルタミン酸が関わっています。グルタミン酸を介する神経伝達は、記憶や学習といった脳の高次機能に大きな役割を果たしています。グルタミン酸が脳内でどのように働いているかを知るには、グルタミン酸の受け口である受容体や過剰なグルタミン酸を回収するトランスポーターの働きが重要です。そのため、受容体やトランスポーターに選択的に働く化合物が強く求められてきました。私たちはグルタミン酸の「分子のかたち」(立体配座)を固定したアミノ酸を合成し、グルタミン酸が受容体に結合するときにとる立体配座を明らかにしました。また、グルタミン酸を運ぶトランスポーターに注目し、基質分子の化学構造を基に、輸送を遮断するような置換基を導入することで遮断薬(ブロッカー)型阻害剤に変換することに成功しました。その遮断薬 *threo*- $\beta$ -benzyloxyaspartate(TBOA)は、輸送そのものを遮断することができる世界で初めての化合物です。更に TBOA に化学修飾を加えることによって、生物機能を探るための道具(分子プローブ)を創製しています。例えば、TBOA の活性を 1000 倍近く強力にすることや放射性元素や機能性官能基(光感受性保護基やカラムへのリンカーなど)を導入することにも成功し、より幅広い研究が可能になりつつあります。これらの化合物は現在、神経科学分野において、なくてはならない試薬として、国内外の脳神経研究者に広く活用されています。TBOA やその誘導体を用いることで、これまで単に不要物の除去役としてしか考えられていなかったグルタミン酸トランスポーターが、神経を過剰な興奮による細胞死から守っていることや、積極的に神経伝達を修飾していることが明らかになってきました。また、TBOA を含んだトランスポーター蛋白の結晶解析は、輸送機構を明らかにしたと同時に今後の化合物デザインの基になると期待されています。

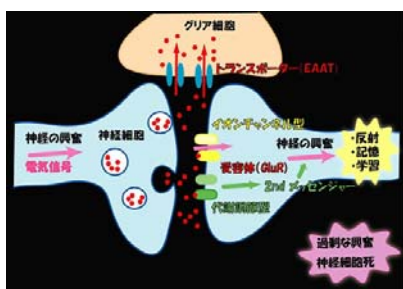
こうした新たな化合物の設計と合成が、神経科学分野の進展に寄与したことが認められ、今回の受賞となりました



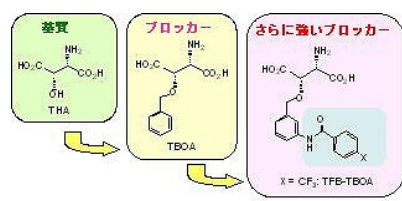
審査委員長の白川英樹博士と



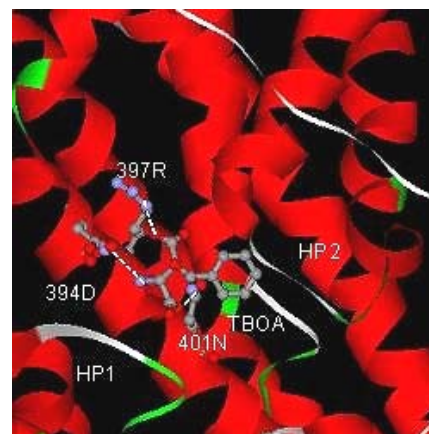
他分野の受賞者と供に



興奮性神経伝達の模式図



トランスポーターブロッカーの設計



TBOAとトランスポーターの結合の様子