

ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-4. ケミカルバイオロジー
小項目	1-4-1. 細胞内イメージング

概要（200字以内）

2000年以降、生命現象を明らかにするためにスイッチ機能を有した蛍光プローブの報文を多く見かける。この研究では可視化するターゲット選び最も重要であり、生物学上の疑問点に基づく必要がある。そして、生物応用のためにプローブのスペックが設定され、必要な化学原理を応用あるいは開発する。現在では、ポストゲノム時代の研究目標に生きた状態の作用解析が挙げられており、本研究はこの目的にまさに合致している。

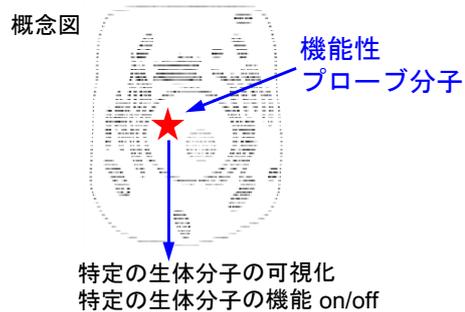


図1. 可視化プローブの概念図

現状と最前線

【現状と最前線】生命科学研究の発展とゲノム解読の進行により細胞内での情報伝達物質やその物質を認識する分子が次々に同定され、試験管内での性質が明らかにされるようになった。今後の研究展開には生きた状態での分子の機能を明らかにする必要がある。この目的のため、生物シグナルを読み取り可能な化学反応に置き換えるプローブ分子のデザイン・合成は有用な

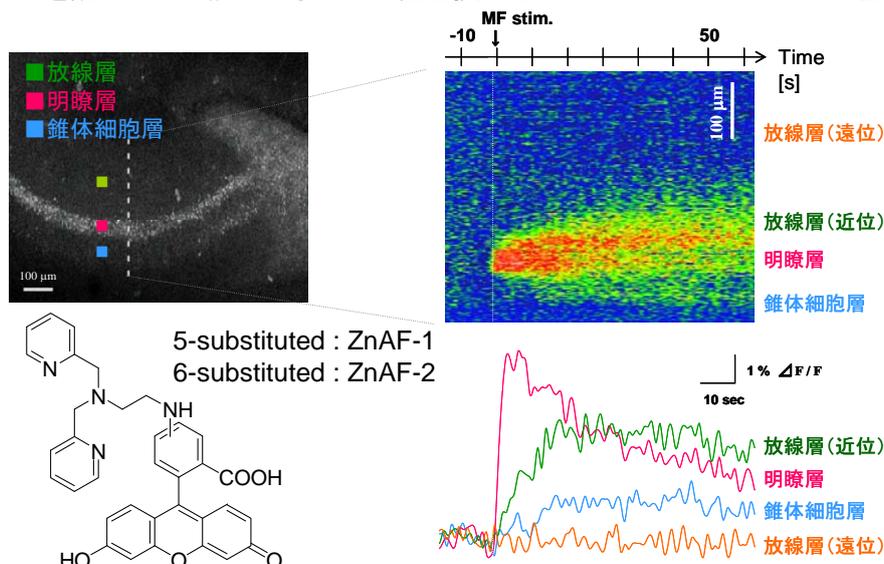


図2. 電気刺激によるラット脳海馬苔状繊維からの Zn^{2+} 放出の可視化

武器となりうる。現在では特定の分子の機能を解明する道具を作る研究はリバースケミカルジェネティクス研究と分類されるが、この研究は鍵となる分子スイッチの精巧さに研究の成否がかかっている。このため、スイッチさえ機能すれば使うことができ、化合物合成に能力と労力を有するフォワードケミカルジェネティクス研究に比べ、合成しなくてはならない化合物数は少ない場合が多い。

【将来予測と方向性】現状では、試験管内（理想条件）でのみ働くプローブと本当に生体資料において新たな情報を引き出すことができるポテンシャルのある化合物も同等の扱いを受けている。今後の課題はいかに本当に生物応用できる分子を作ることが可能かどうかにかかっている。また、これまでに最も有用であった合成蛍光プローブは、未だに 1985 年に発表された Fura-2 (*J. Biol. Chem.*, **260**, 3440 (1985)) であり、Fura-2 を超える分子プローブは開発されていない。この理由は、Fura-2 を用いて可視化できる Ca^{2+} 濃度動態が多くの細胞種に普遍的な現象であり、重要な生理機能を持っている点が挙げられる。生物応用を基準とした分子デザインで解明できる生物現象があることは既に示されてきた。今後は、汎用性高い分子プローブを作ることが重要になるであろう。細胞内における蛋白質相互作用の解明など、普遍的な現象をターゲットにしたプローブのデザインが求められている。

将来予測と方向性

・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

細胞内蛋白質相互作用を可視化する分子プローブのデザイン・合成

天然物化学・細胞生物学・可視化プローブデザインの融合による細胞内の機能分子の同定法

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

in vivo において機能する可視化プローブのデザイン・合成

細胞内分子機能を定量的に評価できる手法開発

キーワード

蛍光プローブ、分子スイッチ、ケミカルバイオロジー、分子デザイン、分子認識

(執筆者：菊地和也)