

2023 年度年次報告書
細胞の動的・高次構造体
2021 年度採択研究代表者

坂本 寛和

東京大学 大学院医学系研究科
助教

神経伝達物質の放出確率を制御する超分子集合体の再構成

研究成果の概要

シナプス前終末にはアクティブゾーンと呼ばれる神経伝達物質が特異的に放出される部位が存在し、そこでは Munc13, RIM, RIM-BP, CAST などのタンパク質から成る超分子集合体が形成されている。本研究では、神経伝達物質の放出効率を制御する動的な高次構造体であるアクティブゾーン超分子集合体の動作原理を解明するために、アクティブゾーン超分子集合体の *in vivo* 再構成技術およびライブセル超解像イメージング技術を構築した。四つの主要な構成因子 Munc13, RIM, RIM-BP, CAST を非神経細胞の細胞膜近傍に配置させることで、アクティブゾーン超分子集合体を人工的に再構成させることに成功した。また、構成因子にケミカルタグを導入し低分子蛍光色素の標識を行うことで、アクティブゾーン超分子集合体のライブセル超解像イメージングを実現した。再構成させたアクティブゾーン超分子集合体は特定の条件化で、自律的に高秩序のナノ構造を形成するが、このような高秩序ナノ構造の形成にはタンパク質によるナノレベルの相分離現象が関与することが明らかとなった。この結果は、アクティブゾーン構成タンパク質の自己組織化による空間パターン形成が神経伝達物質の放出効率を決定するという仮説を強く支持する。さらに、実際の *in vivo* シナプスにおいて、シナプス可塑性に伴うアクティブゾーン超分子集合体の変化を可視化する事に成功した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Miyano, R., Sakamoto, H., Hirose, K., Sakaba, T., RIM-BP2 regulates Ca^{2+} channel abundance and neurotransmitter release at hippocampal mossy fiber terminals, *eLife*, (2024).
- 2) Yoshida, T., Takenaka, K., Sakamoto, H., Kojima, Y., Sakano, T., Shibayama, K., Nakamura, K., Hanawa-Suetsugu, K., Mori, Y., Hirabayashi, Y., Hirose, K., Takamori, S., Compartmentalization of soluble endocytic proteins in synaptic vesicle clusters by phase separation, *iScience*, 26, 106826, (2023).
- 3) Fukaya, R., Hirai, H., Sakamoto, H., Hashimoto-dani, Y., Hirose, K., Sakaba, T., Increased vesicle fusion competence underlies long-term potentiation at hippocampal mossy fiber synapses., *Science Advances*, 9, eadd3616, (2023).