

2024 年度年次報告書

時空間マルチスケール計測に基づく生物の復元あるいは多様化を実現する機構の解明

2024 年度採択研究代表者

高野 哲也

九州大学 高等研究院

独立准教授

時空間プロテオーム技術開発で解明する生命力強化の分子メカニズム

研究成果の概要

恐怖記憶は、将来的なリスク回避に寄与する生存本能として重要な役割を果たしており、その制御には前頭前野 (PFC) と扁桃体 (BLA) を結ぶ PFC-BLA 神経回路が深く関与している。本研究では、この神経回路の分子基盤を空間的・時間的文脈において明らかにするため、新たな時空間プロテオーム技術の開発を目的とした。本年度はまず、神経回路特異的なタンパク質の可視化を可能とする近位依存性ビオチン標識法 (BioID 法) を確立した。具体的には、シナプス局在性シグナルを付加した TurboID を用いて、PFC-BLA 神経回路に AAV ベクターで導入し、ビオチン投与後に神経回路選択的なタンパク質標識が誘導されることを確認した。さらに、標識タンパク質を回収し、質量分析による網羅的解析を行った結果、PFC-BLA 回路に特異的な分子群の同定に成功した。これらの結果より、本技術が神経回路単位での分子マッピングを可能とする有効な手段であることが示され、従来の手法では困難であった回路特異性に基づく分子同定が可能となった。これらの研究成果は、今後の神経機能解析や精神神経疾患の分子病態解明に大きく貢献するものと考えられる。加えて本年度は、神経活動に応答して分子標識を行う神経活動作動性 BioID 法の開発にも取り組んだ。Split-TurboID 技術を応用し、脱分極刺激によって酵素活性が誘導されるシステムを構築した。培養神経細胞を用いた実験では、KCl 刺激依存的なビオチン標識の増加が観察され、神経活動に連動した分子ラベリングの原理的实现に成功した。一方で、刺激非依存的なバックグラウンド標識も認められたため、今後は酵素設計や発現制御の最適化を通じて特異性向上を図る必要がある。以上の成果により、恐怖記憶に関与する神経回路の構造的・機能的な分子基盤を、空間および時間の両側面から解析可能とする技術的基盤が確立されつつある。今後は、同定された候補分子の機能的検証を進めることで、精神神経疾患の病態理解および治療標的の同定に繋がる展開が期待される。