

多細胞システムにおける細胞間相互作用とダイナミクス
2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

高野 哲也

慶應義塾大学 医学部／科学技術振興機構
特任助教／さきがけ研究者

時空間的コネクトプロテオミクス技術の創出

§ 1. 研究成果の概要

ヒトの脳は約 1,000 億個の神経細胞とそれ以上のグリア細胞から構成されている。個々の神経細胞はシナプスを形成することで脳高次機能を担う多様な神経回路網を構築する。例えば、大脳皮質一次視覚野の神経細胞は、同領域内及び同側の二次視覚野に軸索を投射することで局所神経回路を形成し、また同時に対側の一次視覚野へと軸索を投射することで長距離神経回路を形成する。興味深いことに、これらの神経回路は機能的にも異なることが知られている。しかしながら、多様なシナプスのそれぞれの動作特性や特定の細胞種での細胞間相互作用がどのような分子メカニズムによって制御されているのか、その理解は未だ限定的である。この理由は、個々の細胞間相互作用を担う分子成分が不明であるからである。本年度は、神経軸索投射ごとに分子成分を探索する為の新たなプロテオミクス技術の開発に取り組んだ。

まず、神経軸索投射ごとに分子成分を解読するための新たな近依存性ビオチン標識(CIM-TurboID)法を開発した。まず、研究者は作成した CIM-TurboID が生体内において個々の神経軸索投射ごとに構成分子をビオチン標識するのか免疫組織染色法を用いて検討した。大脳皮質一次視覚野の神経細胞に CIM-TurboID を遺伝子導入し、ビオチンを投与したところ、大脳皮質視覚野からの局所神経回路及び長距離神経回路の軸索末端部においてビオチン標識分子が検出された。そこで、これらの軸索投射ごとの分子成分を質量分析により詳細に解析したところ、4 つの領域への共通分子として 5 分子、さらに同一次視覚野軸索投射特異的な構成分子として 261 分子、二次視覚野側部への特異的軸索投射構成分子として 358 分子、二次視覚野内部への特異的軸索投射構成分子として 82 分子、対側への特異的軸索投射構成分子として 33 分子が同定された。さらに、これらの候補分子群の機能解析(GO 解析)を行ったところ、軸索(プレシナプス)関連分子やシナプス小胞分子が濃縮して存在していることが分かった。これらの結果から、新たに開発した CIM-TurboID が生体内において個々の神経軸索投射を担う分子成分の網羅的探索に有用であることが実証された。