

「BioID 法が紐解くシナプス分子多様性と 情動・社会行動を支える回路特異的分子基盤の解明」

高野 哲也

九州大学高等研究院・生体防御医学研究所 脳機能分子システム分野

ヒト脳には約 860 億個のニューロンが存在し、それらが複雑な神経回路網を形成し、認知・情動・行動など多様な高次機能を統御している。シナプスの機能的多様性はタンパク質構成によって規定され、その構成はニューロン種や神経回路特異性、さらには同一神経回路内のシナプスの種類によっても異なる。しかし、神経回路単位でシナプスタンパク質を高空間分解能で解析することは難しく、従来のバルク分画法では非シナプスタンパク質の混入や神経回路特異性の欠如が解析を妨げていた。この課題を解決するため、私達は新たな *in vivo* 近接標識技術 ProX-ID (Projection-eXclusive BioID) を開発した。本手法は、内側前頭前野(mPFC)ニューロンにおいて、特定の投射先に対応するシナプス前終末のタンパク質を選択的に標識可能とするものである。私達は、ProX-ID を複数の皮質出力回路に適用し、各神経回路におけるシナプスプロテオームを高解像度でマッピングした。その結果、全ての神経回路において基本的なシナプス機能に関与する分子は共通して存在する一方で、シナプス小胞制御分子、細胞接着分子、低分子量 GTPase 関連分子においては、神経回路ごとに異なる構成分子が使用されていることが明らかとなった。これは、各神経回路が担う機能に応じて、シナプス分子の構成が分化していることを示している。さらに、私達は ProX-ID により、特定の神経回路に選択的に局在する新規膜タンパク質を同定した。CRISPR/Cas9 法を用いて新規シナプス分子を遺伝子欠損した結果、シナプス形成および神経伝達に顕著な障害が生じることが明らかとなった。加えて、当該遺伝子欠損マウスでは、運動機能、探索行動には影響が認められなかった一方で、情動行動および社会的行動に特異的な障害が観察された。本研究により、神経回路の機能に応じて固有のシナプス構成分子群が選択的に用いられており、それらが社会行動を制御する特定の分子機構を制御していることが示された。