

## Ligand directed chemistry in live mouse brain (1): AMPA 型グルタミン酸受容体のラベル化とイメージング

(京大院工<sup>1</sup>・JST ERATO<sup>2</sup>・名大院工<sup>3</sup>) ○白岩 和樹<sup>1</sup>・坂本 清志<sup>1</sup>・野中 洋<sup>1,2</sup>・清中 茂樹<sup>2,3</sup>・浜地 格<sup>1,2</sup>

Ligand directed chemistry in live mouse brain (1): Labeling and imaging of AMPA-type glutamate receptor (<sup>1</sup>Graduate school of Engineering, Kyoto University, <sup>2</sup>JST ERATO, <sup>3</sup>Graduate school of Engineering, Nagoya University) ○Kazuki Shiraiwa<sup>1</sup>, Seiji Sakamoto<sup>1</sup>, Hiroshi Nonaka<sup>1,2</sup>, Shigeki Kiyonaka<sup>2,3</sup>, Itaru Hamachi<sup>1,2</sup>

The complex neural network is founded on the release and reception of neurotransmitters at synapses, and are responsible for higher functions of the brain such as memory, learning, and movement. The homeostasis of these complex neural systems is maintained only in a living brain, and even now it is difficult to reproduce artificially. Therefore, there is a need for a method to analyze neurotransmitter receptor functions while maintaining the original environment of the brain.

We have successfully developed ligand-directed acyl imidazole (LDAI) chemistry, a selective chemical modification of endogenous proteins in cultured cells.<sup>1,2</sup> In this study, we attempted to label AMPA-type glutamate receptors (AMPA-Rs) in living mouse brain by using LDAI chemistry. Western blot and fluorescence imaging analysis revealed that endogenous AMPARs were selectively labeled and visualized in the live mouse brain. In combination with tissue clearing technology, we have succeeded in visualizing three-dimensional localization of endogenous AMPARs in the live brain. In this talk, we will report the details.

**Keywords :** Chemical label; Glutamate receptor; In live brain; Endogenous protein; Ligand directed chemistry

複雑な神経ネットワークは、シナプスにおける神経伝達物質の放出と受容を起点として形成され、記憶・学習・運動などの脳の高次機能を担う。このような複雑な脳神経系は、3次元階層を持った生体脳でこそ恒常性が維持されており、人工的な再現は現在でも難しい。そのため、脳そのまゝの環境を維持した状態で、神経伝達物質受容体機能を解析できる手法が求められている。

当研究室では、これまでに培養細胞における内在性タンパク質の選択的化学修飾法であるリガンド指向性アシルイミダゾール(LDAI)化学の開発に成功している<sup>1,2</sup>。今回我々は、LDAI化学を用いて、生きたマウス脳内の内在性 AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA-R) のラベル化を試みた。ウェスタンブロットや蛍光イメージング等の解析の結果、生きたマウスの脳内で内在性 AMPAR の選択的ラベル化および可視化が可能であった。さらに組織透明化技術と組み合わせることで、全脳レベルで AMPAR の3次元分布を可視化することにも成功した。本講演では、その詳細に関して報告する。

1) S. Fujishima *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3961 (2012)

2) S. Wakayama *et al.*, *Nat. Commun.*, **8**, 14850 (2017)