

Ligand directed chemistry in live mouse brain (3): 生後発達期の脳内 AMPA 受容体の動態解析

(京大院工¹・JSTERATO²・名大院工³) ○野中 洋^{1,2}・白岩 和樹¹・坂本 清志¹・清
中 茂樹^{2,3}・浜地 格^{1,2}

Ligand directed chemistry in live mouse brain (3): Pulse-chase analysis of AMPA receptors in the brain during postnatal development (¹Graduate School of Engineering, Kyoto University, ²JST, ERATO, ³Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Hiroshi Nonaka,^{1,2} Kazuki Shiraiwa,¹ Seiji Sakamoto,¹ Shigeki Kiyonaka,^{2,3} Itaru Hamachi^{1,2}

In the postnatal development, the nervous system undergoes dramatic changes in brain size and component/localization of cells, during which synapses are scrapped and built to form mature neural circuits. This is one of the essential processes for creating functional and lean neural circuits.

Taking advantage of the features of ligand-directed acyl imidazole (LDAI) chemistry, *e.g.* labeling in live mice and labeling time of a few hours, we attempted to conduct pulse-chase analysis of AMPA-type glutamate receptors (AMPA receptors) in the postnatal mouse brain. Fluorescence imaging and western blot analysis revealed that AMPA receptors can be selectively labeled in the postnatal mouse brain. Furthermore, we performed pulse-chase analysis using LDAI chemistry to analyze the dynamics of AMPA receptors during postnatal cerebellar development. We found for the first time that labeled AMPA receptors, which were present in early synapses at the time of labeling, migrate to new synapses. In this talk, we will report on the details.

Keywords : *Ligand directed chemistry; Chemical labeling; Neurotransmitter receptor; Pulse-chase analysis*

生後発達期の脳神経系では、脳の大きさや細胞の構成要素/局在が劇的に変化し、シナプスのスクラップ&ビルドがなされ、成熟した神経回路が形成される。¹ この現象は、機能的で無駄のない神経回路を作るための必須なプロセスの一つである。この動的な変化の中で、シナプスに存在する神経伝達物質受容体がどのような挙動をとるのか未だ不明な点が多い。

前講演までで新たに明らかになったリガンド指向性アシルイミダゾール (LDAI) 化学の特徴 (生きたマウス中でのラベル化が可能、ラベル化時間は数時間程度) を活用して、生後発達期マウス脳内の AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA) の動態解析を試みた。蛍光イメージングやウエスタンブロット等の解析の結果、生後発達期マウス脳内で AMPAR を選択的にケミカルラベルできていることが明らかになった。さらに、生後発達期小脳の発達に伴う AMPAR の動態解析を志向して、LDAI 化学を用いたパルスチェイス解析を実施した。その結果、ラベル化した時点で初期のシナプスに存在したラベル化 AMPAR が、成長に伴い新生された別のシナプスに移行することを世界で初めて明らかにした。本講演では、その詳細に関して報告する。

1) M. Kano *et al.*, *F1000Res.*, **8**, 1191 (2019).