

生命と化学

2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

横山 達士

京都大学 大学院生命科学研究科
研究員

タンパク工学を基点としたオーファン GPCR の機能解明

§ 1. 研究成果の概要

脳内に発現するオーファン G タンパク質共役受容体 (GPCR) は、創薬標的としてその機能解明が期待されます。しかし、オーファン GPCR の活性が、脳内情報処理にどのような影響を与えるのか、その動的な側面はほとんど解明されていません。本研究では、遺伝子にコードされたセンサーを新規に開発し、先端的イメージング技術と組み合わせることで、オーファン GPCR の機能解明を目指します。

本年度では、生きたマウスの脳内で GPCR 活性をリアルタイムで検出する系の確立を進めました。マウスの脳内に新たに開発したセンサーを発現させるため、このセンサーをコードする AAV ベクターを作製し、AAV 濃度や脳領域など様々な条件を用いてマウスの脳内に投与しました。4 週後に、頭蓋骨を切除し、ガラス窓とヘッドプレートを取り付けました。二光子励起顕微鏡の下にマウスを固定し、二光子イメージングを行い、単一細胞レベルでセンサーの発現を確認することに成功しました。また、AAV ベクターを用いて同一細胞で発現させたカルシウムセンサーの蛍光変化 (カルシウム応答) も測定することができたため、GPCR 活性と神経活動との同時イメージングの可能性も示唆されました。また、感覚刺激や運動課題を与えることで、脳内の GPCR や神経活動を活性化しながら *in vivo* イメージングを行っています。