神経変性疾患診断に向けたアミノ酸のリン酸化修飾 1 分子識別

(桃山学院高等学校¹, 大阪大学²) ○西畑すみれ¹, 大城 敬人², 小本 祐貴², 谷口 正輝²

Phosphorylation Detection at the Single-Molecule Level: Toward Neurodegenerative Disease Diagnosis (¹ St. Andrew's High School, ² Osaka University, ISIR) ○Sumire Nishihata¹, Takahito Ohshiro², Yuki Komoto², Masateru Taniguchi²

This study developed a novel method for identifying phosphorylated serine (pSer) and unmodified serine (Ser) residues, critical markers in neurodegenerative diseases, at the single-molecule level. Experiments focused on detecting phosphorylated amino acids in tau proteins, a key feature in Alzheimer's and other neurodegenerative disorders, using a nano-gap device. The single-molecule signals obtained were analyzed with machine learning, achieving high discrimination accuracy with an F1 score exceeding 0.8 between pSer and Ser. This advancement holds potential for improving the early diagnosis of neurodegenerative diseases and facilitating the development of targeted therapeutic strategies.

Keywords : Single-Molecule Detection; Amino acid; Epigenetic modification; Nano-device

神経変性疾患、特にアルツハイマー病やパーキンソン病における病態進行には、タンパク質の異常な翻訳後修飾、特にリン酸化が重要な役割を果たすことが知られている。本研究では、神経変性疾患の診断技術として、アミノ酸のリン酸化修飾を 1 分子レベルで識別する方法を提案する。これまでに、ナノギャップ電極デバイスを用いた高速電気計測技術により、核酸塩基やアミノ酸などの生体分子の 1 分子識別に成功している 1)-5)。本技術は、個別の分子を検出できるため、低頻度で発生する修飾や異常を高感度で捉えることが可能であり、従来の解析では見逃されるような微小な修飾イベントも検出可能となる。

本研究では、特に神経変性疾患において重要とされるタウタンパク質のリン酸化修飾に注目し、リン酸化セリン (pSer) と未修飾セリン (Ser) を 1 分子識別する方法を確立することを試みた。具体的には、ナノギャップ電極を用いて pSer と Ser の高速電気計測を行った。測定溶液として、pSer および対照分子である Ser の水溶液を濃度 1 μM に調整し、これを用いて高速電流計測を実施した。その結果、1 分子ごとの電流シグナルを取得することに成功した。

得られたシグナルデータから特徴量を抽出し、機械学習を用いた 1 分子の識別を試みた。pSer と Ser のシグナルデータの 80% を学習データとして用いて学習器を作成し、残りのデータをテストデータとして F1 スコアで評価した。その結果、F1 スコア 0.8 以上の高精度な識別器を作成することに成功した。この技術により、神経変性疾患に関連する異常リン酸化の早期発見が可能となり、疾患診断や治療方針の決定に寄与する可能性が示された。

引用: 1) Sci. Rep. 2021, 11, 19304, 2) Sci.Rep., 2019, 9, 3886, 3) Nat. Nanotech. 2014, 9,835-840 5) J. Phys. Chem. C, 2019, 123, 15867-15873