

平成23年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大学

3. 研究種目名 新学術領域研究 4. 研究期間 平成23年度～平成24年度

5. 課題番号

2	3	1	1	1	5	1	8
---	---	---	---	---	---	---	---

6. 研究課題名 細胞内シューティンのゆらぎと細胞外シグナル勾配のクロストークによる神経極性形成

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
20223216	イガキ 直之	バイオサイエンス研究科	准教授
	稲垣 直之		

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

神経細胞は1本の軸索と複数の樹状突起を形成して極性を獲得する。「対称性の破れ」は神経極性形成の最初のステップである。我々はこれまでに、定量的なライブイメージングと数理モデルを組み合わせ、培養神経細胞がShootin1により自発的対称性の破れを引き起こす分子機構を明らかにした。神経細胞は、非対称な細胞外シグナルが存在しない培養条件下ではランダムな方向に軸索を形成するが、脳組織内においては特定方向に整然と軸索を伸ばす。本研究は、Shootin1が引き起こす神経細胞の自発的対称性の破れに方向性をという拘束を与える細胞外シグナルを同定し、内在性の対称性の破れの機構と非対称な細胞外シグナルとのクロストークを明らかにする。さらに、細胞内Shootin1のゆらぎが、神経細胞の対称性の破れと極性形成に積極的に活用される可能性を検証する。

本年度は、Shootin1のリン酸化による軸索形成促進の分子メカニズムを解析した。これまで、Shootin1は「クラッチ分子」として成長円錐で重合・脱重合を繰り返すアクチン線維と細胞接着分子L1とを連結することにより突起伸長のための牽引力を生み出すことが解っている。また、最近、培養海馬神経細胞が軸索誘導因子Netrin-1の濃度勾配に応じて方向性を持った対称性の破れを引き起こすことが報告されている。本研究では、Netrin-1刺激がリン酸化酵素PAK1を活性化しShootin1をリン酸化することが解った。また、PAK1によるShootin1のリン酸化は、Shootin1とアクチン線維との相互作用を強めることでアクチン線維とL1との連結を強めて、突起伸長のための牽引力を増強させた。以上の結果より、神経細胞の自発的対称性の破れに方向性を与える細胞外シグナルNetrin-1がPAK1によるShootin1のリン酸化を介してクラッチ効率を高め、軸索形成促進を引き起こすことが示唆された。

10. キーワード

- (1) 脳・神経 (2) 発生・分化 (3) 神経科学 (4) システムバイオロジー
 (5) 生体生命情報学 (6) 対称性の破れ (7) Shootin1 (8) Netrin-1

11. 現在までの達成度

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。
 <区分>①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分) ②おおむね順調に進展している。
(理由) これまでに、細胞内シグナルが成長円錐でクラッチ効率を変化させることにより軸索の伸長を制御するという可能性が示唆されていたが、その分子実態は不明だった。本研究で軸索の伸長のためのクラッチ調節の分子実態が初めて明らかとなったため、研究は順調に進展していると考えられる。

12. 今後の研究の推進方策

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

今後は、自発的および Netrin-1 シグナルから拘束を受けた対称性の破れへの Shootin1 のゆらぎの積極的活用の解析を重点的に行う。応募者らの自発的対称性の破れを起こすモデルニューロン (Toriyama et al, <i>Mol Syst Biol</i> 2010) に、Netrin-1 シグナルとのクロストークを導入した新たなモデルニューロンを構築する。まず、Shootin1 輸送のゆらぎの Stochasticity を様々に変化させて、自発的対称性の破れにどのような影響が見られるかを解析する。次に、モデルに Netrin-1 の濃度勾配を付加して、Shootin1 輸送のゆらぎの Stochasticity を様々に変動させて対称性の破れの発生頻度とその方向にどのように影響を及ぼすかを解析する。特に、ゆらぎの Stochasticity がどのような条件で、モデルが小さな濃度勾配のもとで正しい方向に軸索を伸ばすことに成功するかという点に注目して解析する。
--

13. 研究発表 (平成23年度の研究成果)

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

[[雑誌論文] 計 (4) 件 うち査読付論文 計 (3) 件

著者名		論文標題					
Inagaki, N., Toriyama, M. and Sakumura, Y.		Systems biology of symmetry-breaking during neuronal polarity formation					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁	
Dev. Neurobiol.	有	71	2	0	1	1	584-593
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
10.1002/dneu.20837							

著者名		論文標題					
Hirano Y., Hatano T., Takahashi A., Toriyama M., Inagaki N., Hakoshima T.		Structural basis of cargo recognition by the myosin-X MyTH4-FERM domain					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁	
EMBO J.	有	30	2	0	1	1	2734-2747
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
10.1038/emboj.2011.177.							

著者名		論文標題					
鳥山道則, 作村諭一, 稲垣直之		神経細胞が突起の長さを検知する仕組みと神経細胞の対称性の破れ					
雑誌名	査読の有無	巻	発行年			最初と最後の頁	
遺伝	無	65	2	0	1	1	80-88
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
-							

著者名	論文標題						
吉田互、鳥山道則、稲垣直之	プロテオミクスを基礎にした神経細胞が非対称性を獲得する機構の解析						
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁		
生物物理化学	有	56	2	0	1	2	印刷中
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)							
-							

【学会発表】計 (12) 件 うち招待講演 計 (5) 件

発表者名	発表標題		
稲垣直之	A quantitative description of neurite length-sensing and neurite outgrowth involved in neuronal symmetry breaking		
学会等名	発表年月日	発表場所	
20th Annual Computational Neuroscience Meeting (招待講演)	2011年7月27日	Stockholm, Sweden	

発表者名	発表標題		
稲垣直之	A quantitative description of neurite length-sensing and neurite outgrowth involved in neuronal symmetry breaking		
学会等名	発表年月日	発表場所	
EMBO Conference on Systems Dynamics of Intracellular Communication, (招待講演)	2011年5月15日	Engelberg, Swiss	

発表者名	発表標題		
Sakumura Y & Inagaki N	Neural polarization by an economizing system in neurite elongation.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
EMBO Conference Series on Systems Dynamics of Intracellular Communication (SPATIAL 2011),	2011年5月15日	Engelberg, Swiss	

発表者名	発表標題		
Toriyama M & Inagaki N	Netrin-1 Regulates Pak1-mediated Phosphorylation of Shootin1: Modulation of Clutch Activity of Shootin1 for Axon Outgrowth.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
2011 ASCB Annual Meeting Information	2011年12月5日	Denver, USA	

発表者名	発表標題		
Hirota S. Shibata, Michinori Toriyama, Kazuhiro Horino, Naoyuki Inagaki	Functional analysis of shootin2 in the formation and extension of the leading process in cultured inhibitory neurons derived from the ganglionic eminence		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Neuroscience 2011	2011年11月16日	Washington DC, USA	

発表者名	発表標題		
Michinori Toriyama, Yuichi Sakumura, Tadayuki Shimada, Shin Ishii, Naoyuki Inagaki	A diffusion-base neurite length-sensing mechanism involved in neuronal polarization		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第63回日本細胞生物学会	2011年6月28日	北海道札幌市	

発表者名	発表標題		
稲垣直之	プロテオミクスと1分子計測から見てきた神経細胞が軸索を伸ばす仕組み		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第10回バイオテクノロジー国際会議・バイオアカデミックフォーラム	2011年7月1日	東京都江東区	

発表者名	発表標題		
稲垣直之	Mechanism of Neuronal Polarization Mediated by Shootin and Its Roles in the Brain		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第34回 日本神経科学大会 (招待講演)	2011年9月16日	神奈川県横浜市	

発表者名	発表標題		
稲垣直之	Shootin1による軸索形成とリン酸化によるその制御		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第84回 日本生化学会大会 (招待講演)	2011年9月21日	京都府京都市	

発表者名	発表標題		
稲垣直之	A Positive Feedback between Neurite Length-sensing and Neurite Outgrowth Involved in Neuronal Symmetry Breaking		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第54回 日本神経化学大会 (招待講演)	2011年9月29日	石川県加賀市	

発表者名	発表標題		
Michinori Toriyama, Naoyuki Inagaki	Netrin-1 Regulates Pak1-mediated Phosphorylation of Shootin1: Modulation of Clutch Activity of Shootin1 for Axon Outgrowth.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Exciting Biology Series "Cellular development: biology at the interface"	2011年9月30日	兵庫県神戸市	

発表者名	発表標題		
柴田浩孝, 勝田和大, 鳥山道則, 金村星日, 堀之内和広, 稲垣直之	基底核原基由来抑制性神経細胞における先導突起の形成と伸長に着目した新規分子shootin2 の機能解析		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第34回日本神経科学大会	2011年9月16日	神奈川県横浜市	

〔図書〕 計(1)件

著者名	出版社			
Sakumura Y, Inagaki N	IGI Global			
書名	発行年	総ページ数		
Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications	2012	in press		

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

【取得】 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

http://nippon.naist.jp/inagaki_g/