

様 式 F - 7 - 1

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）実施状況報告書（研究実施状況報告書）（平成24年度）

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 基盤研究(C) 4. 補助事業期間 平成24年度～平成26年度

5. 課題番号

2	4	5	0	0	4	3	9
---	---	---	---	---	---	---	---

6. 研究課題 神経活動依存的なニューロプシン - Neuregulin - 1シグナリングの解明

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
8 0 4 3 7 5 1 6	タムラ ヒデキ 田村 英紀	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者

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

プロテアーゼによる神経栄養因子や接着分子、受容体などのシグナリング因子のプロセッシングは、これら因子の機能制御に重要である。特に、細胞外プロテアーゼによる神経活動依存的な蛋白質切断機構が、哺乳類の神経可塑性調節や、さらにヒトの精神活動などに関与することが示され、これらの分子機構の解明が求められている。本代表者は以前に、細胞外セリンプロテアーゼ・ニューロプシンが統合失調症脆弱因子Neuregulin-1 (NRG-1) を特異的に切断することを見出した。本研究では、このプロテオリシスの後続の分子メカニズムを明らかにし、この機構がどのような生理的機能に関与しているのかを探索する。本年度はまず、ニューロプシンによる切断によって生じたNRG-1 切断フラグメント (processed NRG-1: pNRG-1) の標的分子を明らかとするために、ビオチン標識したpNRG-1 ペプチドを麻酔下マウス海馬に投与し、その局在を調べた。その結果、ビオチン陽性反応は、抑制性のバルブアルブミン陽性細胞に発現しているErbB4 受容体の陽性反応と共局在した。また興味深いことに、ビオチン陽性を示したバルブアルブミン陽性細胞で、細胞内蛋白質のチロシン残基のリン酸化が確認された。このことは、pNRG-1 ペプチドが、ErbB4 受容体を介して、抑制性細胞の細胞内シグナル伝達の活性化を誘導することを示している。これらのことから、ニューロプシンが抑制性伝達に関与していることが考えられたので、ニューロプシン遺伝子欠損マウスの抑制性シナプス伝達を測定したところ、これが有意に減弱していた。さらに、pNRG-1 ペプチドはこの障害を回復した。これらのことは、ニューロプシンによるNRG-1 の限定解裂機構は、抑制性活動の制御に極めて重要な役割を果たすことを示唆している。

10. キーワード

- | | | | |
|---------------|-----------|-----------|--------|
| (1) プロテオリシス | (2) シナプス | (3) 神経可塑性 | (4) 海馬 |
| (5) セリンプロテアーゼ | (6) 抑制性伝達 | (7) | (8) |

11. 現在までの達成度

(区分)(2) おおむね順調に進展している。

(理由)

本年度の研究計画に記載したことは全て実行し、NRG-1 切断フラグメントの局在および生理的効果を示すことができたので。

12. 今後の研究の推進方策 等

(今後の推進方策)

興奮性の神経活動依存的なニューロシンシ/NRG-1 プロテオリシスシグナリングが生体内においても生じているかどうかを、カイン酸を用いたてんかんモデルマウスによって調べる。神経活動依存的なNRG-1 の限定切断やErbB4 受容体のリン酸化および抑制性細胞の活動などをニューロシン遺伝子欠損マウスを用いて解析する。

(次年度の研究費の使用計画)

NRG-1 切断フラグメントの解析時の条件検討が、的確だったために、当初予定していた研究費を大幅に削減できた。来年度は、生体内でのニューロシンシグナリングを、海馬スライスを用いた免疫組織化学法によって検討する予定である。そこで、本年度で生じた未使用研究費と、来年度以降に請求する研究費とを合わせ、脳スライスを作成するリアスライサーを購入する予定である。

13.研究発表(平成24年度の研究成果)

〔雑誌論文〕計(3)件 うち査読付論文 計(3)件

著者名		論文標題【掲載確定】			
Nagura H, Ishikawa Y, Kobayashi K, Takao K, Tanaka T, Nishikawa K, Tamura H, Shiosaka S, Suzuki H, Miyakawa T, Fujiyoshi Y and Doi T.		Impaired synaptic clustering of postsynaptic density proteins and altered signal transmission in hippocampal neurons, and disrupted learning behavior in PDZ1 and PDZ2 ligand binding-deficient PSD-95 knockin mice.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Molecular Brain	有	5	2 0 1 2	1-19	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1186/1756-6606-5-43					

著者名		論文標題【掲載確定】			
Tamura H, Kawata M, Hamaguchi S, Ishikawa Y and Shiosaka S.		Processing of neuregulin-1 by neuropsin regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of the mouse hippocampus.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
The Journal of Neuroscience	有	32	2 0 1 2	12657-12672	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1523/JNEUROSCI.2542-12.2012					

著者名		論文標題【掲載確定】			
Kobayashi T, Motoyama M, Masuda H, Ohta Y, Haruta M, Noda T, Sasagawa K, Tokuda T, Tamura H, Ishikawa Y, Shiosaka S and Ohta J.		Novel implantable imaging system for enabling simultaneous multiplanar and multipoint analysis for fluorescence potentiometry in the visual cortex.			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Biosensor and Bioelectronics	有	38	2 0 1 2	321-330	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1016/j.bios.2012.06.035.					

〔学会発表〕計(1)件 うち招待講演 計(0)件

発表者名	発表標題【発表確定】		
河田美穂、田村英紀、塩坂貞夫	Processing of neuregulin-1 regulates GABAergic neuron to control neural plasticity of mouse hippocampus.		
学会等名	発表年月日	発表場所	
第55回日本神経化学会大会	2012年10月01日	兵庫県神戸市	

〔図書〕計(0)件

著者名	出版社			
書名			発行年	総ページ数

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

A large, empty rectangular box with a black border, intended for writing preparation notes. It occupies the upper half of the page.