

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25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. 研究課題名 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シグナル分子の限定切断機構は、哺乳類の神経可塑性やヒトの精神活動に関与する。これまで我々は、細胞外セリンプロテアーゼ・ニューロプシンによる神経栄養因子Neuregulin-1 (NRG-1) の限定解裂機構が、抑制性活動の制御に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした。本年度は、興奮性の神経活動依存的なニューロプシンシグナルの活性化が生体内においても生じているかどうかを検討するために、カイニン酸を用いたてんかんモデルマウスを解析した。てんかん重積状態となるカイニン酸投与4-6時間後で、ニューロプシンの活性化やNRG-1 mRNA の発現上昇およびNRG-1 の受容体であるErbB4 のリン酸化の亢進が認められた。興味深いことに、ニューロプシン活性化のタイムコースと同期してErbB4 陽性で目つバルブアルブミン陽性抑制性神経細胞の活動も上昇していた。このことは、ニューロプシンシグナルによる抑制性伝達の制御が神経可塑性に重要であることを示唆している。実際、ニューロプシン遺伝子欠損動物において、バルブアルブミンの発現異常および抑制性シナプスに局在するGABA 受容体の異所的な局在が観察された。

また、神経活動依存的なニューロプシンによるNRG-1 切断機構を調べるためには、その切断断片を生体内で検出することが必須であるが、これまでこれは困難であった。我々は、この問題を克服するために、ニューロプシンによる切断部位のみを認識する抗体を作成した。この抗体は、未切断のNRG-1 は認識せず、切断されたNRG-1 のみを認識した。これにより、ニューロプシン特異的なNRG-1 のプロセッシングを生体内で検出することができ、ニューロプシンの作用点を時空間的にプロファイリングすることが可能となる。

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) パルプアルブミン | (8) 統合失調症 |

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神経活動依存的なニューロプシンの挙動およびそのシグナルの下流にパルプアルブミン陽性抑制性神経細胞が関与していること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)

ニューロプシン/NRG-1 限定解裂によるパルプアルブミン陽性抑制性神経細胞の制御機構の生理的役割を明らかとするために、神経回路のオシレーション形成をニューロプシン遺伝子欠損マウスを用いて解析する。

(次年度使用額が生じた理由と使用計画)

(理由)

(使用計画)

13.研究発表(平成25年度の研究成果)

(雑誌論文) 計(1)件 うち査読付論文 計(1)件

著者名		論文標題			
Tamura H, Ishikawa Y and Shiosaka S.		Does extracellular proteolysis control mammalian cognition?			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年		最初と最後の頁
Reviews in the Neurosciences	有	24	2	013	365-374
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.1515/revneuro-2013-0007					

(学会発表) 計(2)件 うち招待講演 計(0)件

発表者名		発表標題	
鈴木春満、田村英紀、塩坂貞夫		ニューロブシン・ニューレグリン1による海馬バルブアルブミン抑制性ニューロンの制御 - 解剖学的検討	
学会等名	発表年月日	発表場所	
日本解剖学会第89回近畿支部学術集会	2013年11月30日	奈良先端科学技術大学院大学 (奈良県生駒市)	

発表者名		発表標題	
谷川美佑希、俵・平田佳江、田村英紀、塩坂貞夫		プロテアーゼ基質の新規探索法	
学会等名	発表年月日	発表場所	
第87回日本薬理学会年会	2014年03月19日～2014年03月21日	東北大学百周年記念会館川内萩ホール、仙台国際センター (宮城県仙台市)	

