

様式 C-7-1

平成29年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学	機関番号	14603
研究代表者	部局	バイオサイエンス研究科		
	職	教授		
	氏名	稲垣 直之		

1. 研究種目名 新学術領域研究（研究領域提案型） 2. 課題番号 25102010

3. 研究課題名 生体分子素子の自己組織化による細胞の動的秩序形成

4. 研究期間 平成25年度～平成29年度 5. 領域番号・区分 2501 計画研究

## 6. 研究実績の概要

我々の本課題におけるこれまでの研究により、拡散性の軸索誘引分子ネトリンを介したシグナル伝達によりシューティン1がリン酸化されるとシューティン1がアクチン線維およびコルタクチン、L1-CAMとの集合体を形成することが解った。また、これらの集合体が軸索伸長のためのシグナル 力の変換に重要な役割を果たすことを見出し、L1-CAMが細胞外基質上のラミニンと連結したり連結が外れたりすることで軸索のガイダンスを行う新しい分子メカニズム(Grip & Slip Mechanism)を明らかにした。さらに、Native mass解析により、シューティン1がin vitroで2量体を構成すること、シューティン1とL1-CAMの複合体をシューティン1とL1-CAMがそれぞれ2分子、1分子からなる複合体を形成することが明らかとなった。

L1-CAM遺伝子に変異が起こると、軸索ガイダンスの障害や精神発達遅滞、失語症、歩行障害等の症状を伴う小児の神経難病L1症候群を引き起こす。そこで本年度はまず、前年度で明らかにしたGrip & Slip Mechanismを解析し、L1症候群の患者由来のL1-CAMではGrip & Slip Mechanismに障害が生じて、軸索が正しい方向に伸びることができないことを明らかとした。また、マイクロデバイスを作成して軸索をネトリンの濃度勾配で刺激し、軸索先端における活性型（リン酸化型）シューティン1を解析した。その結果、驚いたことに、軸索先端が、僅かな（0.4%）のネトリンの濃度勾配を検知して、軸索先端内における非対称なシューティン1の活性化（リン酸化）を引き起こし、軸索の方向転換を引き起こすことが明らかとなった。この様に、本年度は軸索ガイダンスの分子機構と分子病態に迫ることができた。

## 7. キーワード

神経細胞 軸索 アクチン 自己組織化 メカノバイオロジー

## 8. 現在までの進捗状況

区分	
理由	29年度が最終年度であるため、記入しない。

2 版

## 9. 今後の研究の推進方策

29年度が最終年度であるため、記入しない。

## 10. 研究発表（平成29年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著論文 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kouki Abe, Hiroko Katsuno, Michinori Toriyama, Kentarou Baba, Tomoyuki Mori, Toshio Hakoshima, Yonehiro Kanemura, Rikiya Watanabe, and Naoyuki Inagaki	4. 巻 115
2. 論文標題 Grip and slip of L1-CAM on adhesive substrates direct growth cone haptotaxis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	6. 最初と最後の頁 2764-2769
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.1711667115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 N. Inagaki
2. 発表標題 Molecular Mechanism for Axon Navigation in the Brain
3. 学会等名 Frontier Bioorganization Forum 2017 Dynamical ordering and integrated functions of biomolecular systems（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場 健太郎, 渡邊 力也, 稲垣 直之
2. 発表標題 Shootin1と L1 の相互作用による軸索走化性のための推進力を生み出す分子機構の解析
3. 学会等名 第69回細胞生物学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣 直之, 勝野 弘子, 鳥山 道則, 細川 陽一郎, 水野 健作, 池田 和司, 作村 諭一
2. 発表標題 新たな細胞内分子輸送機構 Actin Wave と細胞形態形成
3. 学会等名 第69回細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年
1. 発表者名 嶺岸卓徳、上杉康之、金子奈穂子、吉田互、澤本和信、稲垣直之
2. 発表標題 神経細胞の細胞移動と嗅球形成におけるShoot in1の機能解析
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年
1. 発表者名 阿部幸喜、勝野弘子、渡邊力也、稲垣直之
2. 発表標題 細胞接着分子と細胞外基質間の連結と滑りを介した軸索ガイダンスの力学的制
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会
4. 発表年 2017年
1. 発表者名 浦崎明宏、中公甫、魚住海斗、渡瀬恵美子、松井貴輝、別所康全、稲垣直之
2. 発表標題 Identification and characterization of novel shootin family members
3. 学会等名 第23回小型魚類研究会
4. 発表年 2017年

2 版

1. 発表者名 稲垣直之
2. 発表標題 分子の集合・離脱が駆動する神経軸索ガイダンスの分子メカニクス
3. 学会等名 第55回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場 健太郎, 渡邊 力也, 稲垣 直之
2. 発表標題 クラッチ分子 Shootin1 と細胞接着分子 L1 の相互作用による軸索ガイダンスメカニズム
3. 学会等名 第4回新領域「動的秩序と機能」若手研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 R.F. Kastian, H. Katsuno, N. Inagaki
2. 発表標題 Shootin1-Mediated Dendritic Spine Formation in Hippocampal Neurons.
3. 学会等名 The American Society for Cell Biology 2017 meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣直之
2. 発表標題 Molecular Mechanics of Neuronal Axon Guidance
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 浦崎明宏、森下誠也、中公甫、魚住海斗、渡瀬恵美子、松井貴輝、別所康全、川上浩一、稲垣直之
2. 発表標題 新規 shootin ファミリーメンバーの同定と機能解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 酒井瑞貴、東口泰奈、勝野 - 神戸弘子、稲垣直之
2. 発表標題 樹状細胞の遊走を制御するクラッチ分子 Shootin1の機能解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原小織、嶺岸卓徳、吉田互、稲垣直之
2. 発表標題 大脳の形態形成における Shootin1の役割の解明
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森下誠也、浦崎明宏、中公輔、魚住海斗、松井貴輝、別所康全、川上浩一、稲垣直之
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた側線形成における shootin 遺伝子の機能解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

2 版

1. 発表者名 稲垣直之
2. 発表標題 細胞移動装置の前駆体としてのアクチン波について
3. 学会等名 第2回秩序化分子システムワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 稲垣直之
2. 発表標題 Molecular Bases for Gradient Reading and Force Generation of the Axon Guidance
3. 学会等名 新領域「動的秩序と機能」第6回国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 稲垣直之
2. 発表標題 分子の自己組織化による細胞の形態形成
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

1 1. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

計0件（うち出願0件 / うち取得0件）

1 2. 科研費を使用して開催した国際研究集会

計0件

13. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
U.S.A	University of California, Davis	-	-	-
Philippines	University of the Philippines Diliman	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-				

14. 備考

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・バイオサイエンス領域・神経システム生物学研究室  
<http://bsw3.naist.jp/inagaki/>