

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）（令和元年度）

			機関番号	1 4 6 0 3
所属研究機関名称		奈良先端科学技術大学院大学		
研究 代表者	部局	先端科学技術研究科		
	職	助教		
	氏名	嶺岸 卓徳		

1．研究種目名 若手研究 2．課題番号 19K16258

3．研究課題名 Shootin1aを基盤とした記憶形成を担う分子力学機構の解明

4．補助事業期間 令和元年度～令和3年度

5．研究実績の概要

樹状突起スパインのサイズ増大は、記憶形成に重要な役割を果たすことが知られているが、サイズ増大の力を生み出す分子機構は不明である。最近になり、当研究室は軸索伸長のための推進力発生を担うShootin1aが樹状突起スパインに発現することを見出し、Shootin1ノックアウトマウスを用いた解析により、Shootin1aが樹状突起スパインの形成に関与することを明らかにした。さらに最近になり、我々はShootin1aを発現抑制した神経細胞では、樹状突起スパインのサイズ増大が阻害されることを明らかにした。そこで、本研究では樹状突起スパインのサイズ増大を担うShootin1aを基盤とする分子機構とさらに記憶形成の仕組みをサイズ増大のための力の発生というメカノバイオロジー的視点から解明することを目指した。

Shootin1aはCortactinを介して逆行性移動するアクチン線維と相互作用し、また、細胞接着分子L1-CAMと直接相互作用することが報告されている。本年度は内在性Shootin1aと細胞接着分子の相互作用を阻害するShootin1a欠失変異体を用いて一分子計測等の解析を行い、樹状突起スパインのサイズ増大を担う分子機構を調べた。その結果、Shootin1aが樹状突起スパイン内で逆行性移動するアクチン線維をL1-CAMに連結し、逆行性移動の力を細胞外基質に伝達することでサイズ増大のための力を生み出すことがわかった。また、Shootin1aを基盤とする分子機構が記憶形成に関与するかを調べるために、現在、海馬特異的にShootin1a遺伝子を欠失するコンディショナルノックアウトマウスの作成も進めている。

6．キーワード

樹状突起スパイン 神経細胞 アクチン Shootin1 L1-CAM

7．現在までの進捗状況

区分 (2) おおむね順調に進展している。

理由
本年度実施した研究の成果により、これまで不明であった樹状突起スパインのサイズ増大を担うShootin1aを基盤とする分子マシナリーが同定され、さらにその分子機構も明らかとなりつつある。また、コンディショナルノックアウトマウスの作成においては、Shootin1の遺伝子にLoxp配列を挿入したマウス系統の樹立に成功した。以上のことから、本研究は順調に進展していると判断した。

3 版

8．今後の研究の推進方策

軸索成長円錐内においてShootin1aがリン酸化を受けると、逆行性移動するアクチン線維とL1-CAMの連結が強まり、軸索伸長の推進力が増強されることが知られている。そこで今後は、RNAiによるShootin1aの発現抑制を施した培養神経細胞に野生型または恒常的非リン酸化型Shootin1aを遺伝子導入する回復操作を行い、Shootin1aのリン酸化が樹状突起スパインのサイズ増大の力の発生に必要であるかを検証する。また、Shootin1の遺伝子にLoxp配列を挿入したマウスをCreドライバーマウスと交配させて海馬特異的にShootin1a遺伝子を欠失するマウスを作成する。そして作成したマウスを用いて行動バッテリー等の解析を行い、Shootin1aが記憶形成に関与するかを検証する。

9．次年度使用が生じた理由と使用計画

次年度使用額が生じた理由は本年度で購入予定であった試薬及び消耗品を次年度に購入することにしたためである。次年度では実験に必要な試薬及び消耗品の購入費と研究成果を発表するための論文投稿料に充てる予定である。また、現在作成を進めているコンディショナルノックアウトマウスの飼育及び維持費にも充てる予定である。

10．研究発表（令和元年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1．著者名 嶺岸卓徳，稲垣直之	4．発行年 2020年
2．出版社 羊土社	5．総ページ数 220
3．書名 疾患に挑むメカノバイオロジー	

11．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）

12．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

-

14．備考

-