

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２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、サイズ増大を引き起こす力がいかにして生み出されるのか、その分子機構は不明であった。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た。さらに、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分子力学という視点から解明することを目指した。

昨年度までの研究により、Shootin1aが逆行性移動するアクチン線維と細胞接着分子L1-CAMを連結し、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。本年度では、Shootin1aが別の細胞接着分子であるN-cadherinとも相互作用し、同様の分子機構でサイズ増大のための力の発生に関与することを見出した。さらに、Shootin1aのリン酸化による逆行性移動するアクチン線維と細胞接着分子の連結増強が、樹状突起スパインのサイズ増大に必要であることを明らかにした。

また、Shootin1aが記憶形成に関与するかを行動バッテリー試験により調べるために、タモキシフェン誘導により海馬及び大脳皮質でShootin1遺伝子を欠失するコンディショナルノックアウト（cK0）マウス系統を樹立した。

6．キーワード

樹状突起スパイン シナプス可塑性 アクチン線維 Shootin1 L1-CAM N-cadherin クラッチ分子 記憶形成

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
昨年度と本年度実施した研究の成果により、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とその分子機構が明らかとなり、論文発表することができた（Ria* and Minegishi* et al, Cell Rep, 2021, in press, *equal contribution）。また、Shootin1aが記憶形成に関与するかを検証するために用いるcK0マウス系統を当初の予定通り樹立することができた。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

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おり、本研究の成果により、そのサイズ増大にはShootin1aを基盤とした分子機構による力の発生を必要とすることがわかった。今後は、Shootin1aを基盤とした分子機構が記憶形成に関与するのかを行動バッテリー試験により検証する。具体的には、作製したShootin1 cKOマウスを用いてY字迷路試験及びモーリス水迷路試験を行い、短期記憶と長期記憶を解析することで、Shootin1aを基盤とする分子機構の破綻が記憶学習障害を引き起こすかを検証する。また、アデノ随伴ウイルスを用いてShootin1 cKOマウスにShootin1aを遺伝子導入し、野生型と同等に記憶学習能力がレスキューされるかを検証する。同様に、アデノ随伴ウイルスを用いて野生型マウスに遺伝子導入し、Shootin1aの過剰発現により記憶学習能力が向上するかを検証する。

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、研究室で保管していた試薬及び消耗品を利用することができたためである。次年度では今後の実験に必要な試薬、消耗品、マウス飼育維持費等に充てる予定である。

10. 研究発表（令和2年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Minegishi Takunori、Inagaki Naoyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Forces to Drive Neuronal Migration Steps	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcell.2020.00863	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 -

1. 著者名 Ria Kastian*, Takunori Minegishi*, Kentarou Baba, Takeo Saneyoshi, Hiroko Katsuno-kambe, Singh Saranpal, Yasunori Hayashi and Naoyuki Inagaki, *equal contribution	4. 巻 -
2. 論文標題 Shootin1a-mediated actin-adhesion coupling generates force to trigger structural plasticity of dendritic spines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Takunori Minegishi, Honami Hasebe and Naoyuki Inagaki
2. 発表標題 Shootin1b-mediated leading process extension triggers Ca ²⁺ transient for somal translocation during neuronal migration
3. 学会等名 The American Society for Cell Biology 2020 meeting (国際学会)
4. 発表年 2020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

1 3. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

-

1 4. 備考

-