

平成23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）

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 若手研究（B） 4. 研究期間 平成22年度～平成23年度
5. 課題番号

2	2	7	0	0	3	9	6
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 分泌された活性型ニューロプシンの隣接シナプスに与える分子メカニズムの解明
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 田村	ヒデキ 英紀	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

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

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

海馬特異的に発現している細胞外セリンプロテアーゼ・ニューロプシンは、その蛋白分解活性が神経活動依存的に大きく増加することから、その基質蛋白質の限定解裂が、記憶形成に重要な役割を果たしていると考えられてきた。昨年度、私は、ニューロプシンが直接切断するターゲット基質として統合失調症脆弱因子Neuregulin-1 (NRG-1) を同定した。ニューロプシンの細胞外投与は、NRG-1 のリガンド部位 (EGF ドメイン) の遊離を促すが、遊離したリガンドの標的および生理的作用は不明であった。そこでビオチン標識したNRG-1 リガンドペプチドをマウス海馬内に投与し、その局在を免疫組織化学的手法により調べた。その結果、ビオチン陽性反応は、抑制性のパルブアルブミン陽性細胞上に見られる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パ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、NRG-1 ペプチドは、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す。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において海馬CA1 錐体細胞でpaired pulse inhibition を記録したところ、これが有意に減弱していることが明らかとなった。さらに、NRG-1 ペプチドはこの障害を回復した。また、NRG-1 ペプチドは、ニューロプシン遺伝子欠損マウスで見られる海馬初期長期増強の障害も回復させ、このペプチドの回復効果は、抑制性伝達の亢進によるものであった。以上のことから、ニューロプシンによるNRG-1 の限定解裂機構は、活動依存的な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が明らかとなった。抑制性伝達は、ワーキングメモリーの形成に必須であり、また統合失調症患者では、脱抑制症状が誘導され、その結果として過興奮状態になることから、活動依存的な抑制シグナル伝達機構の解明は、これらの現象の理解に繋がる。

10. キーワード

(1) 神経科学	(2) 神経可塑性	(3) プロテオリシス	(4) シナプス
(5) 記憶・学習	(6) プロテアーゼ	(7) カリクレイン	(8) 統合失調症

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

＜区分＞①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

(区分)
(理由)

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

--

※ 「13. 研究発表」欄及び「14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況」欄において記入欄が不足する場合には、適宜記入欄を挿入し、それによりページ数が増加した場合は、左端を糊付けすること。

著 者 名	論 文 標 題									
T. Kobayashi	Functional neuroimaging by using implantable CMOS multimodal device in freely-moving mouse.									
雑 誌 名	査読の有無		巻	発 行 年			最初と最後の頁			
Proc. IEEE BioCAS	有		－	2	0	1	1	110-113		
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)										
10.1109/BioCAS.2011.6107739										

著 者 名	論 文 標 題										
Y. Ishikawa	Diversity of neuropsin (KLK8)-dependent synaptic associativity in the hippocampal pyramidal neuron.										
雑 誌 名	査読の有無		巻		発 行 年				最初と最後の頁		
J Physiol	有		589		2	0	1	1	3559-3573		
掲載論文の DOI (デジタルオブジェクト識別子)											
10.1113/jphysiol.2011.206169											

著 者 名	論 文 標 題									
雑 誌 名	査読の有無	巻	発 行 年				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）										

〔学会発表〕計（ 4 ）件 うち招待講演 計（ 0 ）件

発表者名	発表標 題		
河田 美穂	ニューロブシン・ニューレグリンシステムの脳内分布と機能		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
第87回日本解剖学会・近畿支部学術集会	2011年12月3日	兵庫県西宮市	

発表者名	発表標 題		
T. Kobayashi	Potential fluorescent imaging for on-chip cultured neurons, acute slice, and visual cortex by using an implantable imaging device.		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
Neuroscience 2011	2011年11月13日	Washington, DC	

発表者名	発表標 題		
Y. Ishikawa	Diversity of neuropsin-dependent synaptic associativity.		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
Neuroscience 2011	2011年11月16日	Washington, DC	

発表者名	発表標 題		
石川 保幸	海馬におけるニューロブシン依存的シナプス連合性の解析		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	
第54回日本神経科学会	2011年9月27日	石川県加賀市	

〔図 書〕 計（ 0 ）件

著 者 名	出 版 社			
書 名				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（ 1 ）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
ニューレグリン-1 部分ペプチド	田村英紀, 塩坂貞夫	奈良先端科学技術大学院大学	特許、特願2011-259056	2011年11月28日	国内

〔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

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するw e b ページがある場合は、U R L を記載すること。

http://bsw3.naist.jp/shiosaka/
