

平成22年度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。

関連シナプス増強に際し分泌・活性化したニューロプシンが細胞外のタンパク質に与える影響およびその生理的効果を明らかとするために、まずニューロプシンの基質の探索を行った。基質に対する親和性を変えずに酵素活性のみを低下させた変異ニューロプシンはシナプス部位で巨大なタンパク質複合体を形成する。これを免疫沈降で精製し、質量分析で解析した結果、統合失調症脆弱遺伝子であるニューレグリンが見つかった。ニューレグリンを活性型ニューロプシンと反応させると、速やかに切断され、その切断部位をシーケンスした所、細胞外部位のヘパリン結合ドメインとEGF機能ドメインの間で切断されていることがわかった。ニューレグリンは膜近傍で切断されたのち、ヘパリン結合ドメインを介して細胞外タンパク質と結合している。これまで、結合したニューレグリンを遊離させるタンパク質が不明であったが、ニューロプシンがその役割を果たしている可能性が高い。実際、ニューロプシンによって切断されたニューレグリンは細胞外タンパク質に結合しなかった。またニューレグリンを発現させた細胞培地に活性型ニューロプシンを投与すると、ニューレグリンが培地中に分泌された。さらにカイニン酸投与による神経活動の亢進は、ニューロプシンの活性化を導き、ニューレグリンの切断が観察されたが、ニューロプシン遺伝子を欠損させたマウスでは、この切断は観察されなかった。以上のことから、ニューロプシンによるプロセッシングによりニューレグリンはEGFドメインを遊離し、その受容体であるErbB4受容体に結合することができると考えられる。

10. キーワード

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

11. 研究発表（平成22年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（2）件 うち査読付論文 計（2）件

著者名	論文標題				
T. Kobayashi	Potentiometric dye imaging for pheochromocytoma and cortical neurons with a novel measurement system using an integrated CMOS image device.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Jpn J Appl Phys	有	49	2010	117001-7	

著者名	論文標題				
K. Shingaki	Molecular mechanism of kallikrein-related peptidase 8/neurosin-induced hyperkeratosis in inflamed skin.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	
Br J Dermatol	有	163	2010	466-475	

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	

〔学会発表〕 計（2）件 うち招待講演 計（0）件

発表者名	発表標題		
田村 英紀	細胞外セリンプロテアーゼニューロブシンの基質探索		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Neuro2010	2010.9.3	神戸	

発表者名	発表標題		
石川 保幸	ニューロブシン依存的シナプスタギングの解析		
学会等名	発表年月日	発表場所	
Neuro2010	2010.9.4	神戸	

〔図書〕 計（0）件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 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	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 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	取得年月日	国内・外国の別
ポリマー膜を用いるプロテアーゼ活性測定法	田村 英紀 塩坂 貞夫	奈良先端科学技術大学院大学	特許権 4505630	2010.5.14	国内

13. 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webページがある場合は、URLを記載すること。

--