



第 227 回 つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：アルツハイマー病関連分子 Nicastrin および、自閉症
関連分子群 Neurexin、Neurologin のシナプス形成における役
割

演者：田淵 克彦 先生

テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター 基礎神経科学

日時：2006 年 7 月 14 日 (金) 午後 17:00 ~ 18:30

会場：筑波大学医学学群棟 4 階 4 A411 室

要旨：田淵先生は筑波大医学 16 回の卒業生で、全米屈指の神経研究のラボの T Sudhof 先生の下で助手をしておられます。ノックアウトマウスと電気生理学的解析では深い造詣をもっておられると同時に、OB ならではの、ラボの選び方、ポスドクの生活、ジョブハンティング仕方など、気楽に海外での研究生活について聞けるチャンスでもあります。ふるってご参加ください。

アルツハイマー病の原因となる β -アミロイドの産生において重要な働きをする γ -セクレターゼは、Presenilin, Nicastrin, Aph-1 およびPEN-2 のコア複合体から成る。我々は、このうち *nicastrin* 遺伝子の CRE レコンビナーゼ依存型ノックアウトマウスを作成し解析を行った。この細胞に正常な *nicastrin* 遺伝子を導入すると γ -セクレターゼの活性が回復するのに対し、細胞外領域に変異を持つ遺伝子を導入した場合には活性が回復しないことから、Nicastrin は、 γ -セクレターゼの活性に不可欠で、細胞外領域がその機能において重要な役割を果たしていることが示された。さらに我々は、レンチウイルスを用いた *in vitro* における CRE レコンビナーゼの導入系の開発に成功し、培養ニューロンで *nicastrin* 遺伝子を消去し、Nicastrin のシナプス形成における役割を探索した。*nicastrin* 遺伝子欠損ニューロンでは、wild-type に比べて興奮性マーカーである VGLUT1 陽性シナプスの数が減少し、抑制性マーカーの VGAT 陽性シナプスの数は逆に増加していた。電気生理学実験でも、*nicastrin* 遺伝子欠損ニューロンでは興奮性の活動が低下し、抑制性の活動が亢進していることが確認された。これらのことから、 γ -セクレターゼは、アルツハイマー病における、興奮性・抑制性シナプスのバランス異常にも関与している可能性が考えられる。Neurexin および Neurologin はそれぞれプレ、ポストシナプス特異的膜蛋白で、互いのヘテロ結合がシナプス形成における標的認識に関与していると考えられている。近年、自閉症の患者から *neurologin* 遺伝子の変異が報告され、疾患との関連でも注目を浴びている。我々は、*neurexin* および *neurologin* 遺伝子の多種多様なノックイン、ノックアウトマウスを作成し、解析を行っている。これらに関する最新のデータについても報告する。

参考文献：

- Shah S, Lee SF, Tabuchi K, Hao YH, Yu C, LaPlant Q, Ball H, Dann CE 3rd, Sudhof T, Yu G.
Cell. 2005 Aug 12;122(3):435-47.
Tabuchi K, Biederer T, Butz S, Sudhof TC.
J Neurosci. 2002 Jun 1;22(11):4264-73.
Tabuchi K, Sudhof TC.
Genomics. 2002 Jun;79(6):849-59.

連絡先： 筑波大学社会医学系 石井哲郎 TEL: 853-3061 Email: teishii@md.tsukuba.ac.jp

【筑波分子医学協会 (TSMM) 主催】 HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

【筑波大学大学院 医科学研究科・人間総合科学研究科 世界基準を体感する武者修行応援プログラム共催】

セミナー担当 筑波大学基礎医学系 横関健昭