

令和元年6月14日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08557

研究課題名(和文) 神経変性疾患原因因子Progranulinの新たな生理機能とそのメカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of novel cellular function of Progranulin and its molecular mechanism

研究代表者

草苺 伸也 (Kusakari, Shinya)

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：10510901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：現在、Progranulin遺伝子変異による機能異常が前頭側頭型認知症(FTD)の発症に関わると考えられている。しかし、その分子メカニズムは未だよくわかっておらず、発症に関わるProgranulin受容体も不明である。本研究では、FTD発症に関わるProgranulin受容体および結合分子の同定を試み、これまでに報告されていないいくつかの結合分子の同定に至った。さらに、Progranulinはこれら結合分子シグナルをリソソーム分解を介して制御する可能性を示すデータが得られた。以上の結果から、Progranulinはこれらの新たな結合分子を介して神経保護機能制御に関与する可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前頭側頭型認知症(FTD)をはじめとする神経変性疾患において、これまでに研究により複数の原因遺伝子が同定されているが、その発症メカニズムには未だ不明な点が多く残されている。このため、本研究で同定したProgranulin結合分子は、発症メカニズム解明の一助となることが期待される。また、Progranulinは、近年、FTDだけでなくアルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD)の発症にも関わると報告されており、本研究成果はFTDのみならず、ADやPDなどの神経変性疾患の根本的治療法および治療薬の開発の基盤となることが予想される。

研究成果の概要(英文)：Dysfunction of Progranulin by gene mutation is thought to cause Frontotemporal dementia. However, its molecular mechanism is still not well understood, and the progranulin receptor involved in the onset is also unknown. In this study, I attempted to identify Progranulin receptors and binding molecules involved in the onset of FTD, and found some novel binding partners. Furthermore, interaction with Progranulin induced lysosomal degradation of these binding molecules. These results suggest that Progranulin may be involved in neuroprotective function control via these new binding molecules.

研究分野：薬理学

キーワード：神経変性疾患 神経細胞死

25
 S SubHc7b
 H62 □ coKZ88 □ G□ LH b□ □ □
 WZKSu/MSu9Kck8ZDHHbc
 Ie8WZ8GbSu □ □ □ b 0GM0 □ □
 g□ b6□ mb18□ 6G□ b20bDH NI4G□
 □ GbC7A2sGM2A -s□ 6G□
 □ DH2834IOS Gb2 B□ M8 S□
 2g□ 6□ 4uZ8 □ □ Cb18gIZ8□
 DH bM6S88 □ □ □ Frontotemporal dementia8 FTDC□ 65 S
 Gb,bbpH00S88fbsgm □
 1□Wb08fAbf0b □
 S□2gbcWZ88 □ Gb FTD H□
 8□ □ Progranulin b4G□ 0b□ □ Baker et al., *Nature*, 2006□
 □ FTD 6□ 70 b Progranulin 4G□ □Z8f□
 4Gba□ mRNA 0SKZ0 □ □ Su □ FTD H
 □ PGRN 5ACaMS□ Progranulin bZPM08□
 Progranulin 4G6□ KO□ FTD H b1g□ f□
 bWIZ8G4G2sIM5a □ □ bW □
 A2sGK□ FTD □ □ M□ Z8□ □
 Progranulin c16G□ Progranulin w□
 bw/KZ□ □ bDM□ □KKG□
 Cb2□ Progranulin w□ bH/Z8□ □ Hu et al., *Neuron*,
 2010; Tang et al., *Science*, 2011□ FTD 6w/bObcWZ□
 Progranulin b bNIMDHbcDY6WS □
 0,2b□
 266□ Progranlin b6w/cY6WS□ bS6□
 □S Progranulin w/ISvbb□ Progranulin 4G□
 □ FTD cM10gIZ8□ 3□ Progranulin □ b□
 IN□ w/K□ □ 3z3□ S20b
 IS □ Zhou et al., *J Cell Biol*, 2015□ GbS0bc□ Progranulin 8Z□
 bwKZ8gKZ8□
 G2fgS6□ Progranulin w/gM□
 6□ Progranulin □ □ MG□ FTD b0M□
 1,2b2
 □ Progranulin bH□
 gS6□ Progranulin w/g□ MSu□ Myc rSc□ Flag
 □KS□ Progranulin M80K□ Pull-down □
 bY60/WS□ Progranulin cGfb2□ Ras/MAPK □
 PI3K MGZ8Gw/□
 M44□ Progranulin M wM w/□
 4E9KKMOKSICb0WZ8□
 SbS□ gb64MSu□ Progranulin b8
 Z5□ Progranulin b30/WS□
 fb0□
 b0WZ KS Progranulin b508MS
 □ Progranulin b8□ g8□ 080KSI□
 □ KS8□ Progranulin 8ZgS□
 b 64□ 8ZOKS□
 □ Progranulin b b □ b0□
 KS62gZ□ Progranulin b□
 b88jM□ Wvb4g□ OKS□ □ Progranulin
 bGbjOMGSgb40K
 S□
 2,2B□
 □ Progranulin bH□
 gS6□ Progranulin w/g□ bH/WS□ Progranulin c□
 Gfb2□ Ras/MAPK □ PI3K □ MGZ8G□

Kamrava et al., *Oncogene*, 2005; Hu et al., *FEBS Lett*, 2012

M44
 b7ME9KKMOKS
 9KS
 Progranulin M
 I9b2vIWS
 SGbwIIVvb4IMbE8
 Progranulin 4k8Z4IMb0S
 S50b4IMMGWSG
 wIb648Z04uZ8
 MSg5648ZOMS
 0WWS
 SG GbSg6S

 r50
 Progranulin 5508MS
 8Z OKS
 WSIKSS856
 b80KSG37beI uWS
 Progranulin 586bSgb
 648Z04uZ8

 Progranulin 550
 Progranulin KS585bWMb
 rN Progranulin 508K45
 b4A58jc0bWSM
 IOSChM40uS
 cKI3z3MGIZSG
 Cell Biol, 2015
 Z I3z3IS
 4kEZA2sGMGIZ8
 Nat Cell Biol, 2019
 Z164M
 4uZcSg64KS8

3 \$te ...
 \$10 \$ 6
Shinya Kusakari, Mikiro Nawa, Katsuko Sudo, Masaaki Matsuoka
 Calmodulin-like skin protein protects against spatial learning impairment in a mouse
 model of Alzheimer disease
Journal of Neurochemistry, 144, 218-233, 2018
 DOI: 10.1111/jnc.14258

 Yuichi Hashimoto, Yuka Toyama, **Shinya Kusakari**, Mikiro Nawa, Masaaki Matsuoka
 An Alzheimer disease-linked rare mutation potentiates netrin receptor
 uncoordinated-5C-induced signaling that merges with amyloid β precursor protein
 signaling
The Journal of Biological Chemistry, 291, 12282-12293, 2016
 DOI: 10.1074/jbc.M115.698092

 Edwin Widyanto Daniwijaya, Yoji Murata, Takenori Kotani, Yasuaki Kitamura,
 Kemala Isnainisih Mantilidewi, **Shinya Kusakari**, Hiroshi Ohnishi, Hideki Okazawa,
 Takashi Matozaki
 Tyrosine phosphorylation of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule
 20 and its functional role
The Kobe journal of medical sciences, 59, 172-183, 2016

1. ALS/FTD NI4G CHCHD10 Z50
 92 G 2019

2. **Shinya Kusakari**
 Calmodulin-like skin protein prevents spatial learning impairment of Alzheimer's disease model mice
 28th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2019
3. **Shinya Kusakari**
 Calmodulin-like skin protein prevents spatial learning impairment of Alzheimer's disease model mice
 90th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2017
4. Daiki Jingu, Mika Iino, **Shinya Kusakari**, Miho Hashimoto, Hiroshi Ohnishi
 The impact of ion dynamics on tyrosine phosphorylation of SIRPα
 27th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2017
5. **Shinya Kusakari**, Fumihito Saitow, Miho Sato-Hashimoto, Yasunori Matsuzaki, Takenori Kotani, Yoji Murata, Hirokazu Hirai, Hidenori Suzuki, Takashi Matozaki, Hiroshi Ohnishi
 Shp2 in Forebrain Neurons Regulates Synaptic Plasticity, Locomotion, and Memory Formation in Mice
 12th International Conference on Protein Phosphatase Protein Phosphatases in Health and Diseases, 2016
6. **Shinya Kusakari**, Mikiro Nawa, Katsuko Sudo, Masaaki Matsuoka
 Calmodulin-like skin protein prevents spatial learning impairment of Alzheimer's disease model mice
 Society for Neuroscience 46th Annual Meeting 2016, 2016

Shinya Kusakari > 6

Shinya Kusakari > 6

Shinya Kusakari

Shinya Kusakari > 6

Shinya Kusakari

Shinya Kusakari

<http://www.tokyo-med.ac.jp/pharmacol/top.html>

Shinya Kusakari)

(1) Shinya Kusakari

8

d268

48

8

21 8 8

(2)% *

% 8

8

d8 ↓ % c % b 0 \ 2i 8 81 % b x 28 b 7t. _
8 \ b 03. _ ö 00 28 _ 6 M 0 x 2i c 21 _ rM