

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03985

研究課題名(和文) 脳の形成と機能に重要な分泌タンパク質リーリンの機能解明と、その創薬への応用研究

研究課題名(英文) The role of a secreted protein Reelin in the brain and its therapeutic application.

研究代表者

服部 光治 (Hattori, Mitsuharu)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授

研究者番号：60272481

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経回路網の正常な形成と維持は脳機能発現の礎であり、リーリンはこれらに必須の巨大分泌タンパク質である。近年リーリンの「機能低下」が様々な精神神経疾患の発症や増悪化に寄与することが判ってきた。しかし、リーリンの機能低下と疾患発症をつなぐ分子メカニズムの全貌は未解明であり、リーリン機能低下に対抗する方策も存在しなかった。本研究では、リーリンが特異的な分解酵素によって不活化されることを発見し、これを担うプロテアーゼに関する研究およびアルツハイマー病治療への応用の可能性を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHOによると、精神神経疾患による損失年数(DALY)は非感染性疾患の1/4を占め、新規治療へのニーズが極めて高い疾患領域である。特に我が国を含む先進国においては、高齢化や高度なストレスを要因としてその患者数は増加しており、経済損失や治療コストも増加の一途を辿っている。しかし、精神神経疾患に関しては現状、病態の理解も不十分であり、その創薬の成功確度は他の疾患分野に比べて低く、停滞している。本研究の主要な部分は基礎研究であるが、既に製薬企業との共同研究を開始しており、応用研究も一部開始した。リーリンの研究では世界的でも最先端に位置し、新理論の確立も視野に入れる申請となっている。

研究成果の概要(英文)：Reelin is important in the neuronal development and counteracting amyloid toxicity. A specific proteolytic cleavage of Reelin abolishes its biological activity. We identified ADAMTS-3 as the major enzyme that inactivates Reelin in the brain. We also found that ADAMTS-2 is expressed in the adult brain at approximately the same level as ADAMTS-3. We generated ADAMTS-2 knockout (KO) mice and found that ADAMTS-2 significantly contributes to the N-t inactivation of Reelin in the postnatal cerebral cortex and hippocampus, but much less in the cerebellum. Therefore, it was suggested that ADAMTS-2 can be a therapeutic target for adult brain disorders such as schizophrenia and Alzheimer's disease.

研究分野：分子神経生物学

キーワード：脳 精神疾患 神経発達 リーリン プロテアーゼ

1. 研究開始当初の背景

脳では、機能や構造が類似する神経細胞が層(レイヤー)構造を成して存在している。この構造は神経ネットワークの形成と機能発現のために重要であり、その破綻は精神神経疾患の原因またはリスクとなる。しかしこれに関わる分子機構の全貌は未解明である。

リーリン(Reelin)は脊椎動物だけに存在する巨大分泌タンパク質であり、胎生期の層構造形成を最上位で司る。リーリンが受容体(アポリポタンパク質 E 受容体 2(ApoER2)・超低密度リポタンパク質受容体(VLDLR))に結合すると、細胞内タンパク質 Dab1 のリン酸化が誘導される。この下流ではいくつかの経路が活性化されるが、詳細は不明である。近年、リーリンの「機能低下」が統合失調症や記憶障害のような「シナプス病態」の発症や増悪化に関与することが判ってきた。例えば、リーリンは NMDA 受容体や AMPA 受容体等の発現量や機能を調節し、シナプス形成や記憶依存的行動を上昇させる(J. Neurosci. 32, 12051 (2012), J. Neurosci. 33, 15652 (2013), Neuron 86, 696 (2015), Sci. Rep 6, 35504 (2016)) 成体マウス脳室へのリーリン直接注入により、大脳や海馬でのシナプス密度や記憶力が上昇する(Learn. Mem. 18, 558 (2011), J. Psychopharmacol. 27, 386 (2013)) 統合失調症患者の死後脳や脳脊髄液でリーリン発現が低下している(J. Neurosci. 2015) 72, 109 (2005), PNAS 107, 4407 (2010), Neuropsychobiology 66, 57 (2012)) アルツハイマー病(AD)モデルマウスでリーリンを減少させると症状が悪化し(J. Neurosci. 30, 9228 (2010), Sci. Sig. 8, ra67 (2015)) 逆に過剰発現すると改善される(Nat. Commun. 5, 3443 (2014)) などである。以上の事実はリーリンの機能低下は悪であり、これを改善すればシナプス病態の改善につながることを強く示唆している。しかし以下の2つの問題が未解決なため研究や創薬の進展が妨げられていた。

問題1 リーリンの「機能低下」を再現できる動物モデルが存在しない

リーリン全欠損マウスは脳の構造があまりに異常なため、成体における解析は不可能である。一方、リーリンヘテロ欠損マウスは異常の程度が非常に軽微であり、単体ではヒトの病態モデルにはならない。よって、リーリン機能上昇法が開発できたとしても、その効果を試験することはできなかった。

問題2 ヒトに応用可能な「リーリン機能上昇法」が存在しない

マウスでは遺伝子改変や脳内注入によりリーリン機能増強の効果が調べられているが、これらの方法をヒトに適用することは不可能である。一般に「機能増強薬」の創製は阻害薬に比べて非常に困難であり、今までヒトにおけるリーリン機能増強法のアイデアが具体的に示されたことは皆無だった。

2. 研究の目的

生後脳神経回路網の構造形成と維持、および高次機能発現におけるリーリンの機能とその分子メカニズムを包括的に理解することを最終目的とする。特に、精神神経疾患に対する新規治療法開発を念頭におき、研究期間内に以下の を解明することに焦点を絞る。

新規リーリン共受容体を介したリーリンの情報伝達機構を解明する

リーリンの「機能低下」による脳機能および精神神経疾患増悪化への影響を解明する

分解阻害によるリーリン「機能増強」の精神神経疾患改善効果を解明する

3. 研究の方法

新規リーリン共受容体を介したリーリンの情報伝達機構の解明

(ア) ニューロピリンがリーリン共受容体として機能するか否かを解明する。

(イ) ニューロピリンのノックダウンが脳の構造に及ぼす影響を解明する。

リーリンの「機能低下」による脳機能および精神神経疾患増悪化への影響解明

(ウ) リーリン ΔC-KI マウスの症状発現に関わる分子経路を解明する。

(エ) 精神疾患脆弱性に対するリーリンの寄与を解明する。

(オ) リーリン機能低下がアミロイド毒性に与える影響を解明する。

分解阻害によるリーリン「機能増強」の精神神経疾患改善効果の解明

(カ) リーリン ΔC-KI マウスの異常が ADAMTS-3 阻害で治療できるか否かを検証する。

(キ) AD モデルマウスの症状がリーリン分解阻害によって治療できるか否かを検証する。

4. 研究成果

ニューロピリン 1 (Nrp1) は細胞外領域に a1、a2 ドメイン (CUB ドメイン)、b1、b2 ドメイン (Factor V/VIII ドメイン)、c ドメイン (MAM ドメイン) を持ち、923 アミノ酸残基からなる。これまでに、Sema3A と Nrp1 との結合には a1、a2、b1 ドメイン、VEGF と Nrp1 との結合には b1 ドメインが必要であることが分かっている。また、b1 ドメインの内部の E319、E320 は VEGF との結合に、S346、E348 は Sema3A との結合に重要である。そこで、リーリンと Nrp1 の結合様式を調べるために、各種ドメイン欠損 HA タグ付き Nrp1 変異体 (Nrp1 Δ a1、Nrp1 Δ a2、Nrp1 Δ b1、Nrp1 Δ b2) と点変異 HA-Nrp1 変異体 (Nrp1-E319K/D320K、Nrp1-S346A/E348A) を COS7 細胞に発現した。各 Nrp1 の発現量を WB で確認したところ概ね発現量が揃っていた。リーリンの 3455 番目のアルギニン残基をアラニンに変異させると WC cleavage に抵抗性を持つことがわかっている。そこで、各種 Nrp1 変異体とリーリン CTR との結合を調べるために、アルカリフォスファターゼ (AP) RR の 7 番目と 8 番目、R3455A 変異を入れた CTR 融合タンパク質 (AP-RR78CR3455A) を用いた。COS7 細胞に各種 Nrp1 変異体を発現し、AP-RR78CR3455A を添加した後、室温で一時間インキュベートした。その後 HBAH で洗浄した後、発色基質を加え結合した AP 融合タンパク質を検出した。その結果 AP リーリンは Nrp1 Δ a1、Nrp1 Δ a2、Nrp1 Δ b2 と結合したが、Nrp1 Δ b1 とは結合しなかった。また、リーリン R3455A は Nrp1-E319K/D320K、Nrp1-S346A/E348A 両方に結合しないことが分かった。これらの結果からリーリンの Nrp1 への結合には、Sema3A や VEGF と同様に Nrp1 の b1 ドメインが必要であることが明らかになった。Nrp1-E319K/D320K、Nrp1-S346A/E348A のどちらもリーリンは結合しなかったことから、リーリンの Nrp1 への結合には E319/D320、S346/E348 がどちらも重要であり、その結合様式は Sema3A、VEGF のどちらも異なると考えられる。

大脳皮質神経細胞において Nrp1 がリーリンの結合に寄与するかを明らかにするために、Nrp1 のノックダウン (KD) を行った。リーリンとの結合実験に先立ち、まず大脳皮質神経細胞での Nrp1KD 効率を調べた。胎生 16 日目の ICR マウス由来大脳皮質初代神経細胞に EGFP 発現ベクターと shRNA 発現ベクターをヌクレオフェクション法により導入し、4 日間培養した後 WB より GFP、Nrp1 の発現を調べた。GFP の発現が見られ、遺伝子導入されたことが確認できた。Nrp1KD ベクターを導入した神経細胞では Nrp1 発現量が約 50% に減少した。次にリーリンの神経細胞に対する結合に Nrp1 寄与するか明らかにするために、Nrp1 を KD した細胞でリーリン R3455A 変異体の結合の変化を調べた。Nrp1 を KD した培養神経細胞に AP-RR78CR3455A を添加し、洗浄した細胞を溶解し、WB により細胞膜に結合した AP-RR78CR3455A 量を調べた。その結果、Nrp1 を KD すると、AP-RR78CR3455A の神経細胞への結合量がやや減少する傾向があった。

リーリンの C 末端領域が下流情報伝達系の活性化に重要であることは以前に見出した。リーリン C 末端領域だけを欠損するノックイン (Δ C-KI) マウスでは Dab1 リン酸化量が顕著に低下しており、大脳の樹状突起や層構造に異常が観察された。また、このマウスは、多動・不安様行動の減少・作業記憶能力の低下など、統合失調症様の症状を示し、リーリン機能低下によるヒトの疾患の一部を再現していることが判った。

我々は、リーリンを特異的に分解・不活化するプロテアーゼ「ADAMTS-3」を世界で初めて同定し、その欠損マウスではリーリン機能が亢進していることを見いだした。さらに、ADAMTS-3 の類縁分子「ADAMTS-2」も脳に発現し、リーリン不活化に寄与することを見いだした。これらプロテアーゼの欠損マウスを用いた解析を進めた結果、リーリンの効果増強が様々な効果を脳に及ぼすことを見いだした。特に、成体における ADAMTS-3 の減弱が、アルツハイマー病を改善することを見いだした。これらの効果がリーリン分解阻害による (他の基質に対する影響ではない) ことを検証するため、リーリンの分解部位に変異を導入したノックインマウスを作製した。このマウスではリーリンの分解が顕著に減少し、また、神経突起の伸長亢進やアルツハイマー病改善効果など、ADAMTS-3 欠損と同様の表現型をもつことを確認した。

ADAMTS-3 の減少がアルツハイマー病態を抑制できるか否かを解明するため、成体特異的に ADAMTS-3 を欠損し、かつアルツハイマー病態を示すマウスを作製した。まず、Adamts-3^{flox} マウスと、タモキシフェン (TAM) 投与により全身で Cre リコンビナーゼを発現する Rosa26-CreER^{T2} マウスを交配し、Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+} マウスを得た。このマウスと、アルツハイマー病態型モデルマウスを交配した。アルツハイマー病態型モデルマウスとして、野生型アミロイド β (Aβ) を産生する App^{NL-F} ノックインマウス、および凝集能の高い変異型 Aβ を産生する App^{NL-G-F} ノックインマウスを用いた。Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+} マウスと各アルツハイマー病態型モデルマウスを交配し、Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+};App^{NL-F/NL-F} マウスと Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+};App^{NL-G-F/NL-G-F} マウスを得た。それぞれの対照実験として、Cre リコンビナーゼを発現しない Adamts-3^{flox/flox};App^{NL-F/NL-F} マウスと Adamts-3^{flox/flox};App^{NL-G-F/NL-G-F} マウスを用いた。これらのマウスが 3 ヶ月齢の時に、TAM を 6 mg/40 g マウス体重で 5 日間連続、腹腔内投与した。定量的 RT-PCR により TAM 投与後の ADAMTS-3 mRNA の発現量を解析した結果、ADAMTS-3 は約 15% 減少していた。TAM 投与後、App^{NL-G-F} 系統のマウスは 5 ヶ月齢で、App^{NL-F} 系統のマウスは 12 ヶ月齢で脳組織を摘出した。その後、脳凍結切片を作製し、抗 Aβ 抗体を用いた免疫染色を行い、大脳皮質および海馬を占める Aβ の割合を ImageJ で定量した。その結果、Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+};App^{NL-G-F/NL-G-F} マウスでは対照実験マウスと比較して Aβ の割合は減少しなかったが、Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+}; App^{NL-F/NL-F} マウスでは大脳皮質における Aβ の割合が約 40% 減少した。App^{NL-F/NL-F} マウスは 6 ヶ月齢から Aβ が沈着し始めるため、本研究は Aβ の沈着が始まる前から ADAMTS-3 を減少させる、先制医療を志向したモデルである。以上の結果より、Aβ 沈着が始まる前より ADAMTS-3 を減少させれば、大脳皮質で野生型 Aβ の沈着を抑制あるいは遅延できることが示唆された。しかし、ADAMTS-3 の基質はリーリン以外にも存在するため、Adamts-3^{flox/flox};Rosa26-CreER^{T2/+};App^{NL-F/NL-F} マウスで見られた Aβ の減少がリーリン機能の亢進によるものか否かは、今後解析する必要がある。

ADAMTS-3 欠損マウス、リーリン分解抵抗型ノックインマウス、リーリン欠損マウスの脳に発現する遺伝子を半網羅的に解析した結果、リーリンが一部のグリア細胞に影響する可能性を見いだした。これは、かなり以前に示唆されたことがあるアイデアであったが、現代の知識・技術を用いては解析されておらず、リーリン研究に新たな展開をもたらす可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujikake et al.	4. 巻 38
2. 論文標題 Detachment of Chain-Forming Neuroblasts by Fyn-Mediated Control of cell-cell Adhesion in the Postnatal Brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 4598-4609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1960-17.2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Sobue et al.	4. 巻 8
2. 論文標題 Genetic and animal model analyses reveal the pathogenic role of a novel deletion of RELN in schizophrenia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 13046
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-31390-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mizukami et al.	4. 巻 505
2. 論文標題 Reelin deficiency leads to aberrant lipid composition in mouse brain.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 81-86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.09.089.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamakage et al.	4. 巻 42
2. 論文標題 Reducing ADAMTS-3 Inhibits Amyloid Deposition in App Knock-in Mouse.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 354-356
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b18-00899.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuiji H, Fukata M, Hattori M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 3181-3191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.3632-16.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河野孝夫、服部光治	4. 巻 35
2. 論文標題 分泌タンパク質リーリン分解酵素の同定と応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioindustry	6. 最初と最後の頁 11-17
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okugawa Eisuke, Ogino Himari, Shigenobu Tomofumi, Yamakage Yuko, Tsuiji Hitomi, Oishi Hisashi, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu	4. 巻 10
2. 論文標題 Physiological significance of proteolytic processing of Reelin revealed by cleavage-resistant Reelin knock-in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-61380-w	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 Hatanaka Yumiko, Kawasaki Takahiko, Abe Takaya, Shioi Go, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu, Sakakibara Akira, Kawaguchi Yasuo, Hirata Tatsumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Semaphorin 6A?Plexin A2/A4 Interactions with Radial Glia Regulate Migration Termination of Superficial Layer Cortical Neurons	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 359 ~ 374
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2019.10.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamakage Yuko, Kato Michinao, Hongo Aya, Ogino Himari, Ishii Keisuke, Ishizuka Takumi, Kamei Takana, Tsuiji Hitomi, Miyamoto Tomomi, Oishi Hisashi, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu	4. 巻 100
2. 論文標題 A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2 cleaves and inactivates Reelin in the postnatal cerebral cortex and hippocampus, but not in the cerebellum	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 103401 ~ 103401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2019.103401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ogino Himari, Yamakage Yuko, Yamashita Mihoshi B., Kohno Takao, Hattori Mitsuharu	4. 巻 2043
2. 論文標題 Assay for Reelin-Cleaving Activity of ADAMTS and Detection of Reelin and Its Fragments in the Brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 105 ~ 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9698-8_9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohno Takao, Ogino Himari, Yamakage Yuko, Hattori Mitsuharu	4. 巻 2043
2. 論文標題 Expression and Preparation of Recombinant Reelin and ADAMTS-3 Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 93 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-9698-8_8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishii Keisuke, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu	4. 巻 514
2. 論文標題 Differential binding of anti-Reelin monoclonal antibodies reveals the characteristics of Reelin protein under various conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 815 ~ 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.05.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計57件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Keisuke Ishii, Takao Kohno, and Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 Reelin C-terminal region regulates hippocampal layer formation
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumiko Hatanaka, Takahiko Kawasaki, Takaya Abe, Go Shioi, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori, Akira Sakakibara, Yasuo Kawaguchi, Tatsumi Hirata
2. 発表標題 Semaphorin 6A-Plexin A2/A4 signaling between neurons and radial glial cells is required for proper positioning of superficial layer neurons in the mouse cerebral cortex
3. 学会等名 22nd Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahito Sawahata, Kanako Kitagawa, Yumi Tsuneura, Taku Nagai, Takao Kohno, Toshitaka Nabeshima, Mitsuharu Hattori, Kiyofumi Yamada
2. 発表標題 Microinjection of Reelin into the medial prefrontal cortex improves MK801-induced memory impairment
3. 学会等名 The 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Yamakage, Michinao Kato, Aya Hongo, Himari Ogino, Takumi Ishizuka, Hitomi Tsuiji, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 ADAMTS-2 mediates the specific cleavage of Reelin in the adult brain
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takao Kohno, Makoto Makino, Keisuke Ishii, Yuki Hirota, Takao Honda, Kazunori Nakajima and Mitsuharu Hattori.
2. 発表標題 The interaction between Reelin and its novel binding protein is required for dendrite development of cortical upper-layer neurons.
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yumiko Hatanaka, Takahiko Kawasaki, Takaya Abe, Go Shioi, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori, Akira Sakakibara, Yasuo Kawaguchi, Tatsumi Hirata
2. 発表標題 SemaphorinA6 on radial glial cell and PlexinA2/A4 on neuron are required for proper positioning of superficial layer neurons in the cerebral cortex
3. 学会等名 第41回 日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 Regulation of Reelin functions by proteolytic processing and its significance in brain development and functions
3. 学会等名 FENS Forum of Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅本銀河、中川真一、吉田稔、服部光治、築地仁美
2. 発表標題 リーリングナルがアルツハイマー病発症に与える影響
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大嶋智葉、山影祐子、河野孝夫、斎藤貴志、西道隆臣、赤津裕康、松川則之、服部光治
2. 発表標題 リーリングナルがアルツハイマー病発症に与える影響
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大嶋智葉、山影祐子、河野孝夫、斎藤貴志、西道隆臣、服部光治
2. 発表標題 リーリングナルがアルツハイマー病発症に与える影響に関する解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 興柁勝成、水上智晴、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 神経細胞における特定の脂肪酸の生理的意義についての解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hitomi Tsuiji, Ikuyo Inoue, Asako Furuya, Mari Takeuchi, Yuko Yamakage, Mitsuharu Hattori, Koji Yamanaka
2. 発表標題 TDP-43 accelerates age-dependent degeneration of interneurons
3. 学会等名 12th Brain Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 海馬層形成における分泌タンパク質リーリンの機能解明
3. 学会等名 日本薬学会東海支部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥川英介、荻野ひまり、重信奉文、河野孝夫、大石久史、服部光治
2. 発表標題 脳の構造と機能に重要なタンパク質リーリンの機能増強マウスの作製と解析
3. 学会等名 日本薬学会東海支部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅本銀河、上原理加、中川真一、吉田稔、服部光治、築地仁美
2. 発表標題 mRNA様 long non-coding RNA である Gomafu の核内緊留機構の解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 奥川英介、荻野ひまり、重信奉文、河野孝夫、大石久史、服部光治
2. 発表標題 精神神経疾患の治療を志向した、分解抵抗型リーリンノックインマウスの作製と解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 築地仁美、横川美丹衣、服部光治
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症ALSの原因となるC9orf72遺伝子変異がもたらす細胞毒性の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥川英介、荻野ひまり、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 精神神経疾患の治療を志向した、分解抵抗型リーリンノックインマウスの作製と解析
3. 学会等名 日本生化学会中部支部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 脳機能に必須なタンパク質リーリンの新規結合分子に関する研究
3. 学会等名 第63回 薬学会東海支部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Himari Ogino, Takao Kohno, Michinao Kato, Eisuke Okugawa, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 ADAMTS-3 Inactivates Reelin, an Important Regulator of Brain Development and Function
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Matrix Metalloproteinase (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takao Kohno, Hayata Yagyu, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 The functions of Reelin via a novel Reelin-binding protein.
3. 学会等名 第40回 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Himari Ogino, Arisa Hisanaga, Takao Kohno, Eisuke Okugawa, Tomoha Ohsima, Yuta Kondo, Kyoko Okumura, Takana Kamei, Tempei Sato, Hiroshi Asahara, Hitomi Tsuiji, Masaki Fukata, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin
3. 学会等名 第40回 日本神経科学大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水上智晴、周春雨、池田和貴、高瀬広嗣、河野孝夫、築地仁美、嶋中雄太、新井洋由、有田誠、服部光治
2. 発表標題 分泌タンパク質リーリンによる、新たな脂質組成制御機構
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山影祐子、加藤路尚、荻野ひまり、石塚拓巳、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 生後脳におけるリーリン特異的分解に寄与する酵素の解明
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 荻野ひまり、久永有紗、近藤佑多、河野孝夫、築地仁美、服部光治
2. 発表標題 ADAMTS-3は大腦皮質と海馬におけるリーリン機能を負に制御する
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥川英介、荻野ひまり、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 精神神経疾患の治療を志向した、分解抵抗型リーリンノックインマウスの作製と解析
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. HATTORI, H. OGINO, E. OKUGAWA, Y. YAMAKAGE, T. KOHNO
2. 発表標題 Regulation of Reelin function by specific proteolysis
3. 学会等名 Society for Neuroscience (SFN) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. KATO, T. KOHNO, M. HATTORI
2. 発表標題 Contribution of ADMATS family members to Reelin inactivation in the postnatal brain
3. 学会等名 Society for Neuroscience (SFN) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 脳機能改善を目指した、巨大分泌タンパク質リーリンの活性制御
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Katsunari Korogi, Tomoharu Mizukami, Chunyu Zhou, Takao Kohno, Fumiyoshi Yamazaki, Katsuya Kabashima, Yuta Shimanaka, Kazutaka Ikeda, Hiroyuki Arai, Makoto Arita, Mitsutoshi Setou, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 To clarify how Reelin affects the lipid compositions of neurons
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Himari Ogino, Takao Kohno, Yuko Yamakage, Michinao Kato, Eisuke Okugawa, Takumi Ishizuka, Hitomi Tsuiji, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 Activity of Reelin is regulated by ADMATS metalloproteinases
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Extracellular Proteolysis (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 牧野誠、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 リーリンと結合する新規分子の探索と生化学的解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideo Hagihara, et al.
2. 発表標題 Systematic analysis of brain pH and lactate levels in animal models: relationships and implications for behavioral outcomes
3. 学会等名 21st Annual Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 分泌タンパク質リーリンによる海馬形成制御機構の解明
3. 学会等名 第83回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荻野ひまり、中島鼓美、鳥内皐暉、青山峰芳、服部光治
2. 発表標題 分泌タンパク質リーリンは脳でオリゴデンドロサイト前駆細胞の数と配置に影響を与える
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原理加、梅本銀河、中川真一、吉田稔、服部光治、築地仁美
2. 発表標題 長鎖ノンコーディングRNAであるGomafuの核内繫留機構におけるSF3b2の寄与の解明
3. 学会等名 第21回日本RNA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 重信奉文、奥側英介、河野孝夫、大石久史、服部光治
2. 発表標題 分解抵抗型リーリン発現マウスにおける海馬層構造異常の原因解明
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 常浦祐未、北川佳奈子、高瀬冴子、澤幡雅仁、伊藤教道、河野孝夫、服部光治、永井拓、山田清文
2. 発表標題 RNA干渉法を利用した脳内リーリングナルを増強させる手法の開発
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤幡雅仁、浅野裕樹、河野孝夫、服部光治、永井拓、山田清文
2. 発表標題 Reelinの前頭前皮質内投与がMK801誘発性行動障害およびc-Fos発現に与える影響
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学大会 (Neuro2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋智葉、中島鼓美、大石久史、服部光治
2. 発表標題 脳におけるリン脂質フリッパーゼの機能の解明
3. 学会等名 NCUライフサイエンスリトリート2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 海馬形成における分泌タンパク質リーリンの機能解明
3. 学会等名 第18回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 興相勝成、水上智晴、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 神経細胞における特定の脂肪酸の生理的意義
3. 学会等名 第18回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 リーリンは発生後期における海馬形成を制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋智葉、中島鼓美、大石久史、服部光治
2. 発表標題 脳におけるリン脂質フリッパーゼの機能の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 興相勝成、水上智晴、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 神経細胞における特定の脂肪酸の生理的意義
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上原理加、梅本銀河、中川真一、吉田稔、服部光治、築地仁美
2. 発表標題 長鎖ノンコーディングRNAであるGomafuの核内繫留機構におけるSF3b2の寄与の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森由紀子、中尾洋介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 分泌タンパク質リーリンの切断を担う酵素ADAMTS-3の構造解析に向けた精製及び安定化の検討
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島鼓美、荻野ひまり、鳥内皐暉、青山峰芳、服部光治
2. 発表標題 リーリンはオリゴデンドロサイト前駆細胞の数及び配置を制御する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 大脳皮質形成におけるリーリンの機能制御機構
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keisuke Ishii, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori
2. 発表標題 Reelin regulates the positioning of late-born neurons during hippocampal development
3. 学会等名 Society for Neuroscience (SFN) 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤幡雅仁、浅野裕樹、永井拓、河野孝夫、鍋島俊隆、服部光治、山田清文
2. 発表標題 成熟マウスにおけるReelinの前頭前皮質内微量投与がMK801誘発性行動障害及びcFos発現に与える影響
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大嶋智葉、中島鼓美、大石久史、服部光治
2. 発表標題 神経細胞におけるリン脂質フリッパーゼの機能の解明
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 興梠 勝成 , 水上 智晴 , 河野 孝夫 , 関 仁望 , 仁子 陽輔 , 服部 光治
2. 発表標題 神経細胞における特定の脂肪酸の意義
3. 学会等名 第 4 2 回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澤幡雅仁、浅野裕樹、永井拓、河野孝夫、鍋島俊隆、服部光治、山田清文
2. 発表標題 成熟マウスの前頭前皮質におけるReelin シグナルの活性化がMK801 誘発性行動障害に与える影響
3. 学会等名 第136回 日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石塚 拓巳、大石 久史、服部 光治
2. 発表標題 シナプス形成と可塑性におけるリーリン機能とその制御機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第 1 4 0 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重信 奉文、奥川 英介、河野 孝夫、大石 久史、服部 光治
2. 発表標題 分解抵抗型リーリンノックインマウスを用いた、海馬におけるリーリン分解の生理的意義の解明
3. 学会等名 日本薬学会第 1 4 0 年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中尾洋介、横川慧、河野孝夫、鈴木崇弘、服部光治
2. 発表標題 生物発光イメージングを用いたリーリンの分泌機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----