

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08281

研究課題名（和文）巨大分泌蛋白質リーリンのシグナル活性機構と、その精神神経疾患における重要性の解明

研究課題名（英文）The regulatory mechanism of Reelin and its importance in neuropsychiatric disorders

研究代表者

河野 孝夫（Kohno, Takao）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・講師

研究者番号：70581742

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：巨大分泌タンパク質リーリンは層構造形成に必須の分子であり、その機能低下はアルツハイマー病や統合失調症の発症に関与することもわかってきた。本研究では、リーリンと結合する膜タンパク質を同定し、これが既知リーリン受容体の共受容体として機能することを明らかにした。また、リーリンの生理活性が複数の分解酵素により制御されること、リーリン分解酵素の抑制はアルツハイマー病の治療標的となる可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、脳の形成や機能制御に重要な役割をもつリーリンに着目して研究をおこない、リーリンの新たな機能制御機構とその脳における重要性が明らかになった。本研究で得られた知見は、精神神経疾患の治療法開発につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Reelin is an essential molecule for the formation of cerebral layered structures, and its hypofunction is involved in the onset of Alzheimer's disease and schizophrenia. In this study, we identified a novel membrane protein that binds to Reelin and functions as a co-receptor for canonical Reelin receptors. Moreover, we found that the activity of Reelin is regulated by multiple proteases and its suppression may be a therapeutic target for Alzheimer's disease.

研究分野：分子神経生物

キーワード：樹状突起 神経細胞移動 脳 プロテオリシス

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の脳皮質は整然とした6層構造を持ち、これは正常な機能発現に必要である。巨大分泌タンパク質リーリンは層構造形成に必須の分子であり、神経細胞膜上のリーリン受容体（ApoER2及びVLDLR）を介し、下流シグナルを伝達する（図1）。また近年、リーリンの機能低下が、アルツハイマー病や統合失調症の発症に関与することが相次いで報告された。リーリンの機能制御機構を明らかにすることは、脳形成機構の解明のみならず、精神神経疾患の治療や発症機構の理解にもつながることを意味する。しかし、リーリンの機能制御機構は不明であった。これまでに申請者は、リーリンのタンパク質分解に着目し研究を行い、リーリン機能制御機構について以下の知見を得た（図2）。

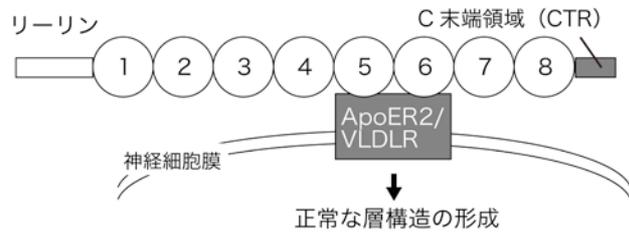


図1. リーリンの構造とその下流シグナル

- (1) リーリンは、そのC末端領域（CTR）の内部でタンパク質分解（プロテオリシス）をうけることを見出した（within CTR（WC）分解と名付けた）。完全長のCTRを持つ「リーリンFL」は既知受容体とは異なる膜分子に結合し、これが脳皮質浅層神経細胞の樹状突起発達に必要であることを示した（Kohno et al., 2015）。
- (2) リーリンは3番目の繰り返し構造中においてもプロテオリシスをうける（N-t分解）。N-t分解はリーリンのシグナル活性を負に制御することを明らかにした（Kohno et al., 2009, Koie et al., 2014）。この分解を担うプロテアーゼとして、ADAMTS-3を同定することに成功した（Ogino et al., 2017）。

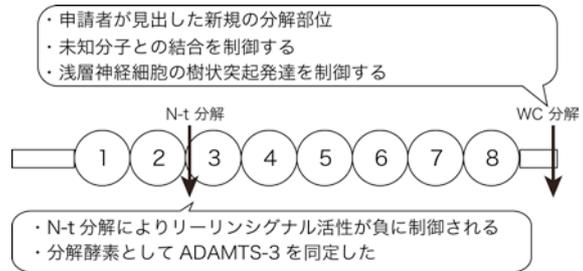


図2. これまでに申請者が見出した知見のまとめ

2. 研究の目的

本研究では申請者が見出した知見をもとに、プロテオリシスによるリーリンの機能制御機構とその脳形成における意義を解明し、精神神経疾患に対する新規治療法開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) C末端領域を介したリーリンの新規シグナル伝達分子機構の解明

リーリン CTR に結合する膜分子を同定し、リーリン作用機構における役割を明らかにする。子宮内電気穿孔法によりリーリン結合分子の発現を抑制し、この分子の脳皮質浅層構造における生理的意義を明らかにする。

(2) 脳におけるリーリン分解の生理的意義の解明

リーリン分解活性をもつプロテアーゼを探索する。リーリン分解酵素ノックアウトマウスを作製し、脳形成におけるリーリン分解の意義を明らかにする。また、アルツハイマー病の病態に対するリーリン機能増強効果を調べる。

4. 研究成果

(1) C末端領域を介したリーリンの新規シグナル伝達分子機構の解明

脳皮質及び海馬の脳組織から、リーリン C 末端領域と結合する分子の探索を行い、質量分析により Importin-4 を同定した。しかし、この分子は細胞質や核に発現する分子であり、当初期待していたリーリン結合膜分子ではないと考えられた。そこで次に、様々な神経発生に重要な膜分子を培養細胞に発現し、リーリンと結合する分子をスクリーニングした。その結果、リーリン FL と特異的に結合する分子として、一回膜貫通タンパク質 X を同定することに成功した（図3）。膜タンパク質 X の脳皮質における局在を調べたところ、胎生後期に浅層神経細胞に発現すること、既知リーリン受容体のうち VLDLR と共局在することがわかった。また、膜

タンパク質 X と VLDLR は複合体を形成し、これらを共発現させた細胞に対して、リーリン FL は強く結合することを見出した。これらのことは、膜タンパク質 X は浅層神経細胞において VLDLR の共受容体として働くことを示唆する。膜タンパク質 X は、VLDLR のスプライシングバリエントのうち、O 結合型糖鎖領域を有するもの (VLDLR-I) と効率良く複合体を形成することもわかった。大脳皮質における VLDLR-I の局在を明らかにする目的で、VLDLR-I 特異的抗体を作製したが、この抗体は組織免疫染色に使用することができず、大脳皮質における VLDLR-I の局在解明には至らなかった。

浅層神経細胞における膜タンパク質 X の重要性を明らかにするために、子宮内電気穿孔法を用いて膜タンパク質 X のノックダウン実験を行った。ノックダウンベクターを導入した神経細胞は、やや移動速度が遅くなったが、生後 7 日目までにはおおむね正常に配置された。通常、浅層神経細胞は樹状突起を第 I 層に伸ばし高度に分岐するが、ノックダウンベクターを導入した神経細胞では、樹状突起が第 I 層に伸びず分岐数が少なかった (図 4)。このことから、膜タンパク質 X は、浅層神経細胞の正常な樹状突起発達に必要であることが明らかとなった。膜タンパク質 X には、リーリン以外にも結合するリガンドが報告されていたため、上記の実験のみではリーリンと膜タンパク質 X との結合の重要性を明らかにすることはできない。そこで、膜タンパク質 X の各種変異体を作製し、リーリンとのみ結合可能な変異体を得た。これをノックダウンベクターとともに浅層神経細胞に発現すると、樹状突起発達の異常がレスキューされることがわかった。以上から、リーリンと新規リーリン結合分子 X との結合が樹状突起発達に重要な役割をもつことが示唆された (Kohno et al., 投稿中)。

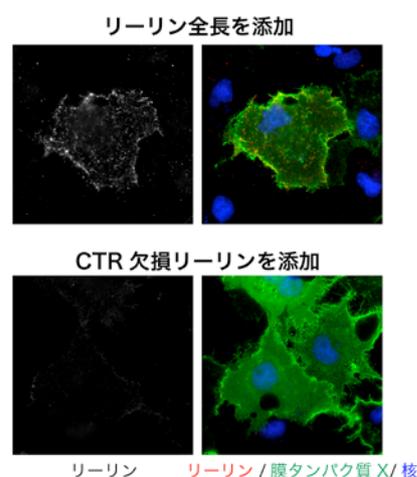


図 3. 新規リーリン結合分子 X を同定した

通常、浅層神経細胞は樹状突起を第 I 層に伸ばし高度に分岐するが、ノックダウンベクターを導入した神経細胞では、樹状突起が第 I 層に伸びず分岐数が少なかった (図 4)。このことから、膜タンパク質 X は、浅層神経細胞の正常な樹状突起発達に必要であることが明らかとなった。膜タンパク質 X

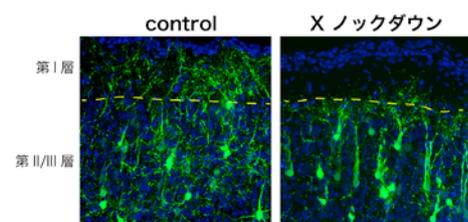


図 4. 膜タンパク質 X は浅層神経細胞の樹状突起発達に必要である

(2) 脳におけるリーリン分解の生理的意義の解明

これまでに我々は、リーリン分解活性をもつプロテアーゼとして ADAMTS-3 を同定した。ADAMTS-3 は胎生期に発現が高いが、成体期の発現は弱い。そこで、成体期のリーリン分解に寄与する別のプロテアーゼが存在すると考えた。ADAMTS-3 と相同性の高い ADAMTS-2 および ADAMTS-14 のリーリン分解活性を調べたところ、ADAMTS-2 はリーリン分解活性をもち、特に成体期に高発現することがわかった。ADAMTS-2 の脳形成における意義を明らかにするため、ADAMTS-2 遺伝子の exon1 内に sgRNA を設計し、CRISPR/Cas9 システムを用いてノックアウトマウスを作製した。2 系統の ADAMTS-2 ノックアウトマウスの作製に成功し、いずれの系統においても ADAMTS-2 mRNA 量の低下を確認した。ADAMTS-2 ノックアウトマウス脳内のリーリン分解を調べたところ、胎生期でのリーリンの分解はほとんど抑制されないが、成体期では顕著にリーリン分解が抑制されることがわかった。大脳皮質、海馬および小脳の構造に異常は認められなかった。以上から、ADAMTS-2 は成体期にリーリン分解を制御するプロテアーゼであること、ADAMTS-2 の発現抑制は神経細胞の配置に影響しないことが明らかになった (Yamakage et al., 2019b)。

ADAMTS-3 を欠損したマウスでは、リーリンが不活化されず高い活性を持つ。そこで、ADAMTS-3 ノックアウトマウスとアルツハイマー病モデルマウスを交配し、アミロイド斑量を免疫染色法により解析した。その結果、野生型マウスにくらべ ADAMTS-3 ノックアウトマウスの大脳皮質では、アミロイド斑形成が有意に抑制されることがわかった。このことは、リーリンの分解抑制が新たなアルツハイマー病治療法となる可能性を示唆する (Yamakage et al., 2019a)。

5. 引用文献

- Kohno S, Kohno T, Nakano Y, Suzuki K, Ishii M, Tagami H, Baba A, Hattori M (2009) Mechanism and significance of specific proteolytic cleavage of Reelin. *Biochem Biophys Res Commun* 380:93-97.
- Kohno T, Honda T, Kubo K, Nakano Y, Tsuchiya A, Murakami T, Banno H, Nakajima K, Hattori M (2015) Importance of Reelin C-terminal region in the development and maintenance of the postnatal cerebral cortex and its regulation by specific proteolysis. *J Neurosci* 35:4776-4787.
- Koie M, Okumura K, Hisanaga A, Kamei T, Sasaki K, Deng M, Baba A, Kohno T, Hattori M (2014) Cleavage within Reelin repeat 3 regulates the duration and range of the signaling activity of Reelin protein. *J Biol Chem* 289:12922-12930.
- Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuiji H, Fukata M, Hattori M (2017) Secreted Metalloproteinase ADAMTS-3 Inactivates Reelin. *J Neurosci* 37:3181-3191.
- Yamakage Y, Tsuiji H, Kohno T, Ogino H, Saito T, Saido TC, Hattori M (2019a) Reducing ADAMTS-3 Inhibits Amyloid beta Deposition in App Knock-in Mouse. *Biol Pharm Bull* 42:354-356.
- Yamakage Y, Kato M, Hongo A, Ogino H, Ishii K, Ishizuka T, Kamei T, Tsuiji H, Miyamoto T, Oishi H, Kohno T, Hattori M (2019b) A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2 cleaves and inactivates Reelin in the postnatal cerebral cortex and hippocampus, but not in the cerebellum. *Mol Cell Neurosci* 100:103401.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ishii K, Kohno T, Hattori M.	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 Biochem Biophys Res Commun	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 -

1. 著者名 Yamakage Y, Kato M, Hongo A, Ogino H, Ishii K, Ishizuka T, Kamei T, Tsuiji H, Miyamoto T, Oishi H, Kohno T, Hattori M.	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 Mol Cell Neurosci.	6. 最初と最後の頁 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 Hatanaka Y, Kawasaki T, Abe T, Shioi G, Kohno T, Hattori M, Sakakibara A, Kawaguchi Y, Hirata T.	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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kohno T, Ogino H, Yamakage Y, Hattori M.	4. 巻 2043
2. 論文標題 Expression and Preparation of Recombinant Reelin and ADAMTS-3 Proteins.	5. 発行年 2020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 Ogino H, Yamakage Y, Yamashita MB, Kohno T, Hattori M.	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 2020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 Okugawa E, Ogino H, Shigenobu T, Yamakage Y, Tsuiji H, Oishi H, Kohno T, Hattori M.	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 Sci Rep.	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 Sobue A, Kushima I, Nagai T, Shan W, Kohno T, Aleksic B, Aoyama Y, Mori D, Arioka Y, Kawano N, Yamamoto M, Hattori M, Nabeshima T, Yamada K, Ozaki N.	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizukami T, Ikeda K, Shimanaka Y, Korogi K, Zhou C, Takase H, Tsuiji H, Kono N, Kohno T, Arai H, Arita M, Hattori M.	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 Y, Tsuiji H, Kohno T, Ogino H, Saito T, Saïdo TC, Hattori M.	4. 巻 42
2. 論文標題 Reducing ADAMTS-3 Inhibits Amyloid Deposition in App Knock-in Mouse.	5. 発行年 2018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 Kohno T.	4. 巻 137
2. 論文標題 Regulatory Mechanisms and Physiological Significance of Reelin Function.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi.	6. 最初と最後の頁 1233-1240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.17-00127	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 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 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4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
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
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
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 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、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 生化学会
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 生化学会
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 2018
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 2018
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 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

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----