

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03384

研究課題名(和文) 精神疾患の理解と治療を志向した、分泌タンパク質リーリンの基礎および応用研究

研究課題名(英文) Basic and applied research on the secreted protein, Reelin, oriented toward the understanding and treatment of psychiatric disorders.

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：成体脳の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し、精神疾患に対する新規治療法開発へつなげるために研究を行った。その結果、リーリンのC末端領域が新規受容体を介してシグナル伝達を増強すること、リーリン分解酵素ADAMTS-3がオリゴデンドロサイトの移動を制御すること、生後脳でのADAMTS-3阻害がアルツハイマー病を改善すること、生後小脳へのリーリン投与によって行動異常が一部回復すること、などを見いだした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経回路網の正確な形成と成体神経回路の機能調節機構の解明は、精神神経疾患の理解と治療法開発のために重要である。本研究では、これらの現象に重要な分泌タンパク質の機能解明と、その治療への応用についての基礎研究を実施した。その成果から、新たな創薬標的、および、先天性脳形成不全に対する治療法の突破口が得られた。

研究成果の概要(英文)：Research was conducted to gain a comprehensive understanding of the function of Reelin and its molecular mechanisms in the expression of higher-order functions in the adult brain, and to develop novel therapies for psychiatric disorders. We found that the C-terminal region of Reelin enhances signaling through a novel receptor, that the Reelin-degrading enzyme ADAMTS-3 regulates oligodendrocyte migration, that ADAMTS-3 inhibition in the postnatal brain ameliorates Alzheimer's disease, and that administration of Reelin to the postnatal cerebellum partially restores behavioral abnormalities.

研究分野：分子神経科学

キーワード：リーリン プロテアーゼ 神経細胞 精神神経疾患 脂質 リン酸化 遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

神経回路網の正確な形成は正常な脳機能の発現に必須である。また、成体でも神経回路の構造や機能はダイナミックに変化しており、その破綻は精神神経疾患の原因またはリスクとなる。これらの現象に関わる分子機構を解明することは、脳の正常な働きや精神疾患を理解し、新たな治療法を開発するために極めて重要である。

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、脳の層構造形成を司る分子として同定された。リーリンは、リポタンパク質受容体ファミリーに属する apolipoprotein receptor 2 (ApoER2) または very low density lipoprotein receptor (VLDLR) に結合し、細胞内タンパク質 Dab1 のリン酸化を誘導する。Dab1 の下流では様々な経路が制御されるが、その全貌は未解明である。

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」の発症と増悪化に関与することが、国内外の多くの研究から判ってきた。代表的な知見は以下に示す (I)~(IV) である。

(I) 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、シナプスの形成や機能を増強させ、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), 他にも多数)。

(II) 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および記憶力が上昇する (Learn. Mem. 18, 558 (2011), J. Psychopharmacol. 27, 386 (2013))。

(III) 統合失調症患者の死後脳や脳脊髄液ではリーリン発現が低下している (J. Neurosci. 72, 109 (2005), PNAS 107, 4407 (2010)、他多数)。我々と名古屋大学の尾崎紀夫教授らも最近、リーリン遺伝子を一部欠失する日本人の統合失調症患者を発見した (Sci. Rep. 8, 13046 (2018))。

(IV) アルツハイマー病モデルマウスにおいてリーリン発現を減少させると、神経細胞死は減少しないが、記憶関連行動が悪化する (J. Neurosci. 30, 9228 (2010), Sci. Sig. 8, ra67 (2015))。逆に、リーリン過剰発現によって記憶力は改善される (Nat. Commun. 5, 3443 (2014))。

以上の事実は、リーリンの機能低下は悪であり、これを改善すれば統合失調症や記憶障害のような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3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 リーリンによって制御される現象のうち、どれが成体脳機能に最も重要なのか不明

リーリンは数種類の下流シグナル経路を活性化することが報告されているが、そのいずれも単一ではリーリンの効果を十分に説明できない。個別経路の重要性を検証するだけでは不十分であり、全体像を包括的に理解できるシンプルな仮説が求められている。

問題2 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

リーリン完全欠損マウスは脳構造があまりに異常なため、成体の解析は不可能である。また、リーリンヘテロ欠損マウスにはほぼ異常はなく、単体ではヒトの病態モデルにならない。よって仮に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不可能であった。

問題3 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実験が行われているが、これらの方法をヒトの治療に用いることは不可能である。一般に、「機能増強薬」の創製は阻害薬より困難であり、ヒトにおけるリーリン機能増強法の具体的なアイデアが示されたことは皆無だった。

我々はこれらの問題に対して、以下のような知見を積み重ねてきた。

問題1に関しては、リーリン欠損マウス脳では DHA やアラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸 (PUFA) 含有量が低下していることを見いだした。脳における PUFA の減少は精神神経疾患の悪化要因であることを考えると、「リーリンの機能低下は神経細胞の PUFA 含有量を低下させ、これによりシナプス機能が異常になり、精神神経疾患の増悪化につながる」という新規仮説が導かれる。この仮説は、今まで知られている PUFA またはリーリンと精神神経疾患の関係を良く説明できる。問題2に関しては、リーリンの C 末端領域 (CTR) が下流情報伝達系の活性化に重要であることを見出し、この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。問題3に関しては、リーリンが特異的な分解により不活化されることを見だし、この反応を担う酵素として分泌型プロテアーゼ ADAMTS-3 を同定した。ADAMTS-3 欠損マウス脳ではリーリン分解が著減し、下流シグナルは亢進していた。すなわち ADAMTS-3 の阻害はリーリンの量と機能を上昇させることが証明された。ADAMTS-3 阻害剤は精神疾患を改善することが期待される。また、先天性（遺伝性）のリーリン欠損患者の治療法として、リーリントタンパク質を直接脳内に投与することも考えられる。しかし、その効果は検証されていなかった。

2．研究の目的

成体脳の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し、精神疾患に対する新規治療法開発へつなげることを最終目的とし、成体脳におけるリーリンの機能発現に関わる分子メカニズムの解明、リーリンの「機能低下」による脳機能への影響および精神疾患増悪化への関与の解明、リーリン機能増強による、精神神経疾患改善効果の解明、を個別目的とした

3．研究の方法

ADAMTS-3 の脳におけるリーリン切断への寄与および生理的意義の解明を目的に、ADAMTS-3 ノックアウト (KO) マウス、および条件付き欠損 (cKO) マウスを作製した。また、プロテアーゼの欠損マウスを用いる手法では、他の基質に対する影響を排除することが困難である。そこでリーリンの切断部位の変異を導入した切断抵抗型リーリンのノックイン (KI) マウスも作製し、解析を行った。ヒト変異型アミロイド前駆タンパク質 (APP) のノックイン (APP-KI) マウス (Saito *et al.*, Nat. Neurosci. 17, 661 (2014)) と、薬剤誘導型 ADAMTS-3 cKO マウスまたは切断抵抗型リーリン KI マウスを交配した。これらのマウスを老齢させ、リーリン切断阻害がアミロイド (A) 斑の形成・沈着に与える影響を解析した。ADAMTS-3 KO マウスおよび切断抵抗型リーリン KI マウスの遺伝子発現変化を網羅的に解析した。その結果、リーリンが、グリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトの分化または移動に関与するという仮説が示唆されたので、これを検証する実験を行った。また我々は、32 アミノ酸からなるリーリンの CTR が効率的な下流シグナル誘導活性に必須であること、また、C-KI マウスの海馬 CA1 領域の錐体細胞層が 2 層に乖離することに着目し、海馬における CTR 特異的なシグナル伝達機構の重要性を検討した。さらに、リーリン欠損マウスは小脳低形成と運動失調を示す。これらの表現系が、リーリンの投与によりどの程度改善するか明らかにするため、精製した高濃度のリコンビナントリーリンを生後 3 日目のリーリン欠損マウスの小脳実質内に単回投与し、生後 21 日目における歩行機能を解析した。

4．研究成果

リーリンは樹状突起の形成や伸長を正に制御する。そこで ADAMTS-3 cKO マウスの大脳皮質神経細胞形態を観察・定量した。その結果、深層神経細胞の先端樹状突起の分岐増加および伸長が観察された。よって、ADAMTS-3 の欠損はリーリン機能を増強し、樹状突起の分岐や伸長を促進させることが判った。切断抵抗型リーリン KI マウスの脳でも、リーリンの機能が増強していること、神経細胞樹状突起の分岐増加・伸長が観察されたことが明らかとなっている。

リーリン切断抑制がアルツハイマー病態を改善するか否かを検証するため、APP-KI マウスと薬剤誘導型 ADAMTS-3 cKO マウスまたは切断抵抗型リーリン KI マウスをそれぞれ交配した。通常の APP-KI マウスでは、6 ヶ月齢から脳内に A 沈着が観察され、24 ヶ月齢まで進行が続く。12 ヶ月齢の大脳皮質における A 沈着を免疫染色により定量的に解析した結果、3 ヶ月齢において薬剤誘導的に ADAMTS-3 を減少させた場合に、大脳皮質における A 沈着が減少することを見いだした。また、切断抵抗型リーリン KI マウスとの交配によっても、大脳皮質における A 沈着は減少した。従って、脳でリーリン切断を抑制することができれば、大脳皮質における A の沈着を抑制できることが示唆された。

ADAMTS-3 KO マウスと切断抵抗型リーリン KI マウスの胎生期大脳皮質における遺伝子発現解析を行った結果、これらマウスの大脳皮質ではオリゴデンドロサイトとその前駆細胞 (OPCs) 特異的な転写因子の発現が低下していた。そこで、これらマウス大脳皮質における OPCs の数を免疫染色により調べた結果、どちらのマウスでもこれが減少していることを見いだした。一方、リーリンまたは Dab1 (リーリンの下流分子) いずれかのヘテロ変異マウスの大脳皮質では、逆

に OPCs が増加し、さらにその配置にも異常があることを見いだした。以上の結果から、リーリンは OPCs の発達を制御することが強く示唆された。このようなことは今まで報告されておらず、成体脳におけるリーリン機能低下と精神疾患発症をつなぐ、極めて重要性の高い知見である。

切断抵抗型リーリン KI マウスの海馬 CA1 領域において一部の錐体細胞が異常配置することを見出した。異常配置の原因として、(1) 過剰なリーリンシグナルが生じているから、(2) リーリン分解産物量が低下しているから、という 2 つの仮説が考えられる。これらを検証するため、切断抵抗型リーリン KI マウスのヘテロマウスとリーリンヘテロ欠損マウスを交配し、ヘミマウス(以下、PA-DV^{-/-}と記載)を作製した。PA-DV^{-/-}マウスでは切断抵抗型リーリン KI マウスと比べて、過剰なリーリンシグナルが緩和され、かつ分解産物量がより低下していることが、確認できた。PA-DV^{-/-}マウスと切断抵抗型リーリン KI マウスの海馬の構造を比較するため、生後 7 日齢マウスの組織免疫染色を行い、異常配置した細胞数を定量した。その結果、切断抵抗型リーリン KI マウスで見られた海馬神経細胞の異常配置が、PA-DV^{-/-}マウスでは見られなかった。よって、異常配置の原因は、分解産物量の低下ではなく、過剰なリーリンシグナルであることが判った。

野生型マウスを用いた研究から、海馬 CA1 神経細胞は産生時期により、誕生から配置までの日数が異なることが知られている。この知見は、リーリン CTR が特定の時期に産生された神経細胞の配置制御に必要である可能性を示唆する。これを検証するため、5-ブロモデオキシウリジン(BrdU)を用いて、細胞を産生時期により標識し、神経細胞の配置を解析した。野生型マウスと C-KI マウスともに、胎生早期に産生された神経細胞は、そのほとんどが錐体細胞層に配置する一方、胎生後期に産生された神経細胞については、C-KI マウスでは約 40%が上昇層に配置した。よって CTR を有するリーリンは、胎生後期に産生された海馬 CA1 神経細胞の配置に必要であることが明らかとなった。C-KI マウス海馬において、移動神経細胞の足場である放射状グリア細胞の形態は概ね正常であった。したがって、C-KI マウス海馬 CA1 の神経細胞配置異常は、足場の構造異常ではなく、神経細胞自律的な機構に起因することが示唆された。CTR を有するリーリンがどのような分子機構を介して海馬形成を制御するか明らかにするため、複数のリーリン下流シグナル分子の発現量を解析した。生後 3 日目の C-KI マウスにおける Dab1 の発現量は、野生型マウスに比べて増加した。リーリンは Dab1 のリン酸化を誘導すること、また、リン酸化 Dab1 は速やかに分解され下流シグナル経路を活性化することが知られている。したがって、C-KI マウス海馬では、Dab1 の下流シグナル誘導活性が減弱していることが示唆された。また、C-KI マウスでは、アクチン脱重合促進分子であるコフィリンのリン酸化量が減少することを見出した。コフィリンのアミノ酸配列 3 番目のセリン残基をアスパラギン酸残基に置換した擬似リン酸化体コフィリン(コフィリン-S3D)を子宮内電気穿孔法により胎生後期に誕生した海馬 CA1 の細胞に導入したところ、異所性細胞の割合が減少した。したがって、リーリンの CTR がコフィリンのリン酸化を介して、胎生後期に産生された海馬神経細胞の移動を制御することが示唆された。海馬 CA1 神経細胞は、複数の突起を伸ばし、足場を変えながら移動し、SP 配置時に双極性型を示すことが知られている。コフィリンはリン酸化により不活性化し、アクチンを重合させ、細胞の形態を安定化させる。したがって、コフィリン S3D の発現により、移動神経細胞の突起の方向が定まったことが、C-KI マウスの神経細胞配置異常のレスキューに繋がったと考えている。

精製リーリンタンパク質を小脳実質内に単回投与したリーリン欠損マウスでは、生後 21 日目の段階で、前脚の 1 歩の長さの不規則性と、立ち上がり行動が改善した。また、切断抵抗型リーリンの投与は、立ち上がり行動を改善した。生後のリーラーマウス小脳へのリーリン投与は、若年期における歩行機能を部分的に改善することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nagae Masamichi, Suzuki Kei, Yasui Norihisa, Nogi Terukazu, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu, Takagi Junichi	4. 巻 169
2. 論文標題 Structural studies of reelin N-terminal region provides insights into a unique structural arrangement and functional multimerization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 555 ~ 564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa144	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 Tsuneura Yumi, Sawahata Masahito, Itoh Norimichi, Miyajima Ryoya, Mori Daisuke, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu, Sobue Akira, Nagai Taku, Mizoguchi Hiroyuki, Nabeshima Toshitaka, Ozaki Norio, Yamada Kiyofumi	4. 巻 144
2. 論文標題 Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with RELN deletion identified in schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104954 ~ 104954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104954	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 Hattori Mitsuharu, Kohno Takao	4. 巻 169
2. 論文標題 Regulation of Reelin functions by specific proteolytic processing in the brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 511 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab015	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 Sawahata Masahito, Asano Hiroki, Nagai Taku, Ito Norimichi, Kohno Takao, Nabeshima Toshitaka, Hattori Mitsuharu, Yamada Kiyofumi	4. 巻 173
2. 論文標題 Microinjection of Reelin into the mPFC prevents MK-801-induced recognition memory impairment in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacological Research	6. 最初と最後の頁 105832 ~ 105832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phrs.2021.105832	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 Nakao Yousuke, Yokawa Satoru, Kohno Takao, Suzuki Takahiro, Hattori Mitsuharu	4. 巻 in press
2. 論文標題 Visualization of Reelin Secretion from Primary Cultured Neurons by Bioluminescence Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac019	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 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 Ogino Himari, Nakajima Tsuzumi, Hirota Yuki, Toriuchi Kohki, Aoyama Mineyoshi, Nakajima Kazunori, Hattori Mitsuharu	4. 巻 40
2. 論文標題 The Secreted Glycoprotein Reelin Suppresses the Proliferation and Regulates the Distribution of Oligodendrocyte Progenitor Cells in the Embryonic Neocortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 7625 ~ 7636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0125-20.2020	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 Ibi Daisuke, Nakasai Genki, Koide Nayu, Sawahata Masahito, Kohno Takao, Takaba Rika, Nagai Taku, Hattori Mitsuharu, Nabeshima Toshitaka, Yamada Kiyofumi, Hiramatsu Masayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Reelin Supplementation Into the Hippocampus Rescues Abnormal Behavior in a Mouse Model of Neurodevelopmental Disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2020.00285	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 Takao, Ishii Keisuke, Hirota Yuki, Honda Takao, Makino Makoto, Kawasaki Takahiko, Nakajima Kazunori, Hattori Mitsuharu	4. 巻 40
2. 論文標題 Reelin-Nrp1 Interaction Regulates Neocortical Dendrite Development in a Context-Specific Manner	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 8248 ~ 8261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1907-20.2020	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 Nagae Masamichi, Suzuki Kei, Yasui Norihisa, Nogi Terukazu, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu, Takagi Junichi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Structural studies of Reelin N-terminal region provides insights into a unique structural arrangement and functional multimerization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa144	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 Tsuneura Yumi, Sawahata Masahito, Itoh Norimichi, Miyajima Ryoya, Mori Daisuke, Kohno Takao, Hattori Mitsuharu, Sobue Akira, Nagai Taku, Mizoguchi Hiroyuki, Nabeshima Toshitaka, Ozaki Norio, Yamada Kiyofumi	4. 巻 144
2. 論文標題 Analysis of Reelin signaling and neurodevelopmental trajectory in primary cultured cortical neurons with RELN deletion identified in schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 104954 ~ 104954
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2020.104954	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 Nakao Yousuke, Yokawa Satoru, Kohno Takao, Suzuki Takahiro, Hattori Mitsuharu	4. 巻 171
2. 論文標題 Visualization of Reelin Secretion from Primary Cultured Neurons by Bioluminescence Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 591 ~ 598
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac019	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, Sakai Kaori, Hattori Mitsuharu	4. 巻 124
2. 論文標題 Reelin regulates the migration of late-born hippocampal CA1 neurons via cofilin phosphorylation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 103794 ~ 103794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcn.2022.103794	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 in press
2. 論文標題 Postnatal injection of Reelin protein into the cerebellum ameliorates the motor functions in reeler mouse	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2023.03.004	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11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 梅村悠太、大嶋智葉、中島鼓美、大石久史、築地仁美、河野孝夫、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解明
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hitomi Tsuiji, Yuma Kato, Minnie Yokogawa, Ikuma Nakagawa, Kazunari Onodera, Hideyuki Okano, Haruhisa Inoue, Mitsuharu Hattori, Yohei Okada2
2. 発表標題 C9ORF72 dipeptide repeat proteins disrupt formation of GEM bodies and induce aberrant accumulation of survival of motor neuron protein
3. 学会等名 The 1st China-Japan-Korea International Meeting/The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 出生後におけるリーリントンパク質脳内投与は、リーリン遺伝子の欠損を補えるか？
3. 学会等名 第20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 2021年

1. 発表者名 石井圭介、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 出生後におけるリーリントンパク質脳内投与は、リーリン遺伝子の欠損を補えるか？
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 脳におけるリン脂質フリッパーゼの機能の解明
2. 発表標題 梅村悠太、大嶋智葉、中島鼓美、川瀬宗之、大石久史、築地仁美、河野孝夫、服部光治
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tsuiji H, Kato Y., Yokogawa M., Nakagawa I., Onodera K., Okano H., Inoue H., Hattori M., Okada Y.
2. 発表標題 C9ORF72 dipeptide repeat proteins disrupt formation of GEM bodies and induce aberrant accumulation of survival of motor neuron protein
3. 学会等名 第44回分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原 光輝、河野 孝夫、石井 圭介、服部 光治
2. 発表標題 脳の層構造の形成に必須であるDab1の新規リン酸化メカニズム
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 竹腰祐斗、安藤飛悠吾、河野孝夫、有田 誠、服部光治
2. 発表標題 神経細胞膜の脂質組成に対するリーリンの影響の解明
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石塚拓巳、服部光治
2. 発表標題 シナプス形成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 第84回日本生化学会中部支部例会
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分泌の解析
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 重信奉文、奥川英介、大石久史、河野孝夫、服部光治
2. 発表標題 分解抵抗性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
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------