

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 15 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2010～2012

課題番号：22390016

研究課題名（和文） 脳における神経細胞層構造の、「形成」と「維持」を
制御する分子メカニズム研究課題名（英文） Molecular mechanism that regulates neuronal layer formation
and maintenance

研究代表者

服部 光治 (HATTORI MITSU HARU)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：60272481

研究成果の概要（和文）：リーリンは脳の層構造形成と維持に必須の分泌タンパク質であり、近年その機能低下が精神神経疾患発症に関与することが明らかとなってきた。申請者は、リーリンの C 末端領域が何らかの分子に結合して下流因子活性化に寄与することを見だし、これをほぼ同定した。また、リーリン機能低下が精神神経疾患の発症や増悪化に関与するのなら、これを増強または賦活化すればその治療につながる。そこでリーリン分解酵素の同定を目指し精製を行い、有力な候補分子を得た。

研究成果の概要（英文）：Reelin is essential for brain layer formation and maintenance. We identified the novel receptor molecule of Reelin that binds to its C-terminal region. We also identified the protease in charge of specific proteolysis of Reelin. Inhibiting this protease may increase Reelin function in adult brain and can be a new drug against neuropsychiatric disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2011 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012 年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	13,700,000	4,110,000	17,810,000

研究分野：分子神経生物学

科研費の分科・細目：薬学、生物系薬学

キーワード：脳、タンパク質、遺伝子、プロテアーゼ、神経細胞、精神神経疾患

1. 研究開始当初の背景

哺乳動物の脳では、機能・構造が類似した神経細胞が美しい層（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を効率化するために重要であり、その破綻は多くの精神・神経疾患（統合失調症、読字障害、頻発性てんかん等）の発症原因（またはリスク）である。層構造の形成（及び維持）機構を解明することは、これら疾患を理解し、新規かつ革新的な診断

法・予防法・治療法等の開発につなげるために極めて重要である。

リーリン（Reelin）は、胎生期における層構造形成を最上位で司ると考えられている巨大分泌蛋白質である。近年、リーリン遺伝子の多型や、リーリンの発現量減少が、統合失調症や気分障害の発症と相関することが報告された。しかし、リーリンの機能が不明な現状では、これらの相関が意味することも不明瞭である。

胎生期の脳において、リーリンは、最も表層側に存在する Cajal-Retzius (CR) 細胞に高発現する。分泌されたリーリンは、アポリポ蛋白質 E 受容体 2 (ApoER2) または超低密度リポ蛋白質受容体 (VLDLR) に結合し、これら受容体の細胞内領域に結合しているアダプター蛋白質 Dab1 のリン酸化を誘導する。以上の経路はほぼ完全に証明されており、本研究でも疑わない。しかし、依然として以下の問題が未解決、もしくは論争として残っている。

A. なぜリーリンは Fyn を活性化できるのか？

リーリン受容体に、Dab1 は結合しているが、Fyn は結合していない。申請者は、リーリンの C 末端領域(CTR)が神経細胞膜上の何らかの分子に結合すること、およびこの結合が Dab1 リン酸化誘導に重要であることを発見した (JBC 2007)。すなわち、リーリンの CTR 結合分子は co-receptor として機能すると考えられる。しかし、この分子の正体、および、この分子が Fyn の活性化に関与するか否かは今のところ不明である。

B. リーリンはどの程度拡散するのか？どの細胞の、どの部分に対して機能するのか？

リーリンが CR 細胞(細胞移動のゴール付近)に高発現することから、「リーリンは細胞移動の終了に関与する」という説は根強い。しかしこの説に合致しない実験結果も多く、リーリンの「作用点」は今なお不明である。申請者は、独自のアプローチからリーリンの作用点解明に取り組み、リーリンの特異的分解の分子機構 (BBRC 2009) や、「機能的」受容体の検出方法の開発と、新たなリーリン標的細胞の発見 (J. Neurosci. 2009) などの成果を上げてきた。

C. リーリンシグナル・Dab1 リン酸化によって、細胞機能に起きる変化は何か？

Dab1 の下流分子としては数種の蛋白質が同定されているが、それらの結果実際に細胞機能に起きるアウトプットの全貌は理解されていない。申請者は、リーリンにより活性化されるキナーゼ Fyn が、スフィンゴミエリン代謝を介して、脂質ラフトと GPI アンカー型蛋白質の局在を制御することを発見した (JBC 2009)。この現象は神経細胞の機能をグローバルに変化させ得る。

D. リーリンの「機能低下」(欠損ではなく)によって生じる異常とは具体的に何なのか？

ヒトの精神神経疾患発症においては、リーリンの「機能低下」が原因(またはリスク)とされている。一方、リーリンのヘテロ欠損(シグナル量はおそらく 50%減)マウスにほとんど異常がなく、リーリンの「機能低下」により層構造や脳機能に異常が生じるか否かは不明であった。この問題を解決するため申請

者は、リーリン CTR 欠損ノックイン (DC-KI) マウスを作製した。このマウス脳ではリーリンシグナル量 (Dab1 リン酸化量から推定) が野生型の約 15%に低下していた。そして驚くべきことに、DC-KI マウス脳では、層構造が胎生期にいったん正常に形成されるが、生後にこれが維持されないことを発見した。すなわち、「強い」リーリンシグナルは層構造の「維持」に必要であると考えられる。

2. 研究の目的

精神神経疾患の発症機構を理解し創薬等に役立てるため、脳の層構造「形成」と「維持」におけるリーリンの機能を包括的に解明する。中でも、以下の3点に焦点を絞り解析する。

1. リーリンが分泌されてから標的細胞を活性化するまでの分子機構解明(上記 A.B.の解決)

2. リーリン刺激により細胞内で最終的に生じる変化(アウトプット)の同定(上記 C.の解決)

3. リーリンの機能低下による層構造維持の破綻の分子機構と、その成体脳機能への影響および疾患発症への寄与解明(上記 D.の解決)

3. 研究の方法

リーリン切断及び層構造形成・維持への関与を知るため、これを担う酵素を同定し、その寄与を解析する。また、プロテアーゼに対する抗体作製を行い、脳における局在解析を行う。CTR 結合分子については、生化学的性状から考えられた候補分子について解析する。またリーリン-AP 融合プローブ染色と免疫染色を組み合わせ、リーリンの標的となる細胞・構造をより詳細に解析する。また、リーリン欠損マウスや DC-KI マウスにおける機能的受容体の局在と比較する。様々なマーカーを用いた免疫染色により、層構造が乱れていく様子を解明する。また、子宮内遺伝子導入により蛍光蛋白質を神経細胞に発現させた後に脳スライスを作製し、神経細胞の動態をリアルタイム観察する。

4. 研究成果

リーリンの機能が低下することによって成体の脳にどのような影響が出るのかについて確定的な実験はされておらず、間接的な知見があるにすぎなかった。そもそも、「リーリンの機能を低下させる」ためのアイデアや方法が報告されたことはなく、非常に困難な問題として残されていた。申請者は、リーリンの CTR がリーリンの効率的な下流シグナル活性化に必要であることを見いだした。すなわち、CTR を欠損するマウスは「リーリン機

能減弱マウス」になると考えられる。リーリンのゲノムは巨大かつ複雑であるが、CTR は単一のエクソンにコードされている。常法に従い、この CTR をコードする配列を FLAG エピトープをコードする配列に変換するようなターゲティングベクターを作成し、これを用いて遺伝子組み換え ES 細胞を得た。その後、やはり常法に従いキメラマウスを作成し、これを交配して CTR を欠損するノックイン (DC-KI) マウスを作成した。このマウスは、世界初かつ、今なお唯一の、リーリンゲノム遺伝子改変マウスである。

このマウスは、一見正常に発達した上で出生し、リーラーマウスで見られるような歩行異常や振戦は起こさなかった。また雌雄ともに交配可能であった。脳や他の臓器にも一見して判る異常は見出されなかった。しかし、生後脳を詳細に解析した結果、様々な興味深い異常を見いだした。まず大脳皮質においては、最も外側の層 (marginal zone) に神経細胞が異所的に侵入することが見いだされた。この表現型は、生後直後には明瞭ではなく、成長するにつれて顕著になっていくこともわかった。リーリンはまさにこの marginal zone に局在する。よってリーリンは、神経細胞の運動を負に制御することで生後脳の層構造の維持に必要であることが強く示唆された。海馬において胎生期には明瞭な異常は観察されないが、生後になって CA1 領域や歯状回の神経細胞の整列が乱れ、生後数週間以降は異所性の神経細胞が数多く観察された。極めて興味深いことに、本来あるべき場所から離れた神経細胞は、それ自体が新たな層構造を形成するように並んでいた。この現象のメカニズムや意義は現在解析中であるが、統合失調症などの精神疾患の患者ではしばしば異常な層構造が観察されることが知られており、「リーリンの機能低下」→「層構造異常」→「疾患発症」という因果関係を示唆している。

リーリンの CTR が何らかの co-receptor に結合して下流因子活性化に寄与することは既に報告した。この co-receptor 分子の生化学的性質と、リーリン CTR の構造 (塩基性アミノ酸に富む) を考慮することで、いくつかの候補分子が挙げられた。これらについて一つ一つ検証した結果、有力な候補分子を得た。この分子は、リーリン CTR に結合するだけでなく、リーリン受容体の ApoER2 および VLDLR とも複合体を形成することを見いだした。さらに、CTR に対するモノクローナル抗体を樹立し、この抗体がリーリンと Neuropilin の結合を阻害することをみいだした。

(3) リーリン機能増強を志向した、リーリン特異的分解酵素の研究
リーリン機能低下が精神神経疾患の発症や

増悪化に関与するのなら、リーリンの機能を増強または賦活化すればその治療につながることを期待できる。しかし、ヒトの遺伝子改変や、患者の脳室にリーリタンパク質や遺伝子を投与することは現実的ではなく、他の方策が求められる。そこで申請者はリーリンの分解酵素に注目した。すなわち、リーリンの分解不活化を止めれば、その機能が増強できると予想される。このリーリン分解酵素の同定を目指し、精製を行った。

初代培養マウス大脳皮質神経細胞の培養上清にはリーリンを分解する酵素活性が検出される。これを出発物質として用いるために、培養条件、前処理法、カラムクロマトグラフィーの条件検討だけでほぼ2年を費やしたが、最終的には最適な条件を決定することができた。これをもとに神経細胞培養上清約400ml (マウス胎児約250匹相当) から、複数のカラムクロマトグラフィを組み合わせて精製を行い、リーリン分解活性と挙動をもとにするバンドを同定した。このバンドを質量分析に供した結果、分泌型メタロプロテアーゼの一種である ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motif) -3 という酵素がリーリン分解活性を担うことが示唆された。ADAMTS-3 の分子量や酵素学的・生化学的性質は、脳に存在するリーリン分解酵素のそれと酷似していた。そこで ADAMTS-3 の cDNA をクローニングし、リコンビナントタンパク質を作製したところ、予想通りリーリン分解活性を有していた。また、リーリンの分解部位をアミノ酸レベルで同定した結果、分解は特定のプロリン残基の C 末端側で起きていることを見いだした。このプロリン残基に変異を導入したリーリンは、神経細胞の培養上清で分解を受けないことも見いだしたが、リコンビナント ADAMTS-3 もこの変異方リーリンを分解できなかった。なお、ADAMTS-3 のファミリー分子のうち、脳に存在することが知られている ADAMTS-1, -5, -9, -12, -19 は、リーリン分解活性を示さなかった。唯一、ADAMTS-4 は弱いリーリン分解活性を持っていたが、生化学的性質が脳内在性リーリン分解酵素と異なる (また、上記のプロリン変異体をも分解できる) ことから、脳におけるリーリン分解酵素の実体ではないことも判明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

① Fuchigami, T., Sato, Y., Tomita, Y., Takano, T., Miyauchi, S.Y., Tsuchiya, Y., Saito, T., Kubo, K., Nakajima, K., Fukuda,

M., Hattori, M., and Hisanaga, S. Dab1-mediated colocalization of multi-adaptor protein CIN85 with Reelin receptors, ApoER2 and VLDLR, in neurons. *Genes Cells*, in press (2013). 査読有り

②Hisanaga, A., Morishita, S., Suzuki, K., Sasaki, K., Koie, M., Kohno, T., and Hattori, M. (2012) A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS-4) cleaves Reelin in an isoform-dependent manner. *FEBS Lett.* 586, 3349-3353 (2012). 査読有り

③ Sekine, K., Kawauchi, T., Kubo, K., Honda, T., Herz, J., Hattori, M., Kinashi, T., and Nakajima, K. Reelin controls neuronal migration and positioning by promoting neuronal adhesion to extracellular matrix via the inside-out activation of integrin $\alpha 5 \beta 1$. *Neuron* 76, 353-369 (2012). 査読有り

④Lee, HC., Inoue, T., Sasaki, J., Kubo, T., Matsuda, S., Nakasaki, Y., Hattori, M., Tanaka, F., Udagawa, O., Kono, N., Itoh, T., Ogiso, H., Taguchi, R., Arita, N., Sasaki, T., and Arai, H. LPIAT1 regulates arachidonic acid content in phosphatidylinositol and is required for cortical lamination in mice. *Mol. Biol. Cell* 23, 4689-4700 (2012). 査読有り

⑤ Perez-Martinez, F. J., Luque-Rio, A., Sakakibara, A., Hattori, M., Miyata, T., and Luque, J. M. Reelin-dependent ApoER2 downregulation uncouples newborn neurons from progenitor cells. *Biol. Open* 1, 1258-1263 (2012). 査読有り

⑥ Kidani, Y., Ohshima, K., Sakai, H., Kohno, T., Baba, A., & Hattori, M. Differential localization of sphingomyelin synthase isoforms in neurons regulates sphingomyelin cluster formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 417, 1014-1017 (2012). 査読有り

⑦Yasui, N., Kitago, Y., Beppu, A., Kohno, T., Morishita, S., Gomi, H., Nagae, M., Hattori, M., & Takagi, J. Functional importance of covalent homodimer of reelin protein linked via its central region. *J. Biol. Chem.* 286, 35247-35256 (2011). 査読有り

⑧服部光治 脳の形成におけるリーリンの

真の機能は何か? 日本精神神経薬理学会雑誌 31, 262-271 (2011). 査読無し

⑨河野孝夫、服部光治 細胞外シグナル分子リーリンの分解機構と生理的意義 *生化学*, 82, 963-71 (2010) 査読無し

⑩Kohno, T., and Hattori, M. Re-evaluation of protease activity of Reelin. *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1047-1049 (2010). 査読有り

⑪Higo, T., Hamada, K., Hisatsune, C., Nukina, N., Hashikawa, T., Hattori, M., Nakamura, T., and Mikoshiba, K. Mechanism of ER stress-induced brain damage by IP3 receptor. *Neuron* 68, 865-878 (2010). 査読有り

[学会発表] (計 48 件)

①松丸沙織、河野孝夫、服部光治: プルキンエ細胞の成熟におけるリーリン-Dab1 シグナルの機能解明 日本薬学会第 133 回年会 2013. 3. 28 横浜

②河野孝夫、本田岳夫、久保健一郎、中野良美、村上達郎、仲嶋一範、服部光治: 大脳皮質上層神経細胞の樹状突起配向におけるリーリンの新規機能 第 85 回日本生化学会大会 2012. 12. 15、福岡

③鄧夢妍、河野孝夫、服部光治: 脳形成における、リーリン-Dab1 経路の強弱により調節される現象の解明 第 85 回日本生化学会大会 2012. 12. 15、福岡

④Arisa Hisanaga, Mari Koie, Takao Kohno and Mitsuharu Hattori. Identification of the protease in charge of Reelin cleavage. 第 35 回日本分子生物学会年会 2012. 12. 13、福岡

⑤久永有紗、鯉江真利、河野孝夫、服部光治: 脳の形成と機能に重要な分泌タンパク質リーリンの切断機構の解明 第 35 回日本分子生物学会年会 2012. 12. 13、福岡

⑥中村晃太、中野良美、河野孝夫、服部光治: リーリン CTR 欠損マウスを利用した、小脳形成におけるリーリンの機能解析 2012. 9. 20、名古屋

⑦河野孝夫、本田岳夫、久保健一郎、村上達郎、中野良美、本間夏美、仲嶋一範、服部光治: リーリンの新規機能調節機構の解明 2012. 9. 20、名古屋

⑧鯉江真利、久永有紗、佐々木一友、森下駿介、河野孝夫、服部光治：リーリンの特異的分解部位の同定と、この分解による機能制御機構の解析 2012.9.19、名古屋

⑨久永有紗、森下駿介、鯉江真利、河野孝夫、服部光治：リーリンの特異的切断を担うプロテアーゼに関する解析 2012.9.19、名古屋

⑩小林大地、木谷友次朗、鯉江真利、河野孝夫、服部光治：脳におけるリーリンの C-terminal 切断機構の解明 2012.9.19、名古屋

⑪山本恭平、田頭大志、河野孝夫、服部光治：神経突起形成における難読症関連遺伝子産物 KIAA0319 の細胞内領域の機能 第35回日本神経学会大会 2012.9.18、名古屋

⑫梅田健太郎、山本恭平、田頭大志、河野孝夫、服部光治：難読症関連遺伝子 KIAA0319 による神経細胞形態変化の分子機構 第35回日本神経学会大会 2012.9.18、名古屋

⑬鈴木友美子、石井萌、河野孝夫、服部光治：難読症関連遺伝子 KIAA0319 の生後マウス脳における局在 第35回日本神経学会大会 2012.9.18、名古屋

⑭久永有紗、鯉江真利、河野孝夫、服部光治：脳の形成と機能に重要な分泌タンパク質リーリンの切断機構の解明 ファーマバイオフォーラム 2013 2012.9.15、福岡

⑮中村晃太、中野良美、河野孝夫、服部光治：リーリン C 末端領域依存的シグナルの小脳形成における機能 ファーマバイオフォーラム 2013 2012.9.15、福岡

⑯森下駿介、久永有紗、河野孝夫、服部光治：脳形成に必須な分泌タンパク質リーリンの特異的切断への ADAMTS の関与 日本薬学会第132回年会 2012.3.29 札幌

⑰山本恭平、田頭大志、鈴木友美子、河野孝夫、服部光治：難読症関連遺伝子 KIAA0319 の神経細胞突起形成における機能解明 日本薬学会第132回年会 2012.3.29 札幌

⑱河野孝夫、土屋綾香、服部光治：脳形成に必須な分泌タンパク質リーリンの、新規分解機構とその生理的意義 日本薬学会第132回年会 2012.3.29 札幌

⑲服部光治：リーリンの新たな制御機構と、神経ネットワーク形成における意義 認識

と形成研究会 2011 2012.1.22 三島

⑳木谷友次朗、鯉江真利、久永有紗、鈴木健太、河野志織、河野孝夫、服部光治：脳におけるリーリンの特異的切断機構の解明 第34回日本分子生物学会年会 2011.12.13 横浜

㉑Kidani, Y., Koie, M., Hisanaga, A., Kohno, T., & Hattori, M.: Mechanism of specific proteolytic cleavage of Reelin. 41st Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2011.11.16. Washington DC, USA

㉒Tagashira, M., Sugie, M., Kidani, Y., Kohno, T., & Hattori, M.: Interaction between the dyslexia-associated protein KIAA0319 and radixin regulates neuronal morphology. 41st Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2011.11.13. Washington DC, USA

㉓田頭大志、杉江真梨子、深見瑛、鈴木友美子、河野孝夫、服部光治：難読症関連遺伝子 KIAA0319 による、神経細胞形態制御の分子機構 ファーマバイオフォーラム 2011 2011.10.8 仙台

㉔鯉江真利、久永有紗、佐々木一友、河野孝夫、服部光治：脳の発生と機能に重要な分泌タンパク質リーリンの特異的分解機構 ファーマバイオフォーラム 2011 2011.10.8 仙台

㉕佐々木一友、鈴木健太、鯉江真利、久永有紗、河野孝夫、服部光治：Molecular mechanism of proteolytic cleavage of Reelin. 第84回日本生化学会 2011.9.23 京都

㉖杉江真梨子、深見瑛、河野孝夫、服部光治：難読症関連遺伝子産物 KIAA0319 と Ephファミリーとの結合意義の解明 第84回日本生化学会 2011.9.23 京都

㉗久保卓也、井上貴雄、李賢哲、佐々木純子、中崎康子、服部光治、佐々木雄彦、新井洋由：LPIAT1 deficiency reduces the turnover of arachidonic acid in PI in mouse embryonic fibroblasts and neuronal cells. 第84回日本生化学会 2011.9.23 京都

㉘李賢哲、井上貴雄、佐々木純子、中崎康子、服部光治、田中史晴、宇田川理、河野望、伊藤俊樹、小木曾英夫、田口良、佐々木雄彦、新井洋由：リゾホスファチジルイノシトール特異的脂肪酸転移酵素 LPIAT1 の機能解析

②⑨久恒智博、宮本浩行、廣野守俊、山口直秀、菅原健之、小川直子、大島登志男、山田真久、ヘンシュ貴雄、服部光治、御子柴克彦 タイプ1型イノシトール3リン酸受容体欠損による小脳プルキンエ細胞の発火異常は、ジストニアを引き起こす 第34回日本神経科学学会 2011. 9. 17 横浜

③⑩中村晃太、阪野英幸、中野良美、河野孝夫、服部光治：リーリンCTR欠損マウスを利用した小脳形成におけるリーリンの機能解析 第34回日本神経科学学会 2011. 9. 16 横浜

③⑪河野孝夫、土屋綾香、松丸沙織、高柳麻衣、服部光治：新規分解による、リーリンの成長円錐崩壊活性制御 第34回日本神経科学学会 2011. 9. 16 横浜

③⑫村上達郎、河野孝夫、阪野英幸、中野良美、服部光治：リーリンC末端領域による、大脳皮質の神経細胞層構造の形成と維持におけるメカニズムの解析 第34回日本神経科学学会 2011. 9. 15 横浜

③⑬服部光治：リーリンの機能「低下」と精神神経疾患 包括脳夏のワークショップ シナプス病態シンポジウム 2011. 8. 23 神戸

③⑭Mitsuharu Hattori: Regulatory mechanism of Reelin function in neuronal network formation. Invited Talk, Osaka Bioscience Institute. 2011. 7. 22 Osaka

③⑮土屋綾香、河野孝夫、服部光治：脳形成に必須な分泌蛋白質リーリンの、C末端領域の分解機構及びその生理的意義の解明 日本薬学会東海支部大会 2011. 7. 9 名古屋

③⑯久永有紗、鈴木健太、鯉江真利、河野孝夫、服部光治：脳形成に必須な分泌タンパク質リーリンの特異的切断を担うプロテアーゼに関する解析 日本生化学会中部支部例会 2011. 5. 28 静岡

③⑰鄧夢妍、鯉江真利、河野孝夫、服部光治：リーリンおよびリーリン受容体の細胞内動態とその生理的意義解明 日本薬学会第131年回 2011年3月30日(静岡)

③⑱久永有紗、鈴木健太、鯉江真利、河野孝夫、服部光治：脳形成に必須な分泌タンパク質リーリンの特異的切断を担うプロテアーゼに関する解析 日本薬学会第131年回 2011年3月30日(静岡)

③⑲Yusuke Nakagawa, Nobuko Saga, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori. Spatiotemporal analysis of Reelin action by utilizing monoclonal antibodies BMB2010 2010年12月7日(神戸)

④⑰Hiroki Gomi, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori. Elucidating the function of Reelin N-terminal region BMB2010 2010年12月7日(神戸)

④⑱Kenta Suzuki, Shiori Kohno, Mari Koie, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori. Mechanism of specific proteolytic cleavage of Reelin BMB2010 2010年12月7日(神戸)

④⑳Takao Kohno, Yoshimi Nakano, Hideyuki Banno, Mai Takayanagi, Mitsuharu Hattori Fine tuning of Reelin functions by its C-terminal region BMB2010 2010年12月7日(神戸)

④㉑Akira Fukami, Masashi Tagashira, Moe Ishii, Yukie Matsuda, Takao Kohno, Mitsuharu Hattori. Molecular mechanism of neuronal cell morphology regulation by the dyslexia-associated gene KIAA0319 BMB2010 2010年12月7日(神戸)

④㉒村上達郎、河野孝夫、阪野英幸、中野良美、服部光治 大脳皮質の神経細胞層構造の形成と維持における、リーリンC末端領域の機能 ファーマバイオフォーラム 2010 2010年10月2日(京都)

④㉓河野孝夫、中野良美、阪野英幸、高柳麻衣、服部光治リーリンC末端領域の機能解明 Neuro2010 2010年9月2日(神戸)

④㉔田頭大志、石井萌、森川麗、松田幸江、木谷友次朗、馬場敦、榎本和生、服部光治 難読症関連遺伝子 KIAA0319 は異常な神経突起を誘導する Neuro2010 2010年9月2日(神戸)

④㉕三浦麻悠子、市川淳也、馬場敦、服部光治、松木則夫、小山隆太 リーリンによる歯状回顆粒細胞先導突起と放射状グリアの接着促進 Neuro2010 2010年9月2日(神戸)

④㉖木谷友次朗、服部光治スフィンゴミエリン合成酵素に対する Fyn チロシンキナーゼの影響 日本薬学会東海支部大会 2010年7月3日(岐阜)

〔図書〕(計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

① 名称：抗体とその利用

発明者：鯉江真利、久永有紗、河野孝夫、服部光治

権利者：名古屋市立大学

種類：特許出願

番号：特願 2011-179161

出願年月日：2011 年 8 月 18 日

国内外の別：国内

② 名称：抗体とその利用

発明者：鯉江真利、久永有紗、河野孝夫、服部光治

権利者：名古屋市立大学

種類：PCT 出願

番号：PCT/JP2012/70747

出願年月日：2012 年 8 月 15 日

国内外の別：国外

③ 名称：ADAMTS-3 を用いたリーリン分解

発明者：久永有紗、鯉江真利、河野孝夫、服部光治

権利者：名古屋市立大学

種類：特許出願

番号：特願 2012-180354

出願年月日：2012 年 8 月 16 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/bsk/indexjl.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

服部光治 (HATTORI MITSU HARU)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：60272481