

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09667

研究課題名(和文) Teneurin-4遺伝子に着目した振戦の分子機序解明を目指す研究

研究課題名(英文) Molecular Mechanism of Tremors Caused by the Deficiency of Teneurin-4

研究代表者

鈴木 喜晴 (Suzuki, Nobuharu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：30596565

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)：発症頻度が高くQOLの低下を招く本態性振戦の病態機序の詳細の多くは未解明である。近年、本態性振戦においてteneurin-4 (Ten-4) 遺伝子に変異が同定された。我々の有するTen-4欠損マウスでも振戦が見られることから、その分子機序解明を試みた。その結果、Ten-4は細胞接着分子として、Ten-4同士の間でホモフィリック結合または他のteneurinファミリー分子とのヘテロフィリック結合を形成することで、オリゴデンドロサイトと神経軸索間の細胞接着を促し、髄鞘形成を制御していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの先行研究の結果より、本態性振戦で明らかな白質萎縮が認められているが、その病態機序は未解明であった。髄鞘形成・維持を制御する本態性振戦の疾患関連遺伝子であるTen-4の分子機能の一部が本研究によって明らかにされたことによって、未解明であった機序が分かりつつあることから、本研究結果の学術的意義は高いと言える。更に、本態性振戦の発症頻度の高さを考慮すると、その社会的意義の高さも兼ね備えている。今後の更なる研究発展によって、新規診断法や治療法の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：Essential tremor, whose incidence rate is high, reduces the QOL of the patients. In addition, the detailed mechanism in its molecular pathology has not been fully understood. Since mutations in the teneurin-4 (Ten-4) gene have been recently identified in essential tremor and our Ten-4 deficient mice displayed the tremor phenotype, we attempted to elucidate the molecular mechanism with Ten-4. As a result, we found that Ten-4 functioned as a cell adhesion protein between oligodendrocyte and neuronal axon for CNS myelination. Further, our data indicated that Ten-4 homophilically bound or heterophilically bound to the other teneurin family member between the cells. These findings may facilitate better understanding of the molecular pathology in essential tremor.

研究分野：分子生物学

キーワード：髄鞘 オリゴデンドロサイト

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本態性振戦は、手足や頭部の随意運動に伴い震え(動作時振戦)が見られる疾患で、日常生活に大きな支障を来す。その有病率は加齢に伴い上昇し、40歳以上では約4%、65歳以上では5~14%以上とされている。本態性振戦の特徴として、家族歴が見られることが多く、遺伝的要因が考えられるが、これまで関連遺伝子として同定されているものは極僅かである。その病態機序の詳細は未解明であるが、中枢性の振戦の一つであると考えられおり、特に小脳系に異常が見られる。小脳プルキンエ細胞の細胞形態や軸索形成に異常が生じることや(Louis, *Neuroscientist*, 2016)、MRIや拡散テンソール画像法等を用いた解析により、小脳白質の萎縮が見られることが報告されて来ている(Saini et al, *Parkinsonism Relat Disord*, 2012; Choi et al, *Eur Neurol*, 2015)。さらに中脳、後頭葉、右前頭葉においても白質の萎縮が報告されていることから(Bentito-Leon et al, *J Neurol Sci*, 2009)、髄鞘形成・維持異常の関与が示唆されているが、その機序の詳細は解っていない。治療法として現在用いられるβ遮断薬等の対症療法も高齢者では副作用の点から使用が難しいこと等の問題点があり、病態機序の解明とそれに基づく根治療法の確立が待たれている。特に遺伝性が多いことから、その関連遺伝子をターゲットとした動物モデルや*in vitro*解析等のアプローチ法の確立が求められている。

近年、新たな本態性振戦の関連遺伝子として teneurin-4 (Ten-4; 遺伝子名: *TENM4*) が同定された(Hor et al, *Hum Mol Genet*, 2015)。その患者では Ten-4 遺伝子内の変異がヘテロ接合型で見られ、60歳以上になると発症する。いくつかのミスセンス変異の過剰発現実験系において、変異型 Ten-4 タンパク質の細胞内輸送に異常が見られるが、一方、変異型 Ten-4 の RNA やタンパク質が不安定で、細胞内で速やかに分解されることによって Ten-4 の発現量そのものが低下するというデータも得られている。

Ten-4 は中枢神経系に強く発現する膜貫通型タンパク質で、我々のこれまでの解析により、Ten-4 欠損マウスは生後4週齢頃から下肢に優位な動作時振戦様の表現型を呈する。また脊髄白質で顕著な髄鞘形成不全が見られ、髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイトの分化や突起形成に異常があることが明らかとなった(Suzuki et al, *J. Neurosci*, 2012)。さらに Ten-4 の細胞内ドメインは、focal adhesion kinase (FAK) の活性化を介したアクチン骨格制御によって、細胞の突起形成を促進する(Suzuki et al, *J. Neurosci*, 2012; Suzuki et al, *FASEB J*, 2014)。しかし、Ten-4 の細胞外ドメインの分子機能は解明されておらず、その解明に至ることができれば、振戦の分子メカニズムの理解が進むと考えられる。Ten-4 は哺乳類で4種類存在する teneurin ファミリー(Ten-1~4)の一種であり、Ten-1、Ten-2、Ten-3 は、主にホモフィリック結合によって、神経細胞同士の細胞接着を促進する細胞接着分子として機能することが報告されている(Beckman et al, *Nano Lett*, 2013; Boucard et al, *J Biol Chem*, 2014; Berns et al, *Nature*, 2018)。これらのことから、Ten-4 の細胞外ドメインも細胞接着活性を有することが推測され、その機能が髄鞘形成に重要である可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、本態性振戦の関連遺伝子である Ten-4 に着目し、オリゴデンドロサイトの髄鞘形成における Ten-4 の分子機能を調べることによって、振戦の分子メカニズム解明を目的として研究を遂行した。特に、未解明である Ten-4 細胞外ドメインの機能を詳細に調べることにした。

3. 研究の方法

3-1. 免疫沈降法

生後1週齢の野生型マウスの脊髄組織からライセイトを調製し、抗 Ten-4 抗体(Suzuki et al, *J. Neurosci*, 2012)を用いて免疫沈降法を行い、回収したタンパク質サンプルをマスマスプロトメトリーで解析して同定した。コントロールとして normal IgG (Santa Cruz Biotechnology) による免疫沈降試料を用いた。

3-2. 細胞接着アッセイ

各々の teneurin ファミリー分子の発現プラスミドを作成し(Hayashi et al, *Biochem Biophys Res Commun*, 2020)、CHO 細胞にトランスフェクションした後に、1.5 mg/ml の G418 (Sigma-Aldrich) 存在下でセレクションを行い、安定発現細胞を準備した。各々の細胞を Cell dissociation buffer (ThermoFisher) で剥がし、 2.0×10^3 個ずつ混ぜて 4.0×10^3 個の細胞を含む 20 μ l の懸濁液としてデッシュの蓋の内側に滴下し、蓋を通常の向きでデッシュに被せて、37°C、5% CO₂ の条件下で2時間インキュベートした。インキュベート後に4% PFA で細胞を固定して、光学顕微鏡で観察して画像データを取得して定量解析を行った。

3-3. オリゴデンドロサイト接着アッセイ

生後3日の Sox10-Venus マウス(Suzuki et al, *Sci Rep*, 2017)の脳よりパパイニン(Worthington)/DNase (Sigma-Aldrich) 処理によって細胞を採取し、フローサイトメーターを使用して、Venus 陽性オリゴデンドロサイト系譜細胞を精製した。18 nM の teneurin ファミリーの細胞外ドメインの組換えタンパク質(rTenECD)(Hayashi et al, *Biochem Biophys Res Commun*, 2020)を96-well プレートにコートし、3% BSA でブロッキング後、オリゴデンドロサイト系譜細胞を播種して、1

時間インキュベートした。メタノールとクリスタルバイオレットを用いて、固定と染色を行い、Washして接着しなかった細胞を除去した後に、接着した細胞をカウントした。rTen-4ECDを液性因子として加えた際は、オリゴデンドロサイト系譜細胞を rTen-4ECD (10 $\mu\text{g/ml}$) で、37°C、15 分間処理した後に播種した。

3-4. オリゴデンドロサイト分化アッセイ

本アッセイ条件下では、マウスオリゴデンドロサイトと比べ、ラットオリゴデンドロサイトの方が生存と分化が良好だったため、野生型を用いた解析は、ラットオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) を用いた (Chen et al, *Nat Protoc*, 2007)。8-well culture slide chamber (BD Biosciences) または NanoAligned 96-well chamber (Nanofiber Solutions) に 18 nM の rTenECD コートした後に、OPC を播種し、1 日間増殖用培地で培養して、分化誘導培地に替えて 6 日間培養した (培地組成: Chen et al, *Nat Protoc*, 2007)。培養後に 4% PFA で細胞を固定して、抗 MBP 抗体 (Merk Millipore) で免疫染色を行い、染色結果を解析した。Ten-4 欠損マウスを用いた実験では、同胞の生後 3 日目の野生型と Ten-4 欠損マウス (Suzuki et al, *J. Neurosci*, 2012) からラットと同様の方法で OPC を調製し、播種・培養を行った。培養後に 4% PFA で細胞を固定して、抗 O4 抗体 (Merk Millipore) で免疫染色を行い、染色結果を解析した。

4. 研究成果

4-1. Ten-4 細胞外ドメインの結合タンパク質の同定

Ten-4 細胞外ドメインの機能を解明するために、はじめに Ten-4 細胞外ドメインに結合するタンパク質を調べた。Ten-4 欠損マウスでは、生後 1 週齢頃から脊髄組織において髄鞘低形成が見られることから、その時期で Ten-4 が重要な機能を担っていると考えられる。そのため我々は、生後 1 週齢の野生型マウスの脊髄の組織ライセイトを準備し、抗 Ten-4 抗体による免疫沈降を行い、Ten-4 と共沈降したタンパク質をマスマスペクトロメトリーによって検出した。検出されたタンパク質のうち、膜タンパク質を含む細胞外タンパク質を Ten-4 細胞外ドメイン結合タンパク質候補とした。その結果、6 種類の膜貫通型タンパク質が候補として得られ、興味深いことに、そのうち 4 種類が teneurin ファミリー (Ten-1、Ten-2、Ten-3、Ten-4) であった。全ての teneurin ファミリータンパク質は神経細胞に発現しており、Ten-4 のみがオリゴデンドロサイトを含むグリア細胞に発現することが分かっていたため (Zhou et al, *Gene Expr Patterns*, 2003)、我々は、オリゴデンドロサイト表面の Ten-4 が神経軸索表面の Ten-1、Ten-2、Ten-3、または Ten-4 と結合することによって細胞接着を担っているのではないかと仮説を立て、以降の実験を行った。

4-2. Ten-4 の細胞接着活性

Ten-4 と Ten-1、Ten-2、Ten-3 の過剰発現 CHO 細胞を準備し、Ten-4 過剰発現細胞に対して、Ten-1、Ten-2、Ten-3、Ten-4 の各々の過剰発現細胞を当量混ぜてインキュベートし、細胞塊の形成を定量した。コントロールとして準備した Mock プラスミド発現細胞同士の組み合わせでは、インキュベート前後で変化は見られなかったが、Ten-4 過剰発現細胞を含む組み合わせでは、いずれの場合もインキュベート後に細胞塊に含まれる細胞数の増加が見られた (図 1A,B)。特に Ten-4 過剰発現細胞同士を混ぜた組み合わせでの増加が顕著であった (図 1B)。これらの結果より、Ten-4 は teneurin ファミリー間で、ホモフィリックまたはヘテロフィリックな相互作用を介した細胞接着活性を有することが分かった。

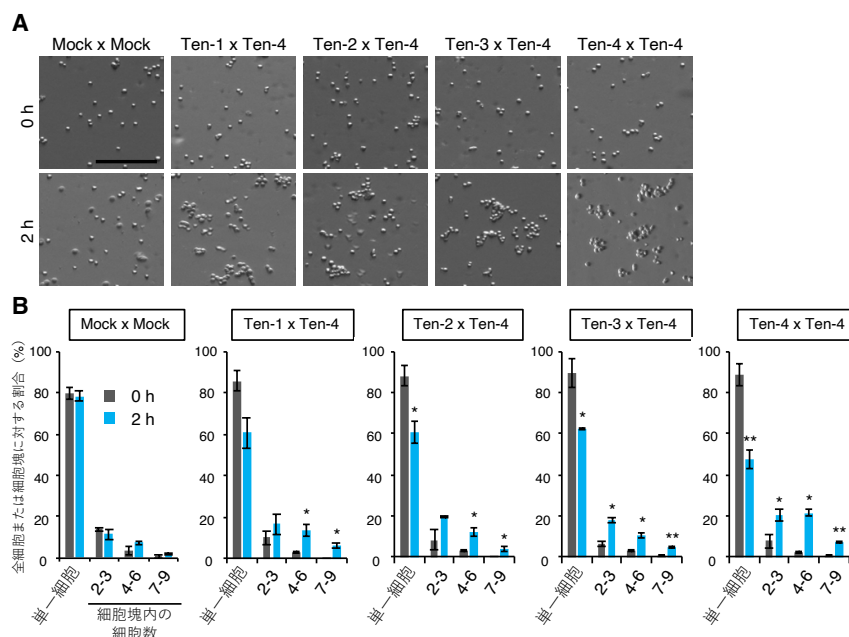


図1. Teneurin過剰発現細胞を用いた細胞接着アッセイ。インキュベーション前後の細胞の画像(A)と定量データ(B)。スケールバー: 200 μm . * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

4-3. Teneurin 細胞外ドメインのオリゴデンドロサイト接着活性

次に、Ten-1、Ten-2、Ten-3、Ten-4 の細胞外ドメインの組換えタンパク質 (rTenECD) を調製し (図 2A)、オリゴデンドロサイト系譜細胞の接着活性を調べた。その結果、全ての rTenECD でオリゴデンドロサイト接着活性が見られた。特に rTen-1ECD、rTen-3ECD、rTen-4ECD の接着活性が顕著であった (図 2B,C)。更に、その接着アッセイ条件下において、rTen-4ECD を液性因子として加えることによって、全ての rTenECD へのオリゴデンドロサイトの接着が阻害された (図 2B,C)。これらのことから、Ten-1、Ten-2、Ten-3、Ten-4 の細胞外ドメインにオリゴデンドロサイトは接着し、その接着はオリゴデンドロサイトの Ten-4 を介している可能性が示された。

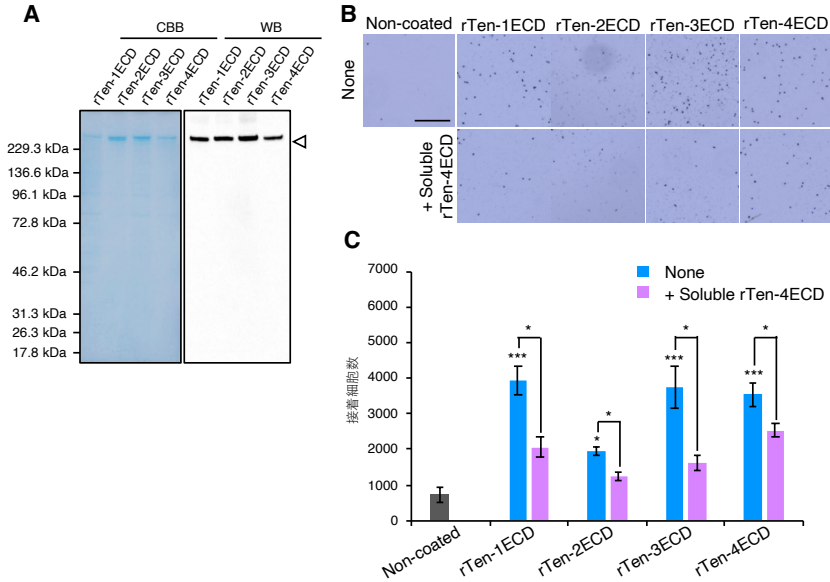


図2. rTenECDを用いたオリゴデンドロサイト接着アッセイ. (A)精製後のrTenECD. CBB: クマシー染色. WB: ウェスタンブロッティング. 接着した細胞の画像(B)と定量データ(C). スケールバー: 200 μ m. *p<0.05, ***p<0.001.

4-4. Teneurin 細胞外ドメインによるオリゴデンドロサイトの分化促進活性

加えて、rTenECD 上でオリゴデンドロサイトの形態や分化がどのように変化するかを調べた。平面のガラスチャンバー上に各々の rTenECD をコートしてオリゴデンドロサイトを培養したところ、ポジティブコントロールとして用いた laminin と比べて、rTenECD ではオリゴデンドロサイトの突起形成 (長さ、分岐数) や成熟オリゴデンドロサイトのマーカーである myelin basic protein (MBP) の発現の上昇が見られた (図 3A)。更に軸索を模倣したナノファイバー上にこれらのタンパク質をコートしてオリゴデンドロサイトを培養したところ、平面培養と同様に、突起形成と MBP の発現の増加が見られ、ナノファイバーに沿って髄鞘様の MBP 染色がより観察された (図 3B)。特に rTen-1ECD と rTen-4ECD では、有意な MBP 陽性細胞の増加が見られた (図 3C)。最後に、Ten-4 欠損マウス由来のオリゴデンドロサイトを用いて、laminin、rTen-1ECD、または rTen-4ECD をコートしたナノファイバー上でのオリゴデンドロサイトの分化を調べたところ、laminin

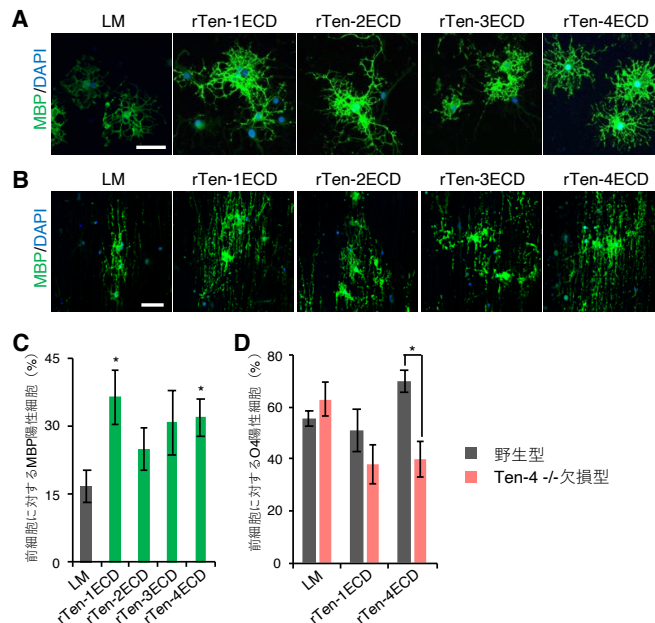


図3. rTenECDを用いたオリゴデンドロサイト分化アッセイ. (A)平面ガラスチャンバー上でのMBP染色後の細胞の画像. ナノファイバー上でのMBP染色後の細胞の画像(B)と定量データ(C). (D)ナノファイバー上での野生型とTen-4欠損型オリゴデンドロサイトを用いたO4染色後の定量データ. LM: laminin. スケールバー: 50 μ m. *p<0.05.

上では野生型オリゴデンドロサイトと Ten-4 欠損オリゴデンドロサイトの分化に違いは見られなかったが、rTen-1ECD と rTen-4ECD をコートしたナノファイバー上では、Ten-4 欠損オリゴデンドロサイトの分化に減少が見られた (図 3D)。特に rTen-4ECD 上で有意な減少が確認された (図 3D)。これらの結果より、軸索上の teneurin 細胞外ドメインは、オリゴデンドロサイトの Ten-4 を介した細胞接着によって、オリゴデンドロサイトの分化を促進していることが示された。

4-5. まとめ

本研究結果によって、オリゴデンドロサイトは Ten-4 によって軸索上の teneurin と結合することで細胞接着を形成し、突起形成や髄鞘タンパク質の合成を促進することが明らかとなった。特に、両細胞間での Ten-4 のホモフィリック結合が重要だと考えられる。このことによって、髄鞘の形成・維持が制御されているものと推測され、振戦の発症機序にとって重要な現象となっているかもしれない。このような髄鞘形成に着目した振戦の分子機序解明を更に進めることによって、早期診断や根治療が困難な本態性振戦への応用に役立つものと期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kana Ishii, Hidetoshi Sakurai, Nobuharu Suzuki, Yo Mabuchi, Ichiro Sekiya, Kiyotoshi Sekiguchi, Chihiro Akazawa.	4. 巻 10
2. 論文標題 Recapitulation of Extracellular LAMININ Environment Maintains Stemness of Satellite Cells In Vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 568-582
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.stemcr.2017.12.013.	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 Ogata Yusuke, Mabuchi Yo, Shinoda Kosuke, Horiiike Yuta, Mizuno Mitsuru, Otabe Koji, Suto Eriko Grace, Suzuki Nobuharu, Sekiya Ichiro, Akazawa Chihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Anterior cruciate ligament-derived mesenchymal stromal cells have a propensity to differentiate into the ligament lineage Regenerative Medicine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 20-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reth.2017.12.001.	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 Suzuki Nobuharu, Sekimoto Kaori, Hayashi Chikako, Mabuchi Yo, Nakamura Tetsuya, Akazawa Chihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Differentiation of Oligodendrocyte Precursor Cells from Sox10-Venus Mice to Oligodendrocytes and Astrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14133
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-017-14207-0	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 de Vega Susana, Hozumi Kentaro, Suzuki Nobuharu, Nonaka Risa, Seo Eimi, Takeda Anna, Ikeuchi Tomoko, Nomizu Motoyoshi, Yamada Yoshihiko, Arikawa-Hirasawa Eri	4. 巻 106
2. 論文標題 Identification of peptides derived from the C-terminal domain of fibulin-7 active for endothelial cell adhesion and tube formation disruption	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biopolymers	6. 最初と最後の頁 184 ~ 195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/bip.22754	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 Ishii Kana、Suzuki Nobuharu、Mabuchi Yo、Sekiya Ichiro、Akazawa Chihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Technical advantage of recombinant collagenase for isolation of muscle stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2017.06.001	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 Suto Eriko Grace、Mabuchi Yo、Suzuki Nobuharu、Suzuki Koji、Ogata Yusuke、Taguchi Miyu、Muneta Takeshi、Sekiya Ichiro、Akazawa Chihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Prospectively isolated mesenchymal stem/stromal cells are enriched in the CD73+ population and exhibit efficacy after transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05099-1	査読の有無 無
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 林 千香子、鈴木 喜晴	4. 巻 91
2. 論文標題 中枢神経系の髄鞘形成におけるオリゴデンドロサイトの多様性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 701 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910701	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 Hayashi Chikako、Suzuki Nobuharu	4. 巻 1190
2. 論文標題 Heterogeneity of Oligodendrocytes and Their Precursor Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 53 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-32-9636-7_5	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 Suzuki Nobuharu, Hyodo Mai, Hayashi Chikako, Mabuchi Yo, Sekimoto Kaori, Onchi Chinami, Sekiguchi Kiyotoshi, Akazawa Chihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Laminin 2, 4, and 5 Chains Positively Regulate Migration and Survival of Oligodendrocyte Precursor Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56488-7	査読の有無 無
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 Hayashi Chikako, Suzuki Nobuharu, Mabuchi Yo, Kikura Naomi, Hosoda Yukina, de Vega Susana, Akazawa Chihiro	4. 巻 523
2. 論文標題 The extracellular domain of teneurin-4 promotes cell adhesion for oligodendrocyte differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 171 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.002	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 Hayashi Chikako, Suzuki Nobuharu, Takahashi Riko, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of type I/II oligodendrocytes regulated by teneurin-4 in the murine spinal cord	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65485-0	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 林千香子, 細田ゆき奈, 恩知千菜美, 鈴木喜晴
2. 発表標題 Teneur in-4を介した細胞接着によるオリゴデンドロサイトの髄鞘形成メカニズム
3. 学会等名 第5回日本ミエリン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Chikako Hayashi, Yo Mabuchi, Naomi Kikura, Yukina Hosoda, Susana de Vega, Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Teneurin-4 gene associated with mental disorders regulates CNS myelination through cell adhesion between oligodendrocytes and neuronal axons
3. 学会等名 第10回武田科学振興財団薬科学シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 恩知千菜美, 大石桃, 林千香子, 細田ゆき奈, 鈴木喜晴
2. 発表標題 オリゴデンドロサイト前駆細胞におけるラミニン E3 ドメインの活性解析
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 細田ゆき奈, 棟方勇貴, 林千香子, 恩知千菜美, 鈴木喜晴
2. 発表標題 オリゴデンドロサイトにおける Teneurin-4 とアクチン結合タンパク質 CNP の分子相互作用
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 林千香子, 高橋りこ, 細田ゆき奈, 恩知千菜美, 鈴木喜晴
2. 発表標題 小径軸索髄鞘形成を司る I・II 型オリゴデンドロサイトの制御分子 Teneurin-4
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 Chikako Hayashi, Nobuharu Suzuki, Naomi Kikura, Yukina Hosoda, Yo Mabuchi, Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Molecular Interaction between Oligodendrocytes and Axons through Teneurins for CNS Myelination
3. 学会等名 XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Yoshihiko Yamada
2. 発表標題 Teneurin-4 Is a Positive Regulator of CNS Myelination through Oligodendrocyte Process Formation
3. 学会等名 XIV European Meeting on Glial Cells in Health and Disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木喜晴
2. 発表標題 Teneurin-4 による中枢神経系髄鞘形成の分子メカニズム
3. 学会等名 第4 回日本ミエリン研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikako Hayashi, Nobuharu Suzuki, Naomi Kikura, Yukina Hosoda, Yo Mabuchi, Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Teneurin-4 Mediates Oligodendrocyte-Axon Interaction and Regulates Myelination
3. 学会等名 第61 回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chikako Hayashi, Nobuharu Suzuki, Naomi Kikura, Yukina Hosoda, Yo Mabuchi, Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Oligodendrocyte-Axon Interaction via Teneurin-4 Controls Cell Adhesion and Morphogenesis of Oligodendrocytes for Myelination
3. 学会等名 Neuroscience 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Yoshihiko Yamada
2. 発表標題 Teneurin-4 regulates oligodendrocyte process formation in CNS myelination
3. 学会等名 Neuroscience 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Chikako Hayashi, Naomi Kikura, Mai Hyodo, Yo Mabuchi, Susana de Vega, Yoshihiko Yamada, and Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Teneurin-4 is a transmembrane protein regulating cell adhesion and cytoskeletal organization in oligodendrocytes
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Kaori Sekimoto, Chikako Hayashi, Yo Mabuchi, Eriko G Suto, Tetsuya Nakamura, and Chihiro Akazawa
2. 発表標題 A Novel Murine Experimental System for Analyzing Differentiation of Oligodendrocyte Precursor Cells Using Sox10-Venus Mice
3. 学会等名 Experimental Biology 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鈴木喜晴、石井佳菜、Susana de Vega、平澤恵理、山田吉彦、赤澤智宏
2. 発表標題 Teneurin-4による中枢神経系の髄鞘形成機構と骨格筋幹細胞の未分化維持制御
3. 学会等名 第48回日本結合組織学会学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Kana Ishii, Yo Mabuchi, , Chikako Hayashi, Naomi Kikura, and Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Teneurin-4 Is Required for Myelination in the Central Nervous System and Quiescence of Muscle Satellite Cells
3. 学会等名 第59回日本神経化学学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Nobuharu Suzuki, Chikako Hayashi, Naomi Kikura, Mai Hyodo, Yo Mabuchi, Susana de Vega, Eri Arikawa-Hirasawa, Yoshihiko Yamada, and Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Teneurin-4 Is a Transmembrane Protein Regulating Myelination by Oligodendrocytes in the Central Nervous System
3. 学会等名 The 2017 Japan-NIH joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林千香子、鈴木喜晴、馬淵洋、木倉直美、須藤絵里子グレース、赤澤智宏
2. 発表標題 オリゴデンドロサイトの分化・髄鞘形成におけるTeneurin-4細胞外ドメインの機能
3. 学会等名 第16回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木倉直美、鈴木喜晴、林千香子、須藤絵里子グレース、馬淵洋、赤澤智宏
2. 発表標題 中枢神経系髄鞘形成におけるTeneur in-4の細胞内結合タンパク質の解析
3. 学会等名 第16回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 兵頭舞、鈴木喜晴、林千香子、須藤絵里子グレース、馬淵洋、赤澤智宏
2. 発表標題 Teneur in-4の細胞間接着活性の解析
3. 学会等名 第16回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2017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
研究 分担者	赤澤 智宏 (Akazawa Chihiro) (80291160)	東京医科歯科大学・統合研究機構・非常勤講師 (12602)	