

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03563

研究課題名（和文）CAPS依存性の分泌小胞開口放出機構とその欠損による神経と行動の障害に関する研究

研究課題名（英文）Study on the mechanism of CAPS-dependent secretory vesicle exocytosis and its deficits in the nervous system and behavior

研究代表者

古市 貞一（Furuichi, Teiichi）

東京理科大学・理工学部応用生物科学科・教授

研究者番号：50219094

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：古典的とペプチド性の神経伝達物質は、それぞれ異なった様式で産生される小さなシナプス小胞と大型な有芯小胞に取り込まれたのち、類似した開口放出現象によって放出される。本研究では、両方の開口放出に関与するCAPSタンパク質の機能的な役割と生理・行動における意義を明らかにすることを目的とした。CAPS1は、海馬におけるグルタミン酸シナプス小胞の開口放出に関与し、シナプス伝達と可塑性に重要な役割をもち、学習記憶に必須であることが示唆された。CAPS2は、プロオピオメラノコルチン有芯小胞とオキシトシン有芯小胞の開口放出に関与し、それぞれ摂食の制御と社会行動の発現に重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CAPS1は、興奮性グルタミン酸シナプス小胞の開口放出機構に関与し、海馬シナプス伝達、シナプス可塑性の回路機能から、学習記憶行動まで重要な役割をもち、CAPS2は、神経ペプチドを含む有芯小胞の開口放出機構に関与し、CAPS2依存的なプロオピオメラノコルチン分泌は摂食行動に、CAPS2依存的なオキシトシン分泌は社会行動に、それぞれ関連することが示された。これらの研究成果から、中枢神経系の古典的とペプチド性の神経伝達物質をそれぞれ含有するシナプス小胞と有芯小胞の開口放出機構が、CAPSという共通のタンパク質によって制御されており、この欠損が多様な神経機能異常を引き起こすことが解明された。

研究成果の概要（英文）：Classical and peptidic neurotransmitters are taken up by small synaptic vesicles (SVs) and large dense-core vesicles (DCVs) that are produced in different ways, and then released by a similar exocytosis phenomenon. The purpose of this study was to clarify the functional role of CAPS proteins involved in both exocytosis and their significance in physiology and behavior. It was suggested that CAPS1 is involved in exocytosis of glutamatergic SVs in the hippocampus, has an important role in synaptic transmission and plasticity, and is essential for learning memory. It was suggested that CAPS2 is involved in exocytosis of proopiomelanocortinergic and oxytocinergic DCVs, and plays an important role in the control of feeding and the expression of social behavior, respectively.

研究分野：神経化学

キーワード：CAPS シナプス小胞 有芯小胞 開口放出 学習記憶行動 社会行動 プロオピオメラノコルチン オキシトシン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

神経伝達物質の放出は、記憶や学習などの高次脳機能を発現するための重要な要素的過程である。その破たんは正常な脳機能に影響し、精神神経疾患の発症リスクにも直結する。このため、神経伝達物質の放出メカニズムの研究は、広範囲の神経研究分野において精力的に追究されている重要な基本課題の一つとなっている。神経伝達物質の種類は多岐に渡り、気体や脂質由来のものを除くと、代謝によって合成される低分子化合物の「古典的神経伝達物質」と遺伝子にコードされる前駆体タンパク質のプロセッシングで産生される「ペプチド性神経伝達物質」に大別される。前者にはグルタミン酸やアセチルコリンなどがあり、ニューロン間のシナプス伝達を媒介する化学信号として、ポストシナプスの細胞膜の興奮性や細胞内シグナル伝達にはたらく。後者は神経ペプチドで、ニューロンやシナプスなどの機能を調節する細胞内シグナル伝達にはたらく。古典的神経伝達物質とペプチド性神経伝達物質は、それぞれ小型のシナプス小胞(SV)と大型の有芯小胞(DCV)に異なった機構で取り込まれ、活動依存的な開口放出現象によって細胞外へ放出される。古典的の中でもモノアミン神経伝達物質は、細胞によってSVの他DCVにも取り込まれる。SVの開口放出はプレシナプスで起き、DCVの開口放出はプレシナプスだけではなく、樹状突起や細胞体などのシナプス外からも傍分泌や自己分泌として誘導されニューロン間のクロストークやフィードバック作用にはたらく。SVの開口放出メカニズムはこれまで分子・細胞レベルで盛んに研究されている。一方、DCVの開口放出ではSVと同類のメカニズムがはたらくと考えられているが詳細は不明であり、さらにDCVに特有なシナプスとシナプス外の異なった局所的放出のしくみと生理的意義についても不明な点が多い。本研究では、分泌小胞制御タンパク質CAPS (calcium-activated protein for secretion) に着目する。CAPSタンパク質ファミリーはCAPS1とCAPS2の2種類からなり、これまでカテコールアミンなどを含有するDCVの開口放出でプライミングと呼ばれる膜融合直前のステップを制御すると考えられている。我々のこれまでの研究から、CAPS2が神経栄養因子BDNF、NT-3の分泌を制御し、CAPS1は海馬神経回路におけるグルタミン酸SVの開口放出で重要な役割を果たすことが明らかとなり、両タイプの特有の生理機能への寄与が示唆されている。しかし、SNAREをはじめとして多くの機能分子の関与が知られているSV開口放出におけるCAPS1の意義、DCVのシナプスとシナプス外といった異なった細胞区画からの放出におけるCAPS1/2のはたらき、およびCAPS1/2の欠損によるシナプス可塑性、記憶や認知の回路における意義、行動発現への影響などについては不明な点が多い。CAPSを基軸とした本研究計画の遂行によって、DCVとSVの開口放出機構の共通性と多様性の理解を深めることができると期待できる。

### 2. 研究の目的

分泌小胞制御タンパク質CAPSは、生体アミン、神経ペプチド、神経栄養因子などを含むDCVに作用して、一連の開口放出現象のうちSNAREタンパク質などと相互作用して膜融合直前のプライミングステップを制御すると提唱されている。CAPS1は、KOマウスが生後間もなく致死となることからこれまで神経回路や脳機能における重要性が不明であったが、我々によるcKOマウスの開発により海馬CA3-CA1シナプスにおけるグルタミン酸SVの放出可能状態のステップでCAPS1が必須であることが明らかになっている。このことから、CAPS1は生成経路が異なるDCVとSVの2種類の分泌小胞に共通する開口放出機構に関与すると考えられる。また、CAPS2 KOマウスはシナプス発達異常および社会行動異常などを引き起こすことから、これらの病態に関連する重要な生理活性ペプチド等の分泌に関与すると考えられる。こうした知見から、CAPSは生命や脳機能に必須な情報伝達物質の放出においてキーとなる分子の一つと考えられよう。そこで本研究では、CAPSによる開口放出制御とその欠損による神経と行動の障害について基礎研究を遂行し、CAPS依存的な分泌制御の分子機構と生物学的な重要性を解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、CAPS依存的なSVとDCVの開口放出メカニズム、およびその欠損による神経回路機能と記憶や社会性などの行動への影響などについて、多角的なアプローチによる総合的な解析を行う。

- 1) CAPSタンパク質の構造・機能相関、シナプスにおけるSVとDCVの開口放出及びシナプス外部におけるDCVの開口放出のメカニズムと動態について解析する。
- 2) CAPS遺伝子改変マウスや関連マウス系統、および遺伝子発現ウイルスベクターなどを活用して、CAPS機能欠損による社会的な相互作用や認知、情動や記憶学習などの神経回路や行動における表現型について解析する。

### 4. 研究成果

- 1) グルタミン酸シナプス小胞のCAPS1依存性開口放出は海馬シナプス可塑性と記憶行動に重要

前脳特異的CAPS1 cKOマウス(*Emx1-Cre; CAPS1<sup>fllox</sup>*)の海馬スライス標本を用いて、CA3-CA1シナプス、DG-CA3シナプスにおけるプレシナプス放出活性とポストシナプス応答を、野生型と比較解析した。その結果、2つの海馬シナプスに特異的なfEPSP、LTP、LTP前後のPPRなどで違いがあることが明らかになった。また、Syph-pHluorinイメージング解析により、CAPS1がプシ

ナプス放出に関わる特性も明らかになった。海馬におけるCAPS1依存性シナプス小胞開口放出の機能的な役割を明らかにするため、シナプス回路レベル（シナプス伝達と可塑性）、および行動レベル（海馬依存的な学習記憶行動）について前脳特異的CAPS1 cKOマウスを用いて解析をした。海馬三シナプス回路において、プレシナプス放出活性とポストシナプス応答および長期増強（LTP）がDG-CA3シナプスとCA3-CA1シナプスで異なることが明らかとなった。また、文脈依存的な学習テストにおける記憶力の変化が観察された。さらに、AAV-CaMKII-Creウイルスの感染導入による成体海馬特異的なCAPS1 cKOマウスも作出し、CAPS1依存性シナプス放出が確かに文脈依存的な記憶行動に寄与していることを示した。以上の結果から、CAPS1は、海馬神経回路のDG-CA3とCA3-CA1の各シナプス伝達に重要で、しかもシナプスタイプによって特異的な意義をもち、学習記憶レベルにおいても必須であることが示唆された。

## 2) POMC有芯小胞のCAPS2依存性開口放出と摂食制御との関連性

CAPS2 KOマウスは体型が小さく軽体重であることから、摂食やエネルギー代謝のホメオスタシス制御に問題が予想される。そこで中枢系の食欲調節に関連する視床下部弓状核における分泌制御経路に着目した。弓状核には食欲を亢進するAgRPニューロンと、抑制するプロオピオメラノコルチン(POMC)ニューロンが存在する。そこで、食欲抑制作用を持つ $\alpha$ -MSHの前駆タンパク質POMCの産生ニューロンに注目して解析した。CAPS2は弓状核のPOMCニューロンに発現し、投射先の一つである室傍核でもタンパク質が局在する。末梢性 $\alpha$ -MSHを血中に分泌する脳下垂体中葉においてもCAPS2がPOMCニューロンで高発現していた。一方、KOマウスではPOMC免疫シグナル強度が野生型よりも高いことから、分泌障害が示唆された。さらに、 $\alpha$ -MSH受容体MC4Rの活性剤メラノタンIIを投与すると、野生型では体重あたりの摂食量が減少するが、KOマウスでは大きな変化が見られなかった。これらの結果から、CAPS2はPOMCニューロンにおける食欲関連ペプチドの分泌制御に関連していることが示唆された。

## 3) オキシトシン有芯小胞のCAPS2依存性開口放出と社会性制御

CAPS2 KOマウスにおける社会行動の欠損、ヒト自閉スペクトラム症(ASD)患者ゲノムにおける*de novo*コピー数変異や一塩基変異などから、CAPS2/CADPS2がASDのリスク因子候補と報告されている。では、CAPS2が分泌制御する因子は何か。この疑問に答えるため、CAPS2が社会性ペプチドとして注目されているOXTのDCV放出に関与すると仮説を立て解析を行った。CAPS2が、視床下部の室傍核の前後軸方向に分布するオキシトシン(OXT)産生ニューロンの内、何パーセントのニューロンに発現するのか明らかにした（同時にバソプレシン産生ニューロンについても明らかにした）。CAPS2 KOマウスと野生型マウスにおける血中オキシトシン濃度をELISA法にて測定することにより、KOマウスでは統計的に有意な血中オキシトシン濃度の減少を示すことを実証した。逆に末梢性OXTの分泌先である脳下垂体後葉での免疫陽性シグナルが高いことも明らかになった。これにより、下垂体後葉からのオキシトシン分泌にCAPS2の機能が重要であることが示唆された。OXTニューロン特異的CAPS2 cKOマウス(*Oxt-Cre; CAPS2<sup>fllox</sup>*)を新たに開発し、社会行動の欠損を確認し、外来性OXTの経鼻投与によって社会行動の改善を明らかにした。この結果より、CAPS2依存性OXT分泌制御機構は、社会行動の発現に重要な役割をもつ事が示唆された。

## 4) ドーパミン有芯小胞のCAPS2依存性開口放出

CAPS2はドーパミン受容体D2DRと相互作用する部位をもち、ASD患者由来のCAPS2ゲノムにおいて相互作用部位の一アミノ酸置換が報告されている。D2DRは自己受容体として機能し、ドーパミンの分泌に抑制的にはたらくことが知られている。ドーパミンニューロンの軸索投射先の線条体において、CAPS2 KOと野生型でドーパミン受容体D2DRとチロシン水酸化酵素THの免疫陽性シグナルの変化を検出した。現在詳細を解析中である。また、蛍光偽神経伝達物質FFN511を使用したCAPS2依存的ドーパミン放出のイメージング解析において、KOと野生型で分泌活性に違いがあることを明らかにした。

## 結語

CAPS1は、興奮性グルタミン酸シナプス小胞の開口放出機構に関与し、海馬シナプス伝達、シナプス可塑性の回路機能から、学習記憶行動まで重要な役割をもつ。CAPS2は、神経ペプチドを含む有芯小胞の開口放出機構に関与し、CAPS2依存性プロオピオメラノコルチン分泌は摂食行動に、CAPS2依存性オキシトシン分泌は社会行動にそれぞれ関連する。これらの研究成果から、中枢神経系の古典的とペプチド性の神経伝達物質は、それぞれ異なった経路で生成されるシナプス小胞と有芯小胞にそれぞれ含有され、異なった細胞局所や区画で起きる開口放出機構で分泌されるが、その制御にCAPSファミリーがタイプ特異的に共通して関与していることが明らかとなり、またこれらの欠損が多様な神経機能異常を引き起こすことが解明された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Natsumi Shibano, Mio Yamazaki, Tomoki Arima, Konami Abe, Marin Kuroda, Yuki Kobayashi, Shigeyoshi Itohara, Teiichi Furuichi, Yoshitake Sano	4. 巻 10
2. 論文標題 Excitation of prefrontal cortical neurons during conditioning enhances fear memory formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65597-7	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 Sato Y, Sato A, Mizuno S, Hirota JN, Fujima S, Ishii C, Sano Y, Furuichi T.	4. 巻 34
2. 論文標題 Comparative gene expression analysis of the engulfment and cell motility (ELMO) protein family in the mouse brain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 GENE EXPR PATTERNS	6. 最初と最後の頁 119070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gep.2019.119070	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 Hosoi N., Shibasaki K., Hosono M., Konno A., Shinoda Y., Kiyonari H., Inoue K., Muramatsu S.-i., Ishizaki Y., Hirai H., Furuichi T., Sadakata T.	4. 巻 39
2. 論文標題 Deletion of Class II ADP-Ribosylation Factors in Mice Causes Tremor by the Nav1.6 Loss in Cerebellar Purkinje Cell Axon Initial Segments	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J NEUROSCI	6. 最初と最後の頁 6339 - 6353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2002-18.2019	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 Wada M, Ide M, Atsumi T, Sano Y, Shinoda Y, Furuichi T, Kansaku K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Rubber tail illusion is weakened in Ca2+-dependent activator protein for secretion 2 (Caps2)-knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7552
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43996-9	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 Koebis Michinori, Urata Shinji, Shinoda Yo, Okabe Shigeo, Yamasoba Tatsuya, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Furuichi Teiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 LAMP5 in presynaptic inhibitory terminals in the hindbrain and spinal cord: a role in startle response and auditory processing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-019-0437-4	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 Shinoda Yo, Sadakata Tetsushi, Yagishita Kaori, Kinameri Emi, Katoh-Semba Ritsuko, Sano Yoshitake, Furuichi Teiichi	4. 巻 509
2. 論文標題 Aspects of excitatory/inhibitory synapses in multiple brain regions are correlated with levels of brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 429 ~ 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.12.100	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 Morita Masahiko, Shimokawa Kazuro, Nishimura Masaomi, Nakamura Sakiko, Tsujimura Yuki, Takemoto Satoko, Tawara Takehiro, Yokota Hideo, Wemler Shuhei, Miyamoto Daisuke, Ikeno Hidetoshi, Sato Akira, Furuichi Teiichi, Kobayashi Norio, Okumura Yoshihiro, Yamaguchi Yoko, Okamura-Oho Yuko	4. 巻 47
2. 論文標題 ViBriSM DB: an interactive search and viewer platform for 2D/3D anatomical images of gene expression and co-expression networks	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 D859 ~ D866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky951	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 Shinoda Yo, Sadakata Tetsushi, Akagi Takumi, Sakamaki Yuriko, Hashikawa Tsutomu, Sano Yoshitake, Furuichi Teiichi	4. 巻 677
2. 論文標題 Calcium-dependent activator protein for secretion 2 (CADPS2) deficiency causes abnormal synapse development in hippocampal mossy fiber terminals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 65 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2018.04.036	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 Nakayama K., Ohashi R., Shinoda Y., Yamazaki M., Abe M., Fujikawa A., Shigenobu S., Futatsugi A., Noda M., Mikoshiba K., Furuichi T., Sakimura K., Shiina N.	4. 巻 6
2. 論文標題 RNG105/caprin1, an RNA granule protein for dendritic mRNA localization, is essential for long-term memory formation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e29677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.29677	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 Yagishita Kaori, Suzuki Ritsuko, Mizuno Shota, Katoh-Semba Ritsuko, Sadakata Tetsushi, Sano Yoshitake, Furuichi Teiichi, Shinoda Yo	4. 巻 661
2. 論文標題 CAPS2 deficiency affects environmental enrichment-induced adult neurogenesis and differentiation/survival of newborn neurons in the hippocampal dentate gyrus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letter	6. 最初と最後の頁 121 ~ 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.09.047	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 Ihara Daisuke, Fukuchi Mamoru, Katakai Momoko, Shinoda Yo, Katoh-Semba Ritsuko, Furuichi Teiichi, Ishikawa Mitsuru, Tabuchi Akiko, Tsuda Masaaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Deltamethrin Increases Neurite Outgrowth in Cortical Neurons through Endogenous BDNF/TrkB Pathways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 141 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.17015	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 Hayashi Kanehiro, Furuya Asako, Sakamaki Yuriko, Akagi Takumi, Shinoda Yo, Sadakata Tetsushi, Hashikawa Tsutomu, Shimizu Kazuki, Minami Haruka, Sano Yoshitake, Nakayama Manabu, Furuichi Teiichi	4. 巻 12
2. 論文標題 The brain-specific RasGEF very-KIND is required for normal dendritic growth in cerebellar granule cells and proper motor coordination	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0173175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0173175	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 Sadakata Tetsushi、Shinoda Yo、Ishizaki Yasuki、Furuichi Teiichi	4. 巻 639
2. 論文標題 Analysis of gene expression in Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 2 (Cadps2) knockout cerebellum using GeneChip and KEGG pathways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 88 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2016.12.068	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 -

〔学会発表〕 計34件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 S. MIZUNO, J. HIROTA, H. IWASAKI, S. OKABE, Y. SANO, T. FURUICHI
2. 発表標題 Comprehensive profiling and localization of gene expression in the cerebral cortex and striatum of BTBR mice, a mouse model of autism spectrum disorder by comparing with those of C57BL6/J, a highly social mouse strain.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th Annual Meeting, Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 N. SHIBANO, M. YAMAZAKI, M. KURODA, K. ABE, T. ARIMA, Y. KOBAYASHI, S. ITOHARA, T. FURUICHI, Y. SANO.
2. 発表標題 Excitation of medial prefrontal cortex during conditioning enhances fear memory formation.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th Annual Meeting, Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 The role of coordinated activation between insular cortex and basolateral amygdala during taste-aversion association learning to recruit a memory trace.
2. 発表標題 K. ABE, M. KURODA, Y. NARUMI, Y. KOBAYASHI, S. ITOHARA, T. FURUICHI, Y. SANO
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th Annual Meeting, Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. FUJIMA, R. YAMAGA, H. MINAMI, R. MANIWA, N. AMEMIYA, M. ABE, K. SAKIMURA, Y. SHINODA, Y. SANO, T. FURUICHI.
2. 発表標題 A possible involvement of Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2) in regulating release of the hypothalamic neuropeptide oxytocin that has pivotal role in social behavior.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 49th Annual Meeting, Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤優奈, 水野翔太, 石井千晶, 山中琴未, 栄田浩伸, 村上祐香, 斉藤貴志, 西道隆臣, 古市貞一, 佐野良威
2. 発表標題 アミロイド の蓄積による軽度認知機能低下と炎症性免疫反応の亢進
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 定方哲史, 延武, 柴崎貢志, 今野歩, 平井宏和, 石崎泰樹, 古市貞一
2. 発表標題 クラス ARFタンパク質は, 小脳プルキンエ細胞の軸索起始部へのNaV1.6チャネルの輸送に關与する
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 佐藤陽太郎, 露崎美穂, 志村拓哉, 小林りか, 定方哲史, 佐野良威, 古市貞一
2. 発表標題 分泌関連タンパク質CAPS2の欠損は自然発症慢性膵炎を引き起こす
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 弘田淳奈, 水野翔太, 岩崎広英, 岡部繁男, 佐野良威, 古市貞一
2. 発表標題 自閉症モデルマウスBTBR系統で特異的に発現変動する遺伝子の脳内局在および機能解析.
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 Shota Mizuno, Junna Hirota, Hirohide Iwasaki, Shigeo Okabe, Yoshitake Sano, Teiichi Furuichi.
2. 発表標題 Comprehensive gene expression profiling between BTBR mice, a mouse model of autism spectrum disorder, and C57BL6/J mice showing high levels of sociality.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shuhei Fujima, Ryosuke Yamaga, Haruka Minami, Rina Maniwa, Yo Shinoda, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Yoshitake Sano, Teiichi Furuichi.
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2) sho a decrease in oxytocin release and impaired social behavior.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kotomi Yamanaka, Shota Mizuno, Teiichi Furuichi, Yoshitake Sano.
2. 発表標題 Decreased social interaction and motivated approach behavior in the X11L-deficient mice.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoki Arima, Chiaki Ishii, Yuki Ishii, Natsumi Shibano, Mio Yamazaki, Yuna Kato, Ami Yamato, Yo Shinoda, Tetsushi Sadakata, Yoshitake Sano, Teiichi Furuichi.
2. 発表標題 Significant role of CAPS1, a regulator of synaptic exocytosis, in trisynaptic circuit and hippocampal learning.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsushi Sadakata, Nobutake Hosoi, Koji Shibasaki, Syumu Konno, Hirokazu Hirai, Yasuki Ishizaki, Teiichi Furuichi.
2. 発表標題 Deletion of class II ARFs in mice causes tremor by inhibiting Na1.6 trafficking to cerebellar Purkinje cell axon initial segments.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Konami Abe, Marin Kuroda, Yosuke Narumi, Yuki Kobayashi, Shigeyoshi Itohara, Teiichi Furuichi, Yoshitake Sano.
2. 発表標題 The role of coordinated activation between insular cortex and basolateral amygdala during taste-aversion association learning to recruit a memory trace.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wada M, Ide M, Atsumi T, Takano K, Sano Y, Shinoda Y, Furuichi T, Kansaku K.
2. 発表標題 Lower c-Fos expressions in the posterior parietal cortex during rubber tail task in Caps2 KO mice
3. 学会等名 9th FAOPS (第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会) & 第96回日本生理学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Shimizu, Kazuo Kawamoto, Tetsushi Sadakata, Yoshitake Sano, Teiichi Furuichi
2. 発表標題 分泌関連タンパク質CAPS2の軸索局在を制御する分子機構
3. 学会等名 第61回日本神経化学会大会・第40回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shota Mizuno, Chiaki Ishii, Hirohide Iwasaki, Shigeo Okabe, Yoshitake Sano and Teiichi Furuichi
2. 発表標題 自閉症モデルマウスBTBRと高社会性マウスC57BL/6Jの遺伝子発現比較解析
3. 学会等名 Neuroscience 2018 第41回日本神経科学大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Chiaki Ishii, Yuki Ishii, Natsumi Shibano, Yuna Kato, Mio Yamazaki, Ami Yamato, Yo Shinoda, Tetsushi Sadakata, Yoshitake Sano and Teiichi Furuichi
2. 発表標題 CAPS1は放出可能なシナプス小胞の効率的あるいは同調的な開口放出を調節し、海馬のシナプス可塑性や記憶学習に寄与する
3. 学会等名 Neuroscience 2018 第41回日本神経科学大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuhei Fujima, Ryosuke Yamaga, Haruka Minami, Rina Maniwa, Yo Shinoda, Manabu Abe, Kenji Sakimura, Yoshitake Sano & Teiichi Furuichi
2. 発表標題 Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2)欠損マウスにおけるオキシトシン分泌と社会行動
3. 学会等名 Neuroscience 2018 第41回日本神経科学大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Konami Abe, Yosuke Narumi, Shuhei Fujima, Yuki Kobayashi, Shigeyoshi Itoharu, Teiichi Furuichi, Yoshitake Sano
2. 発表標題 味覚嫌悪学習における脳領域間相互作用
3. 学会等名 Neuroscience 2018 第41回日本神経科学大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuki Oka, Tetsushi Sadakata, Yoshitake Sano, Teiichi Furuichi, Yasuyuki Fujiwara, Yo Shinoda
2. 発表標題 CAPS2は社会的隔離による行動異常の分子メカニズムには関与しない
3. 学会等名 Neuroscience 2018 第41回日本神経科学大会2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wada M, Ide M, Atsumi T, Takano K, Sano Y, Shinoda Y, Furuichi T, Kansaku K.
2. 発表標題 Lower C-Fos expressions in the posterior parietal cortex during rubber tail task in Caps2 KO mice
3. 学会等名 9th FAOPS (第9回アジア・オセアニア生理学会連合大会) & 第96回日本生理学会合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. FUJIMA, R. MANIWA, Y. SANO, T. FURUICHI
2. 発表標題 Oxytocin secretion and social behavior in mice lacking Ca <sup>2+</sup> -dependent activator protein for secretion 2 (CAPS2)
3. 学会等名 Neuroscience 2018, Annual Meeting of Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 C. ISHII , Y. SHINODA , T. SADAKATA , Y. SANO , Y. ISHII , N. SHIBANO , Y. KATO , M. YAMAZAKI , A. YAMATO , T. FURUICHI
2. 発表標題 CAPS1 finely regulates the exocytosis of synaptic vesicles in calcium- and/or synapse type-dependent manners, affecting on learning and memory.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, Annual Meeting of Society for Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. SHINODA , M. OKA , N. TANAKA , Y. FUJIWARA , Y. SANO , T. SADAKATA , T. FURUICHI
2. 発表標題 Social isolation-mediated hyperactivity and reduction of anxiety are not affected by Caps2 deficiency.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, Annual Meeting of Society for Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 R. OHASHI , Y. SHINODA , S. SHIGENOBU , Y. KIMORI , T. FURUICHI , N. SHIINA
2. 発表標題 Reduced dendritic mRNA localization and AMPAR surface expression by RNG105/caprin1 deficiency.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, Annual Meeting of Society for Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. OKAMURA-OHO , D. MIYAMOTO , H. IKENO , M. MORITA , H. YOKOTA , S. WEMLER , A. SATO , T. FURUICHI , Y. OKUMURA , Y. YAMAGUCHI
2. 発表標題 2D/3D image integration on the BAH viewer.
3. 学会等名 Neuroscience 2018, Annual Meeting of Society for Neuroscience ( 国際学会 )
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furuichi, T.
2. 発表標題 Brain development and its disorder
3. 学会等名 4th Japan-Lithuania Joint Science Symposium on Natural and Life Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ishii, C., Shinoda, Y., Fukazawa, Y., Sadakata, T., Sano, Y., Ishii, Y., Shibano, N., Furuichi, T.
2. 発表標題 CAPS1 stabilizes synaptic vesicles on active zones and ensures basal synaptic transmission at hippocampal CA3-CA1 synapses
3. 学会等名 Neuroscience 2017, Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 石井千晶、篠田 陽、深澤有吾、定方哲史、石井佑季、佐野良威、岩里琢治、糸原重美、古市貞一
2. 発表標題 CAPS1はシナプス小胞を活性帯上で安定化させることで海馬CA3-CA1シナプスにおいて開口放出を調節する
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 柴野奈津美、石井佑季、佐野良威、古市貞一
2. 発表標題 エピソード記憶の形成における分泌関連タンパク質CAPS1の役割
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 渥美剛史、井手正和、佐野良威、篠田陽、古市貞一、和田 真
2. 発表標題 ラバーテイル応答におけるCAPS2遺伝子変異型マウスへのオキシトシン投与に関する予備検討
3. 学会等名 行動2017 日本動物行動関連学会・研究会合同大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Atsumi, T., Ide, M., Sano, Y., Shinoda, Y., Furuichi, T., Wada, M
2. 発表標題 Aberrant responses to the biological motion of CAPS2 knockout mice by conspecifics
3. 学会等名 行動2017 日本動物行動関連学会・研究会合同大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鯉沼真吾、野村理子、小島拓哉、根岸亮太、竹内公平、瀬木（西田）恵里、後飯塚僚、古市貞一、岩倉洋一郎、和田直之、高橋直樹、郡山恵樹、木山博資、中村岳史
2. 発表標題 膜輸送を介して突起伸長を促進するRhoファミリー-Gタンパク質TC10は末梢神経の軸索再生に働く
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 総編集：末松隆志，第7章7.5.5～7.5.6項分担：古市貞一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 760
3. 書名 動物の事典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Lab of Molecular Neuroscience -Furuichi Lab  
<http://www.lmn.bs.noda.tus.ac.jp/furuichi-info>

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
連携研究者	佐野 良威  (Sano Yoshitake)  (90415175)	東京理科大学・理工学部応用生物科学科・助教    (32660)	