慶應義塾大学学術情報リポジトリ Keio Associated Repository of Academic resouces

Title 知いていていていていていていていていていていていていていていていていていていて		Repository of Academic resources				
Publisher 変						
Publication year Jitile 学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.) Abstract Michom 神経細胞間を結ぶ「シナプス」は、記憶の形成に関わる重要な構造である。近年、シナブス形成・機能を支える分子として、細胞接着型6タンパク資共役受容が減失。GPCRに共通な7回 膜質通循域およびGタンパク質や他のシグナル分子と結合しうる細胞外領域と、GPCRに共通な7回 膜質通循域およびGタンパク質や他のシグナル分子と結合しうる細胞外領域と、GPCRに共通な7回 膜質通循域およびGタンパク質や他のシグナル分子と結合しうる細胞内領域からなるユニークな分子群であるが、脳内における働きは不明な点が多り、我々は最近、運動記憶を支えるが脈神経回路の要衝を担う登上線線(CF)・小脳ブルキンエ細胞(PC)シナブス(以下、CFシナブス)にあれて、PCに発現するBAJ3が同シナスの形成・機能を制御することを明らかにした(Kakegawa et al., Neuron 2015)、そこで本研究では、BAJ3の機能技术について解析を進めることにした。まず、成熟期小脳のCFシナブスにおけるBAJ3の重要性を調べるため、成熟PC-BAJ3 KOマウスに外来性BAJ3を導入した。すると、欠項タマスにおいて生後発達期に刈り込まれなかった過剰なCFが成熟期の段階において刈り込まれ。最終的に1つのブルキンエ細胞に大めで主義を受け入した。との表現学は多な上が多数月30年の表現を持ちたいで表現の表別を持ちた。これにカルスをPCに導入すると、高効率である正常が14年の表記での表現が表現が表したができた。面白しに上に BAJ3を全性除去した登上線館では、発達期に形成されたシナブスがはずれ、同時に同線線の退線も認められた。また。BAJ3除去れた細胞にmicroRNAをPCに導入すると、高効率であれるが性の子です。面白しに上に BAJ3を全性除去した登上線鏡では、発達期に形成されたシナブスがはずれ、同時に同線線の退機も認められた。また。BAJ3の大田が正の大田が正の大田が正の大田が正の大田が正の大田が正の大田が正の大田が正	Sub Title	A novel functional role of adhesion-GPCRs in synapse integrity.				
Publication year 2018 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)	Author					
### Space	Publisher	慶應義塾大学				
Abstract Abstract IKINDの神経細胞間を結ぶ「シナブス」は、記憶の形成に関わる重要な構造である。近年、シナブス形は、機能を支える分子として、細胞接着型のソバ(可其状役受容体Adhesion-GPCR、ADGR)が注目されている。ADGRは、種々の機能ドメインを有する細胞外領域と、GPCRに共通な7回 膜質通領域あよびGタンパ/ク質や他のシグナルが子と結合しうる細胞内領域からなるユニークな分子群であるが、脳内における働きは不明な点が多り、接びは最近、運動記憶を支える小脳神経回路の要衝を担う登上線線(CF)・小脳ブルキン上細胞(PC)シナブス(以下、CFシナブス)にあいて、PCに発現するBAI3が同シナブスの形成、機能を制御することを明らかにした(Kakegawa et al., Neuron 2015)。そこで本研究では、BAI3の機能株式について解析を造めることにした。まず、成熟期小脳のCFシナブスにおけるBAI3の重要性を調べるため、成熟PC-BAI3 KOマウスに外来性BAI3を導入した。すると、欠損マウスにおいて生後発達期に刈り込まれなかった過剰なてが免疫期的段階において刈り込まれ、最終的に1つのブルキンエ細胞に1本の登上線維が投射する。いわめる正常な"中本支重"の投資株式を示した。次に、成熟野生型マウスに発現する内在性BAI3を、RNA干渉法を用いて急性除去した。BAI3除去用microRNAをPCに導入すると、高効率でBAI3発現を抑えることができた。面白いことに、BAI3を急性除去した登上線維では、発達期に形成されたシナブスがはずれ、同時に同縁維の過報を過速的主もとたのに対し、BAI3のリガンドとして同定された分泌性因子で1911との結合能を欠いた変異型BAI3を発現させた場合、表現型の回復は認められなかった。従って、CFシナブスは成熟期においてもダイナミックに改変され、その過程にもBAI3-C101料間を打断主要であることが示唆された。The synapse is a structure linking between neurons in the brain, which is crucial site for learning and memory. Recently, adhesion-type G protein-coupled receptors (Adhesion-GPCRs, ADGRs) are intensively studied as key molecules regulating synapse integrity. ADGR is a family consisting of a long extracellular N-terminal region with multifunctional domains, seven transmembrane domain and an intracellular c-terminal domain in which G proteins and several signal molecules bind. Despite of its unique structure, the mechanisms by which AGDR functions in vivo are largely unknown. We previously demonstrated that BAI3, which is a member of ADGR family shundantly expressed at the synapses between creebellar Purkinje cells in mine the rinortional domain and in intracellular r-terminal domain in which G proteins and several signal molecules bind. Despite of its unique structure, the mechanisms by which AGDR functions in vivo are largely unknown. We previously demonstrated that BAI3, which is a member of ADGR family shundantly expressed at the synapses between creebellar for the CF synapse development (Kakegawa et al., Neuron 2015). In this study, to further understand the knowledge	Publication year	2018				
シナブス形成・機能を支える分子として、細胞接着型Gタンパク質共役受容体Adhesion-GPCR、ADGIの注目されている。ADGINは、種々の機能ドメインを有する細胞内領域からなるユニークな分子群であるが、脳内における働きは不明成点が多い。我々は最近、運動記憶を支える小脳神経回路の要者を担う登上線維(CF) - 小間がルナンコ細胞(で1)シガス(以下、CFシナブス)において、PCに発現するBAI3が同シナブスの形成・機能を制御することを明らかにした(kakegawa et al., Neuron 2015)。そこで本研究では、BAI3の機能様式について解析を進めることにした。まず、成熟期小脳のCFシナブス(した)すると、欠損マウスにおいて、Meuron 2015。そこで本研究では、BAI3の機能様式について解析を進めることにした。まず、成熟期小脳のCFシナブス(した)すると、欠損マウスにおいて整後連期に刈り込まれなかった過剰なたが成熟期の段階におけて刈り込まれ、最終的に1つのブルキンエ細胞に1本の登上線維が投射する。いわゆる正常な*1本を置*0の投射様式を示した。次に、成熟野生型マウスに発現する内在性BAI3を、RNA干渉法を用いて急性除去した。BAI3除去用microRNAをPCに場入すると、高効率でBAI3を提集初えることができた。面白いことに、BAI3を急性除法した登上線維では、発達期に形成されたシンサブスがはずれ、同時に同線維の退極も認められた。また、BAI3除去された治避に所述のよれなから、従って、CFシナブスはは対れ、同時に同線維の退極も認められた。また、BAI3除されたのに対し、BAI3のリガンドとして同定された分泌性因子Cfq11との結合能を欠いた変異型BAI3を発現させた場合、表現型の回復は認められなかった。従って、CFシナブスは成熟期においてもダイナミックに改変され、その過程にもBAI3-C1q11相互作用が重要であることが示唆された。 The synapse is a structure linking between neurons in the brain、which is crucial site for learning and memory、Recenty, adhesion-type G protein-coupled receptors (AdResion-GPCRs, AGRS) are intensively studied as key molecules regulating synapse interpity. AGGR is a family consisting of a long extracellular N-terminal region with multifunctional domains, seven transmembrane domain and an intracellular C-terminal domain in which G proteins and several signal molecules bind. Despite of its unique structure, the mechanisms by which AGDR functions in vivo are largely unknown. We previously demonstrated that BAI3, which is a member of ADGR family abundantly expressed at the synapses between cerebellar Purkinje cells are innervated by abnormal inputs from several weak CFs, exogenous BAI3 almost completely rescued in the functions of BAI3 in the mature cerebellum. First, to examine the importance of BAI3 in adult, we introduced exogenous BAI3 into BAI3-null Purkinje cells in menophology and functions. Interestingly, CF synapse deficit caused by an acute BAI3 knock-down was rescued by microRNA-resistant BAI3 but not mutant BAI3 which lacks Note Codwon in adult Purkinje cells by using microRN	Jtitle					
Genre Research Paper	Abstract	脳内の神経細胞間を結ぶ「シナプス」は、記憶の形成に関わる重要な構造である。近年、シナプス形成・機能を支える分子として、細胞接着型タンパク質共役受容体(Adhesion-GPCR、ADGR)が注目されている。ADGRは、種々の機能ドメインを有する細胞外領域と、GPCRに共通な7回膜質通領域およびGタンパク質や他のシグナル分子と結合しつる細胞外領域と、GPCRに共通な7回膜質通領域およびGタンパク質や他のシグナル分子と結合しつる細胞外領域からなるユニークな分子群であるが、脳内における働きは不明な点が多い。我々は最近、運動記憶を支える小脳神経回路の要衝を担う登上線維(CF)・小脳ブルキンエ細胞(PC)シナプス(以下、CFシナプス)において、PCに発現するBAI3が同シナプスの形成・機能を制御することを明らかにした(Kakegawa et al., Neuron 2015)。そこで本研究では、BAI3の機能様式について解析を進めることにした。まず、成熟期小脳のCFシナプスにおけるBAI3の重要性を調べるため、成熟PC-BAI3 KOマウスに外来性BAI3を導入した。すると、欠損マウスにおいて生後発達期に刈り込まれなかった過剰なCFが成熟期の段階において刈り込まれ、最終的に1つのブルキンエ細胞に1本の登上線維が投射する。いわゆる正常性1本支配がの投射様式を示した。次に、成熟野生型マウスに発現する内在性BAI3を、RNA干渉法を用いて急性除去した。BAI3除去用microRNAをPCに導入すると、高効率でBAI3発現を抑えることができた。面白いことに、BAI3を急性除去した登上線維では、発達期に形成されたシナプスがはずれ、同時に同線維の退縮も認められた。また、BAI3除去された細胞にmicroRNA耐性を有するBAI3を発現させるとその表現型が改善されたのに対り、BAI3のリガンドとして同定された分泌性因子C1q11との結合能を欠いた変異型BAI3を発現させた場合、Cアナプスは成熟期においてもダイナミックに改変され、その過程にもBAI3-C1qL1相互作用が重要であることが示唆された。The synapse is a structure linking between neurons in the brain、which is crucial site for learning and memory. Recently、adhesion-type G protein-coupled receptors (Adhesion-GPCRs、ADGRs) are intensively studied as key molecules regulating synapse integrity. ADGR is a family consisting of a long extracellular N-terminal region with multifunctional domains, seven transmembrane domain and an intracellular C-terminal domain in which G proteins and several signal molecules bind. Despite of its unique structure, the mechanisms by which AGDR functions in vivo are largely unknown. We previously demonstrated that BAI3, which is a member of ADGR family abundantly expressed at the synapses between cerebellar Purkinje cells and climbing fibers from inferior invivor are largely unknown. We previously demonstrated that BAI3, which is a member of ADGR family abundantly expressed at the synapses by seven cerebellar Purkinje cells and climbing fibers from inferior invivor are several weak CFs, exogenous BAI3 almost completely rescued its abnormality. Next, when endogenous BAI3 was acutely knocked-downed in adult Purkinje cells by using microRN				
		Describ Descri				
UKL http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170304						
	URL	http://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170304				

2017 年度 学事振興資金(個人研究)研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	掛川 渉	氏名 (英語)	Wataru Kakegawa		1,000 (11 A) TF

研究課題 (日本語)

細胞接着型 G タンパク質共役受容体を介する新規シナプス形成・動作機構の解明

研究課題 (英訳)

A novel functional role of adhesion-GPCRs in synapse integrity.

1. 研究成果実績の概要

脳内の神経細胞間を結ぶ「シナプス」は、記憶の形成に関わる重要な構造である。近年、シナプス形成・機能を支える分子として、細胞接着型 G タンパク質共役受容体 (Adhesion-GPCR, ADGR) が注目されている。ADGR は、種々の機能ドメインを有する細胞外領域と、GPCR に共通な7回膜貫通領域および G タンパク質や他のシグナル分子と結合しうる細胞内領域からなるユニークな分子群であるが、脳内における働きは不明な点が多い。我々は最近、運動記憶を支える小脳神経回路の要衝を担う登上線維 (CF)ー小脳プルキンエ細胞 (PC) シナプス (以下、CF シナプス) において、PC に発現する BAI3 が同シナプスの形成・機能を制御することを明らかにした (Kakegawa et al., Neuron 2015)。そこで本研究では、BAI3 の機能様式について解析を進めることにした。

まず、成熟期小脳の CF シナプスにおける BAI3 の重要性を調べるため、成熟 PC-BAI3 KO マウスに外来性 BAI3 を導入した。すると、欠損マウスにおいて生後発達期に刈り込まれなかった過剰な CF が成熟期の段階において刈り込まれ、最終的に1つのプルキンエ細胞に1本の登上線維が投射する、いわゆる正常な"1本支配"の投射様式を示した。次に、成熟野生型マウスに発現する内在性BAI3 を、RNA 干渉法を用いて急性除去した。BAI3 除去用 microRNA を PC に導入すると、高効率で BAI3 発現を抑えることができた。面白いことに、BAI3 を急性除去した登上線維では、発達期に形成されたシナプスがはずれ、同時に同線維の退縮も認められた。また、BAI3 除去された細胞に microRNA 耐性を有する BAI3 を発現させるとその表現型が改善されたのに対し、BAI3 のリガンドとして同定された分泌性因子 C1qL1 との結合能を欠いた変異型 BAI3 を発現させた場合、表現型の回復は認められなかった。従って、CF シナプスは成熟期においてもダイナミックに改変され、その過程にも BAI3-C1qL1 相互作用が重要であることが示唆された。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

The synapse is a structure linking between neurons in the brain, which is crucial site for learning and memory. Recently, adhesion-type G protein-coupled receptors (Adhesion-GPCRs, ADGRs) are intensively studied as key molecules regulating synapse integrity. ADGR is a family consisting of a long extracellular N-terminal region with multifunctional domains, seven transmembrane domain and an intracellular C-terminal domain in which G proteins and several signal molecules bind. Despite of its unique structure, the mechanisms by which AGDR functions in vivo are largely unknown. We previously demonstrated that BAI3, which is a member of ADGR family abundantly expressed at the synapses between cerebellar Purkinje cells and climbing fibers from inferior olivary neurons (CF synapses), is crucial for the CF synapse development (Kakegawa et al., Neuron 2015). In this study, to further understand the knowledge on ADGR, we focused on the functions of BAI3 in the mature cerebellum.

First, to examine the importance of BAI3 in adult, we introduced exogenous BAI3 into BAI3-null Purkinje cells in mature cerebellum. Although BAI3-null Purkinje cells are innervated by abnormal inputs from several weak CFs, exogenous BAI3 almost completely rescued its abnormality. Next, when endogenous BAI3 was acutely knocked-downed in adult Purkinje cells by using microRNA system, we could see the impairments in CF synapse morphology and functions. Interestingly, CF synapse deficit caused by an acute BAI3 knock-down was rescued by microRNA-resistant BAI3 but not mutant BAI3 which lacks N-terminal functional domain (named CUB domain), where a kind of secretion molecule C1qL1 selectively binds. Taken together, CF synapses are highly dynamic through BAI3-C1qL1 interaction even in adult.

3							
3. 本研究課題に関する発表							
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)				
	Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons.	Nature Communications	2017 年 4 月				
河野まや,掛川 渉,柚崎通 介	ニューロリハビリテーションの進歩: 中枢神経の可塑性とは.	Clinical Neuroscience	2017年5月				
Aimi, T., Kakegawa W., Yuzaki M.	BAI3 recruits surplus climbing fiber synapses in adult cerebellum.	平成 29 年度 次世代脳冬のシンポ ジウム	2017年12月				
Kakegawa, W., Yuzaki, M.	A novel D-serine signaling which underlies synaptic plasticity and motor learning in the cerebellum.	第 39 回 日本生物学的精神医学 会シンポジウム	2017 年 9 月				
Kakegawa, W., Yuzaki, M.	Synergistic action of two different GluD2 ligands on D-serine signaling in the cerebellum.	The 3rd International Conference of D-Amino Acid Research	2017年7月				