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

Title	シナプス形成複合体形成促進によるシナプス伝達効率制御と運動学習
Sub Title	GluD2-Cbln1-neurexin tripartite complex regulating synaptic plasticity in parallel-fiber Purkinje cell synapse and moter learning
Author	松田, 恵子(Matsuda, Keiko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	シナプス伝達効率が変化する現象はシナプス可塑性と呼ばれ、記憶・学習の基礎課程である。小脳プルキンエ細胞上の GluD2 受容体は、シナプス間隙に分泌された Cbln1とともに、GluD2-Cbln1-Neurexin 3 者複合体を形成し、プルキンエ細胞–平行線維シナプス形成とシナプス可塑性である長期抑圧（LTD）をも制御し、視機性眼球運動 (OKR)の適応などの運動学習を成立させる。 この複合体形成を外的に強化し、シナプス形成、可塑性、および運動学習における活動依存性の意義を明らかとするのが本研究の目的である。 我々はこの 3 者複合体形成を制御するツールとして、GluD2 の細胞外のアミノ末端(ATD)領域と Cbln1 の結合を強化する Nanobody を得ることができた。 培養プルキンエ細胞において GluD2 の細胞外のアミノ末端(ATD)領域と Cbln1 の結合を強化する Nanobody処理によってシナプス形成増強されるが、無処理群では平行線維シナプスはプルキンエ細胞樹状突起遠位部で形成されるのに対し、Nanobody処理群では近位部あるいは細胞体上に異所的にシナプスが形成された。これはこれまでGluD2受容体は内膜輸送で輸送され、シナプス直下でエクソサイトーシスされ、シナプスに局在すると考えられてきたが、その大部分は細胞体ですでにエクソサイトーシスされ、側方拡散によって最終目的地まで移動する、その過程でCbln1および平行線維末端のNeurexinとの結合が強まると、そこで移動が止まり、シナプスを形成するという新しいシナプス形成機序を見出す結果を得ることができた。 さらに、この異所的なGluD2は通常起こりえない細胞体での棘突起形成を誘導することを見出しており、これはシナプス形成そのものがシナプス後部での形態変化を含む分化を誘導していることを示唆している。 また、異所的にシナプスが形成させるこのNanobodyを成熟マウスに投与しても、歩行障害は見られない結果も得ている。 Synaptic plasticity is the fundamental process involving memory formation and leaning. GluD2 receptor is predominantly expressed in cerebellar Purkinje cells and plays crucial roles in motor coordination and motor learning through binding to Cbln1 at its most-N-terminal domain (NTD) and D-Ser at ligand binding domain. Recently we have established a nanobody which bind to GluD2-NTD and increase the affinity for Cbln1. Cultured Purkinje cells treated with this nanobody showed ectopic localization of GluD2 in soma or proximap dendrites, where ectopid spines are also emerged though control Purkinje cells have GluD2 at most dustal dendrites. These results indicate GlUD2 are exocytosed in soma and laterally transported to their final destination, distal dendrites. During transportation, when Cbln1 bind and catch GluD2 together with presynaptic neurexin receptors, GluD2 are stopped and synapase are formed. This ectopic GlUD2 are also observed in matured mouse in which nanobody is injected, but ataxic phenotype was not occurred.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190298

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2019年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2020年5月11日

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	300 （A） 千円
	氏名	松田 恵子	氏名（英語）	Keiko Matsuda		

研究課題（日本語）

シナプス形成複合体形成促進によるシナプス伝達効率制御と運動学習

研究課題（英訳）

GluD2-Cbln1-Neurexin tripartite complex regulating synaptic plasticity in Parallel-fiber Purkinje cell synapse and moter learning

１．研究成果実績の概要

シナプス伝達効率が変化する現象はシナプス可塑性と呼ばれ、記憶・学習の基礎課程である。小脳プルキンエ細胞上の GluD2 受容体は、シナプス間隙に分泌された Cbln1 とともに、GluD2-Cbln1-Neurexin 3者複合体を形成し、プルキンエ細胞―平行線維シナプス形成とシナプス可塑性である長期抑圧（LTD）をも制御し、視機性眼球運動（OKR）の適応などの運動学習を成立させる。
この複合体形成を外的に強化し、シナプス形成、可塑性、および運動学習における活動依存性の意義を明らかとするのが本研究の目的である。
我々はこの 3 者複合体形成を制御するツールとして、GluD2 の細胞外のアミノ末端(ATD)領域と Cbln1 の結合を強化する Nanobody を得ることができた。
培養プルキンエ細胞において GluD2 の細胞外のアミノ末端(ATD)領域と Cbln1 の結合を強化する Nanobody 処理によってシナプス形成増強されるが、無処理群では平行線維シナプスはプルキンエ細胞樹状突起遠位部で形成されるのに対し、Nanobody 処理群では近位部あるいは細胞体上に異所的にシナプスが形成された。これはこれまで GluD2 受容体は内膜輸送で輸送され、シナプス直下でエクソサイトーシスされ、シナプスに局在すると考えられてきたが、その大部分は細胞体ですでにエクソサイトーシスされ、側方拡散によって最終目的地まで移動する、その過程で Cbln1 および平行線維末端の Neurexin との結合が強まると、そこで移動が止まり、シナプスを形成するという新しいシナプス形成機序を見出す結果を得ることができた。
さらに、この異所的な GluD2 は通常起こりえない細胞体での棘突起形成を誘導することを見出しており、これはシナプス形成そのものがシナプス後部での形態変化を含む分化を誘導していることを示唆している。
また、異所的にシナプスが形成させるこの Nanobody を成熟マウスに投与しても、歩行障害は見られない結果も得ている。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Synaptic plasticity is the fundamental process involving memory formation and leaning. GluD2 receptor is predominantly expressed in cerebellar Purkinje cells and plays crucial roles in motor coordination and motor learning through binding to Cbln1 at its most-N-terminal domain (NTD) and D-Ser at ligand binding domain.
Recently we have established a nanobody which bind to GluD2-NTD and increase the affinity for Cbln1. Cultured Purkinje cells treated with this nanobody showed ectopic localization of GluD2 in soma or proximap dendrites, where ectopid spines are also emerged though control Purkinje cells have GluD2 at most dustal dendrites. These results indicate GlUD2 are exocytosed in soma and laterally transported to their final destination, distal dendrites. During transportation, when Cbln1 bind and catch GluD2 together with presynaptic neurexin receptors, GluD2 are stopped and synapase are formed.
This ectopic GlUD2 are also observed in matured mouse in which nanobody is injected, but ataxic phenotype was not occurred.

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）
松田恵子	補体ファミリーが作り上げるシナプスの橋 ～両方向性シナプス構築と伝達制御～	先端モデル動物支援プラットフォーム平成 30 年度成果発表会	2019 年 1 月 31 日
松田恵子	The C1q complement family proteins and glutamate receptors; bridge over the synaptic cleft	Neuro2019	2019 年 7 月 25 日
Keiko Matsuda, M. Abe, M. Watanabe, K. Sakimura, Michisuke Yuzaki	Trans-synaptic control of iGluR localization and function through C1q families	CNRS - Jacques Monod conference	2019 年 5 月 23 日
Keiko Matsuda	A glutamate receptor complex across the synaptic cleft	IINS talk "Molecular Mechanisms of Glutamate Receptor Signalling "	2019 年 5 月 27 日