

Title	神経疾患原因遺伝子CA8を介する新しいシナプス形成および記憶学習制御機構
Sub Title	A novel role of carbonic anhydrase-related protein 8 in cerebellar synapse formation and functions
Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru)
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	<p>神経細胞を結ぶ「シナプス」は、情報伝達を担う重要な部位である。近年、精神神経疾患患者を対象としたゲノム解析により、シナプス関連遺伝子の異常が次々と報告されている。中でも、運動失調や精神遅滞の原因遺伝子として注目されている炭酸脱水酵素8 (carbonic anhydrase-related protein 8; CA8) は、脳内神経細胞に高発現するものの、in vitro系で酵素活性を示さないことから、その機能様式、とりわけ、シナプス機能への関与について未解明な点が多い。そこで本研究では、独自に作製したCA8欠損マウス (CA8-KOマウス) を駆使し、シナプス形成・機能におけるCA8の生理的役割について追究することにした。</p> <p>CA8は小脳回路の要衝を担うプルキンエ細胞に豊富に発現することから、まず、CA8-KOマウスの小脳機能を解析した。すると、このKOマウスにおいて重篤な小脳失調が観察され、歩行障害や運動機能障害といった異常表現型が認められた。次に、プルキンエ細胞上に形成される興奮性シナプスの形成および機能を形態学および電気生理学的手法により解析すると、異常な形をしたシナプスを散見するとともに、劇的なシナプス応答の低下が観察された。さらに、小脳依存的運動記憶・学習の分子基盤とされるシナプス可塑性 (シナプス伝達効率の可逆的な変化現象) のひとつである長期抑圧現象 (long-term depression; LTD) も著しく障害されていることが分かった。以上の結果から、CA8は小脳シナプスの形態形成および機能に必須なシナプス関連分子であることが示唆された。今後、脳内に発現するCA8がどのように活性化されシナプス形態・機能に寄与しているか、そして、CA8の機能異常が記憶・学習をはじめとする高次脳機能に影響しうるのかをさらに追究していきたい。</p> <p>Synapse is a crucial site not only for neurotransmission but also for learning and memory. Recently, genome-wide association studies (GWAS) for individuals with psychiatric diseases reveals that a lot of genes relating to the synapse are mutated. Among them, carbonic anhydrase-related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase enzyme family, is highly expressed in neurons, but little is known whether and how CA8 regulates synapse integrity in vivo. To address these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA8-KO mice) and analyzed their phenotypes. As CA8 is predominantly expressed in cerebellar Purkinje cells, we first examined the cerebellum-dependent motor coordination. Interestingly, CA8-KO mice showed severe ataxia and abnormal walking pattern. Next, observing synapse morphology by anatomical methods, we found that these mice had several types of abnormal synapses (such as, spines without presynaptic contact). Also, electrophysiological analysis revealed that these synapses exhibited impaired synaptic transmission in KO mice. Furthermore, CA8-KO mice displayed abrogated LTD, a representative synaptic plasticity, which is considered to be a molecular basis of learning and memory. Taken together, CA8 plays indispensable roles in synapse integrity in the cerebellum. Now, we are trying to address the issues how CA8 regulates synapse functions and whether it contributes to cerebellum-dependent motor learning.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190329

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.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	500（特B）千円
	氏名	掛川 渉	氏名（英語）	Wataru Kakegawa		
研究課題（日本語）						
神経疾患原因遺伝子 CA8 を介する新しいシナプス形成および記憶学習制御機構						
研究課題（英訳）						
A novel role of carbonic anhydrase-related protein 8 in cerebellar synapse formation and functions						
1. 研究成果実績の概要						
<p>神経細胞を結ぶ「シナプス」は、情報伝達を担う重要な部位である。近年、精神神経疾患患者を対象としたゲノム解析により、シナプス関連遺伝子の異常が次々と報告されている。中でも、運動失調や精神遅滞の原因遺伝子として注目されている炭酸脱水酵素 8 (carbonic anhydrase-related protein 8; CA8) は、脳内神経細胞に高発現するものの、<i>in vitro</i> 系で酵素活性を示さないことから、その機能様式、とりわけ、シナプス機能への関与について未解明な点が多い。そこで本研究では、独自に作製した CA8 欠損マウス (CA8-KO マウス) を駆使し、シナプス形成・機能における CA8 の生理的役割について追究することにした。</p> <p>CA8 は小脳回路の要衝を担うプルキンエ細胞に豊富に発現することから、まず、CA8-KO マウスの小脳機能を解析した。すると、この KO マウスにおいて重篤な小脳失調が観察され、歩行障害や運動機能障害といった異常表現型が認められた。次に、プルキンエ細胞上に形成される興奮性シナプスの形成および機能を形態学および電気生理学的手法により解析すると、異常な形をしたシナプスを散見するとともに、劇的なシナプス応答の低下が観察された。さらに、小脳依存的運動記憶・学習の分子基盤とされるシナプス可塑性 (シナプス伝達効率の可逆的な変化現象) のひとつである長期抑圧現象 (long-term depression; LTD) も著しく障害されていることが分かった。以上の結果から、CA8 は小脳シナプスの形態形成および機能に必須なシナプス関連分子であることが示唆された。今後、脳内に発現する CA8 がどのように活性化されシナプス形態・機能に寄与しているか、そして、CA8 の機能異常が記憶・学習をはじめとする高次脳機能に影響しうるのかをさらに追究していきたい。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Synapse is a crucial site not only for neurotransmission but also for learning and memory. Recently, genome-wide association studies (GWAS) for individuals with psychiatric diseases reveals that a lot of genes relating to the synapse are mutated. Among them, carbonic anhydrase-related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase enzyme family, is highly expressed in neurons, but little is known whether and how CA8 regulates synapse integrity <i>in vivo</i>. To address these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA8-KO mice) and analyzed their phenotypes. As CA8 is predominantly expressed in cerebellar Purkinje cells, we first examined the cerebellum-dependent motor coordination. Interestingly, CA8-KO mice showed severe ataxia and abnormal walking pattern. Next, observing synapse morphology by anatomical methods, we found that these mice had several types of abnormal synapses (such as, spines without presynaptic contact). Also, electrophysiological analysis revealed that these synapses exhibited impaired synaptic transmission in KO mice. Furthermore, CA8-KO mice displayed abrogated LTD, a representative synaptic plasticity, which is considered to be a molecular basis of learning and memory. Taken together, CA8 plays indispensable roles in synapse integrity in the cerebellum. Now, we are trying to address the issues how CA8 regulates synapse functions and whether it contributes to cerebellum-dependent motor learning.</p>						
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)			
Hayashi, M.K., Nishioka, T., Shimizu, H., Takahashi, K., Kakegawa, W., Mikami, T., Hirayama, Y., Koizumi, S., Yoshida, S., Yuzaki, M., Tammi, M., Sekino, Y., Kaibuchi, K., Shigemoto-Mogami, Y., Yasui, M., Sato, K.	Hyaluronan synthesis supports glutamate transporter activity.	Journal of Neurochemistry	2019.8			
Saegusa, S., Fukaya, M., Kakegawa, W., Tanaka, M., Katsumata, O., Sugawara, T., Hara, Y., Itakura, M., Okubo, T., Sato, T., Yuzaki, M., Sakagami, H.	Mice lacking EFA6C/PSD2, a guanine nucleotide exchange factor for Arf6, exhibit lower Purkinje cell synaptic density but normal cerebellar motor functions.	PLoS One	2019.5			
Ibata, K., Kono, M., Narumi, S., Motohashi, J., Kakegawa, W., Kohda, K., Yuzaki, M.	Activity-dependent secretion of synaptic organizer Cbln1 from lysosomes in granule cell axons.	Neuron	2019.6			
Kono, M., Kakegawa, W., Yoshida, K., Yuzaki, M.	NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum.	The Journal of Physiology (London)	2019.2			

Matsuda, S., Kakegawa, W., Yuzaki, M.	PhotonSABER: new tool shedding light on endocytosis and learning mechanisms in vivo.	Communicative & Integrative Biology	2019.3
--	--	--	--------