Title 神経疾患原因遺伝子CA8を介する新しいシナプス形成れよび記憶学習制御機構 Sub Title A novel role 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 Juite 学事振興賞金研究成果実績報告署 (2019.) JaltC DOI #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、シナプス関連伝子の異常が次々と報告されている。中でも、運 動失期や精神運添の原因遺伝子として注目されている技能か構築者(carbonic anhydrase-related voltein 8; CA8) は、脳力体経細胞に言発現するものの、nvturo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人類マカス(CA8+KOマウス)を駆使し、シナプズ形成、機能におけるC A8の全理的発展について追究することとした。 CA8は小脳回路の要者を担うブルキンエ細胞に豊富に発現するととから、まず、CA8+KOマウスの 小脳繊維を解析した。すると、このKOマウスにおいて重算な小脳実調が襲撃され、歩行階書や速 動機能爆差といった累常表現型が認められた。次に、プルキンエ細胞に上形成される鼻管性シ デブスの形成および機能を形態生おる受すプスの形態形成および機能にと形成される魔性とシナ プスを能見が見するとととに、劇的な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*どのする高、広催化されシナプス制造のな変化現象)ののとつ である長期知圧現象(long-term depression; LID) 16 著しく情報されいることが分った。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*どのする高、広催化されシナプス制造が生物を認た とらに追究していさたい。 Synapse is a crucial title is known whether and how CA8 regulate 影響しうるのかを さらに追求のしていさたい。 Synapse is a crucial title is known whether and how CA8 regulate 影響の見のかき をis に追求 of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase integrity in vivo. To address these issues, we generated mutatin tice lacking CA8 gene (CA8-KO mice) and analyzed their phenotypes. As CA8 is predomina	Relo Associated Reposi	tory of Academic resouces
Author 掛川, 渉(Kakegawa, Wataru) Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2020 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書(2019.) Jac C DOI #Eam Abstract Meam Abstract Image: Status and S	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
Publisher 慶應義塾大学 Publication year 2020 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書(2019.) JatC DOI Abstract Abstract 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、構神神経疾患患者を 対象としたグノム解析により、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 動失調や精神運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 vitの系で酵素活性を示さないことから その機能模式、とりわけ、シナプス機能への周与について主席明な点がら、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C A8の生理的役割について追究することにした。 CA8は小脳回路の要衝を担うプルキンゴ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マウスにおいて重備な小部は無が解惑され、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、プルキンゴ細胞に比形成される具备性シナ 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 プスの形成および機能を不能学すズス障害性(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) も書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制連分子であること が示唆された。今後、脳内に発見するとがらシナブス同連分子であるとと が示唆された。く後、脳内に発現するCA8がどのように活性化されシナプス用連分子であること が示唆された。く後、脳内に発現するとないの、Synapse is a rucial 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 synapses integrity in vivo. To address these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA4-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 anormal waking pattern. Next, observing synapse morphology by anatomical methods, we found that these mice had several types of abnormal synapses (sucha	Sub Title	A novel role of carbonic anhydrase-related protein 8 in cerebellar synapse formation and functions
Publication year 2020 Juttle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.) JaLC DOI Abstract 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 対象としたグノム解析により、シナプス関連遺伝子の異常が次々を報告されている。中でも、運 動失課や精神遅滞の原因遺伝子として注目されている炭酸比水酵素8 (2athonic 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、シナプス機能への間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次復マクス (CA8 KOマウス) を駆使し、シナプス形成・機能にお付るC A6の生理的役割について追究することにした。 CA8は小脳回路の要衝を担うプルキンゴ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マウスにないて重度な小脳失調が観察され、歩行標書や運 動機能障害といった異常表現型が認められた。次に、ブルキンゴ細胞に比成される具管性シナ プスの形成および機能を影響と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 プスの形成および機能を影響と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 使・学習の分子基盤とされるシナプス内型性(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; LT) も等しくと考書ざ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、CA800機能異ずだ記憶・学習をはじめえますご親能に影響しうるのかを さらに追究していきたい。 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 adfress these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA8-KO mice ahvgrage evitibuit preparatic carbonic anhydrase enzyme family, is highly expressed in neurons, but little is known whether and how CA8 regulates synapse integrity in vivo. To adfress these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA8-KO mice showed severe ataxia and abnormal wkilking pattern. Next, observital synapsese (such as, spine	Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru)
Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.) JaLC DOI Abstract 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 動失調や精神湿滞の原因遺伝子として注目されている炭酸肌水酸素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時な点が多い。そこで本研究で は、独自に作戦したCA8次損マウス (CA8+KQマウス)を駆使し、シナプス形成・機能におけるC A8の生理的役割について追究することにした。 CA8は小脳回路の要衝を担うプルキン工細胞に豊富に発現することから、まず、CA8-KQマウスの 小脳繊維を解析した。すると、このKQマウスにおいて重席な小脳洗潤が観察され、歩行揮書や運 動機能障害といった異常を表現型が認められた。次に、プルキンゴ細胞に下形成される厚着や注 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、劇的なシナプス可塑性(シナプス伝達効率の可逆的な変化現象)ののとつ 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・繊能に寄与し ているか、そして、CA8の繊能異常が記憶・学習をはじめとする高次脳繊能に等し しているか、たして、CA8の機能異常記憶・学習をはじめとする高次脳繊能に影響とうるのかを さらに追究していきたい。 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 tot 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 gene (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 contract). Also, electrophysiological analysia 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 layesindingepensable roles in synaps	Publisher	慶應義塾大学
JaLC DOI Abstract 神経細胞を結ぶ「シナブス」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 対象としたグノム解析により、シナブス関連遺伝子の異常が次々と報告されている。中でも、運 動失調や精神護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素で酵素活性を示さないことから 、その機能様式、とりわけ、シナブ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+KQマウス)を駆使し、シナブス形成・機能におけるC A8の生理的役割について追究することにした。 CA8は小脳回路の要衝を担うブルキン工細胞に豊富に発現することから、まず、CA8-KQマウスの 小脳機能を解析した。すると、このKQマウスにおいて重篤な小脳たれをしたジナ プスの形成および機能を形態が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、劇的なシナブ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ブス可塑性(シナブス伝達効準の可逆的な変化現象)のひとつ である長期が圧現象(10のj+term depression:ILTD)も巻しく障害されていることが分かった。以 上の結果から、CA8は小脳シナブスの形態形成および機能に必須なシナブス開進分子であること 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ブス形態・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。 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 filte is known whether and how CA8 regulates synapse ingerity in vivo. To address these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA8-KO mice anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase enzyme family, is highly expressed in neurons, but filte is known whether and how CA8 regulates synapse is the showed severe ataxia and abnormal walking pattern. Next, observing synapse (Such as, spines without presynaptic contax), kos, electrophysiological analysia revealed that these synapse exhibited impaired synaptic transmission in KO mice. Furthermore, CA8-KO mice showed severe ataxia and abnormal walking p	Publication year	2020
Abstract 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器合されている。中でも、運 動失罰や病神道茶の原因遺伝子として注目されている皮酸脱水酵素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、独自に作機したCA8欠損マウス(CA&KOマウス)を駆使し、シナプス形成・機能におけるC A8の生理的役割について追究することにした。 CA8は小脳回路の要衝を担うプルキン工細胞に豊富に発現することから、まず、CA8-KOマウスの 小脳繊能を解析した。すると、このKOマウスにないて重篤な小脳次調をれた。あられるママスの 小脳繊能を解析した。すると、このKOマウスにないて重篤な小脳洗剤が観察され、歩行障害や運 動機能を着したっま実常表現型が認められた。次に、プルキン工細胞上に形成される具着性シナ プスの形成あ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 プスの形成あ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 プスの表見するとともに、劇的なシナプス応愛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 である長期加圧現象(Iong-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、CA84 小脳シナプスの形態形成あ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、CA80 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るるのかを さらに追究していきたい。 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- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of carbonic anhydrase- related protein 8 (CA8), which is a member of anbornic gange synapse integrity in vivo. To address these issues, we generated mutant mice lacking CA8 gene (CA8-KO mice is howed severe ataxia and abnormal walking pattern. Next, observing synapse morphology by anatomical methods, we found that these envipes of anormal synapses (such as, spines withou't prosynaptic transmission in KO mice. Furthermore, CA8-KO mice showed severe ataxia a	Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
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、運動失調や精神運滞の原因遺伝子として注目されている炭酸脱小酸素&(carbonic anhydrase-related protein &: CA&) 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CA&の気損でフス(CA&+KOマウス)を駆使し、シナプス形成・機能におけるC A&の生理的役割について追究することしてた。 CA&は小脳回路の要衝を担うプルキン工細胞に豊富に発現することから、まず、CA&-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、プルキン工細胞に比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 プスの形成および機能をお影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 プスの形成および機能をお影響がおび電気生理学が多くないなど、まちに、小脳依存的運動肥 (値・学習の分子基盤とされるシナプス可想性(シナプス伝道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、CA&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限運分子であること が示唆された。6後、脳肉に発現するCA&がどのように活せされシナプス限運分子であること が示唆された。6後、脳内に発現するCA&がどのように活せされシナプス限運分でいきたい。 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 (CA&+KO mice) and analyzed their phenotypes. As CA8 is predominantly expressed in cerebellar Putking cells, we first examined the cerebellum-dependent motor coordination. Interestingly, CA8-KO mice) and analyzed their phenotypes. As CA8 is predominantly expressed in cerebellar Putking cells, we first examined the cerebellum-dependent motor coordination. Interestingly, CA8-KO mice) showed severe ataxia and abnormal walking pattern. Next, observing synapses 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. Furtherm	JaLC DOI	
Genre Research Paper		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 動失調や精神運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C A8の生理的役割について追究することにした。 CA8は小脳回路の要衝を担うプルキン工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、プルキン工細胞上に形成される具てとシナ 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、CA80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。 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 enzyma 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 haspes exhibited impaired synaptic transmission in KO mice. Furthermore, CA8-KO mice displayed abrogated LTD, a representative synaptic plasticity, which is considere
	Notes	
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190329	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.

2019 年度 学事振興資金(個人研究)研究成果実績報告書

茹 ~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	按明如						
研究代表者	氏名	掛川 渉	氏名(英語) Wataru Kakegawa	→補助額	500 (特B)千円					
·····································											
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											
ス関連遺伝子 (carbonic anhy 機能様式、とり KOマウス)を馬 のたるは小脳に のたこ形成され 散見するととも (シナプス伝達 かった。以上の 内に発現する る高次脳機能(Synapse is a c (GWAS) for in carbonic anhyc	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。 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。 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											
	dependent mot	0	研究課題に関	 する発表							
発表	皆氏名	発表課題名		<u></u>	学術誌系						
Hayashi, M.K.,	, Mikami, T., Koizumi, S., Yuzaki, M., Sekino, Y., Shigemoto-	(著書名・演題) Hyaluronan synthesis su glutamate transporter activit	ipports Jouri	(著書発行所・講演学会) al of Neurochemistry	(著書発行年月 2019.8						
Kakegawa, W. Katsumata, O., Hara, Y., Itaku	, Tanaka, M.,	synaptic density but	factor	One	2019.5						
Ibata, K., Kon S., Motohashi, W., Kohda, K., Y		Activity-dependent secreti synaptic organizer Cbln1 lysosomes in granule cell axo	from	n	2019.6						
Kono, M., K Yoshida, K., Yu	-	NMDA receptors regulate term depression and motor le in the cerebellum.		Journal of Physiology on)	2019.2						

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