

Title	カイニン酸型グルタミン酸受容体の新たな脳内活動様式の解明
Sub Title	A novel role of kainate-type ionotropic glutamate receptors in synapse integrity and cerebellar motor learning.
Author	掛川, 渉(Kakegawa, Wataru)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	中枢神経系において、速い興奮伝達を担うイオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) ファミリーに属するカイニン酸型グルタミン酸受容体 (KAR) は、神経細胞の興奮性やシナプス伝達、さらには、てんかんや種々の精神疾患に関わる重要なシナプス受容体である。近年、KARはチャネルとしてだけでなく、細胞内のシグナル伝達系を駆動させる「非チャネル活動」を伴うユニークな受容体として注目されている。しかし、KARの非チャネル活動の生理的重要性についてはほとんどわかっていない。私たちは最近、運動記憶を支える小脳神経回路において、KARがチャネル活動非依存的に機能することを見出した。そこで本研究では、iGluRの新規でかつ普遍的な動作原理の理解を目指し、小脳KARの新しい活動様式について追究してきた。 その結果、KARは小脳回路の要衝を担う登上線維 - プルキンエ細胞シナプス (CFシナプス) に発現し、そのKARを欠くKAR-KOマウスが重篤な運動記憶障害を示すことを見出した。また、KARはシナプス前部から分泌される新規シナプス形成分子のC1q様分子 (C1qL分子) と直接的に結合することを発見した。興味深いことに、KAR-KOマウスのCFシナプスにC1qL分子を欠く変異型KARを発現させた場合、KOマウスに見られる病的表現型は回復しなかったが、驚くべきことに、C1qL分子との結合部位を有する膜タンパク質においてその回復が認められた。これらの事実は、KARが非チャネル活動を介して機能していることを示唆する。さらに、この所見が小脳だけでなく他の脳部位においても普遍的に観察される現象であるかどうかを確かめるために、KARの発現が著しい海馬CA3シナプスにおいて調べたところ、KARとC1qL分子が直接的に結合しシナプス局在を制御していることが示された。今後、本研究結果がてんかんをはじめとする病態発現の分子的理解と治療法開発につながるものと期待する。 In the central nervous system, kainate-type glutamate receptors (KARs), a member of the ionotropic glutamate receptor family, play a key role in fast excitatory neurotransmission, neuronal excitability, and synaptic transmission. They are also involved in various neuropsychiatric disorders, including epilepsy. Recently, KARs have been recognized for their unique "non-channel activities", although their physiological significance is largely unknown. Our research has shown that KARs are involved in cerebellar circuits supporting motor learning and are expressed in critical sites like the climbing fiber-Purkinje cell synapses. KAR knockout mice exhibit severe motor learning impairment, and KARs have been found to directly bind to a novel synaptic molecule, the C1q-like molecule (C1qL molecule). This interaction is crucial for the proper functioning of KARs, as shown by the lack of recovery in abnormal phenotypes when a mutant KAR lacking this binding ability is expressed. On the other hand, a C1qL molecule-binding domain of KAR is enough to rescue KO phenotypes. Our findings suggest that KARs function through non-channel activities and this mechanism is likely universal across different brain regions. This research could contribute to understanding the molecular basis of diseases like epilepsy and developing new therapeutic strategies.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230290

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.

2023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	1,000千円 (特A)
	氏名	掛川 渉	氏名(英語)	Wataru Kakegawa		
研究課題(日本語)						
カイニン酸型グルタミン酸受容体の新たな脳内活動様式の解明						
研究課題(英訳)						
A novel role of kainate-type ionotropic glutamate receptors in synapse integrity and cerebellar motor learning.						
1. 研究成果実績の概要						
中枢神経系において、速い興奮伝達を担うイオンチャネル型グルタミン酸受容体(iGluR)ファミリーに属するカイニン酸型グルタミン酸受容体(KAR)は、神経細胞の興奮性やシナプス伝達、さらには、てんかんや種々の精神疾患に関わる重要なシナプス受容体である。近年、KARはチャネルとしてだけでなく、細胞内のシグナル伝達系を駆動させる「非チャネル活動」を伴うユニークな受容体として注目されている。しかし、KARの非チャネル活動の生理的重要性についてはほとんどわかっていない。私たちは最近、運動記憶を支える小脳神経回路において、KARがチャネル活動非依存的に機能することを見出した。そこで本研究では、iGluRの新規でかつ普遍的な動作原理の理解を目指し、小脳KARの新しい活動様式について追究してきた。 その結果、KARは小脳回路の要衝を担う登上線維-プルキンエ細胞シナプス(CFシナプス)に発現し、そのKARを欠くKAR-KOマウスが重篤な運動記憶障害を示すことを見出した。また、KARはシナプス前部から分泌される新規シナプス形成分子のC1q様分子(C1qL分子)と直接的に結合することを見出した。興味深いことに、KAR-KOマウスのCFシナプスにC1qL分子を欠く変異型KARを発現させた場合、KOマウスに見られる病的表現型は回復しなかったが、驚くべきことに、C1qL分子との結合部位を有する膜タンパク質においてその回復が認められた。これらの事実は、KARが非チャネル活動を介して機能していることを示唆する。さらに、この所見が小脳だけでなく他の脳部位においても普遍的に観察される現象であるかどうかを確かめるために、KARの発現が著しい海馬CA3シナプスにおいて調べたところ、KARとC1qL分子が直接的に結合しシナプス局在を制御していることが示された。今後、本研究結果がてんかんをはじめとする病態発現の分子的理解と治療法開発につながるものと期待する。						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
In the central nervous system, kainate-type glutamate receptors (KARs), a member of the ionotropic glutamate receptor family, play a key role in fast excitatory neurotransmission, neuronal excitability, and synaptic transmission. They are also involved in various neuropsychiatric disorders, including epilepsy. Recently, KARs have been recognized for their unique "non-channel activities", although their physiological significance is largely unknown. Our research has shown that KARs are involved in cerebellar circuits supporting motor learning and are expressed in critical sites like the climbing fiber-Purkinje cell synapses. KAR knockout mice exhibit severe motor learning impairment, and KARs have been found to directly bind to a novel synaptic molecule, the C1q-like molecule (C1qL molecule). This interaction is crucial for the proper functioning of KARs, as shown by the lack of recovery in abnormal phenotypes when a mutant KAR lacking this binding ability is expressed. On the other hand, a C1qL molecule-binding domain of KAR is enough to rescue KO phenotypes. Our findings suggest that KARs function through non-channel activities and this mechanism is likely universal across different brain regions. This research could contribute to understanding the molecular basis of diseases like epilepsy and developing new therapeutic strategies.						
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)			

Dewa, K., Arimura, N., Kakegawa, W., Itoh, M., Adachi, T., Miyashita, S., Inoue, Y.U., Hizawa, K., Hori, K., Honjoya, N., Yagishita, H., Taya, S., Miyazaki, T., Usui, C., Tatsumoto, S., Tsuzuki, A., Uetake, H., Sakai, K., Yamakawa, K., Sasaki, T., Nagai, J., Kawaguchi, Y., Sone, M., Inoue, T., Go, Y., Ichinohe N., Kaibuchi, K., Watanabe, T., Koizumi, S., Yuzaki, M., Hoshino, M.	Neuronal DSCAM regulates the peri-synaptic localization of GLAST in Bergmann glia for functional synapse formation.	Nature Communications	2024.2
Nonaka, H., Sakamoto, S., Shiraiwa, K., Ishikawa, M., Tamura, T., Okuno, K., Kondo, T., Kiyonaka, S., Susaki, A.E., Shimizu, C., Ueda, R.H., Kakegawa, W., Arai, I., Yuzaki, M., Hamachi, I.	Bioorthogonal chemical labeling of endogenous neurotransmitter receptors in living mouse brains.	PNAS	2024.1
Saegusa, C., Kakegawa, W., Miura, E., Aimi, T., Mogi, S., Harada, T., Yamashita, T., Yuzaki, M., Fujioka, M.	Brain-specific angiogenesis inhibitor 3 is expressed in the cochlea and is necessary for hearing function in mice.	International Journal of Molecular Sciences	2023.12
Kakegawa, W.	A novel chemogenetic approach for understanding the molecular basis of learning and memory.	第46回 日本神経科学学会大会	2023.8