

Title	シナプスの個性構築ツール開発
Sub Title	Construction of a novel synthetic synaptic organizer protein in excitatory and inhibitory synapses
Author	松田, 恵子(Matsuda, Keiko)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>申請者はシナプス形成分子としての分泌性C1qファミリー分子が、それぞれ特異的シナプスで機能し、またシナプスによって結合パートナーを変えうるため、数少ないシナプス形成因子で、シナプスに多様性を生じさせうることを明らかとしてきた。Cbln1は、小脳平行線維シナプスにおいてシナプス前部、neurexin受容体に結合すると同時に、シナプス後部のGluD2受容体に結合し、シナプスを跨いでneurexin-Cbln1-GluD2複合体を形成する。この複合体によってシナプス前部後部の機能的分化を引き起こす。構造生物学の発達によって、パートナー受容体との結合を担う領域も明らかとなった。このような知見をもとにシナプス特異性をもって局在する分子をターゲットに、シナプスで特異的な機能を持たせる分子を設計し、神経活動を外的に調節するツールを開発した。</p> <p>1) カイニン酸受容体に結合するC1qlの受容体結合ドメインとCbln1がシナプス前部Neurexin受容体に結合するCbln1 CRR領域を融合させた新規コネクター分子、Cbln-C1qlを設計した。このコネクターは培養神経細胞上のカイニン酸受容体をシナプス後部上に集積させる機能があることを発見した。</p> <p>2) シナプス間隙で機能するCbln1に代わるシナプスコネクター分子として、GluD2に対するナノボディと、CRR領域を融合させたGluD2 nanobody basedコネクターを設計した。Cbln1そのものとは異なりこのコネクターは、6多量体ではなく2量体としてシナプス間隙で機能するより小分子型のコネクターである。</p> <p>3) 同様にGABARやGluD1に対するコネクター分子の設計を行った。</p> <p>We have demonstrated that secretory C1q family molecules can function as synaptogenic molecules at specific synapses by changing the binding partners depending, so that a few synaptogenic factors can cause synaptic diversity. Cbln1 binds to the presynaptic neuroxin receptors at the cerebellar parallel fiber synapses, and at the same time binds to the postsynaptic GluD2 receptors, resulting the neurexin-Cbln1-GluD2 complex across synapses. This complex causes functional differentiation of pre and post synapses. Recent study of structural biology has also revealed domains responsible for binding to either of partner receptor. Based on these findings, we designed a molecule that has a specific function at the synapse and developed a tool that externally regulates neural activity.</p> <p>1) We designed a novel connector molecule, Cbln-C1ql, in which the receptor-binding domain of C1ql that binds to the kainate receptor and the Cbln1 CRR region that binds to the presynaptic Neurexin receptor are fused. We found that this connector has the function of accumulating kainate receptors on cultured neurons on the postsynaptic.</p> <p>2) We designed a nanobody-based connector as synaptic connector molecules to replace Cbln1 that functions in the synaptic cleft in which nanobody for GluD2 and the Cbln1 CRR region that binds to the presynaptic Neurexin receptor are fused. Unlike Cbln1 itself, this connector is a smaller connector that acts in the synaptic cleft as a dimer rather than a hexamer.</p> <p>3) Similarly, we designed connector molecules for GABAR and GluD1.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200253

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	専任講師	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	松田 恵子	氏名 (英語)	Keiko Matsuda		
研究課題 (日本語)						
シナプスの個性構築ツール開発						
研究課題 (英訳)						
Construction of a novel synthetic synaptic organizer protein in excitatory and inhibitory synapses						
1. 研究成果実績の概要						
<p>申請者はシナプス形成分子としての分泌性 C1q ファミリー分子が、それぞれ特異的シナプスで機能し、またシナプスによって結合パートナーを変えうるため、数少ないシナプス形成因子で、シナプスに多様性を生じさせうることを明らかとしてきた。Cbln1 は、小脳平行線維シナプスにおいてシナプス前部、neurexin 受容体に結合すると同時に、シナプス後部の GluD2 受容体に結合し、シナプスを跨いで neurexin-Cbln1-GluD2 複合体を形成する。この複合体によってシナプス前部後部の機能的分化を引き起こす。構造生物学の発達によって、パートナー受容体との結合を担う領域も明らかとなった。このような知見をもとにシナプス特異性をもって局在する分子をターゲットに、シナプスで特異的な機能を持たせる分子を設計し、神経活動を外的に調節するツールを開発した。</p> <p>1) カイニン酸受容体に結合する C1ql の受容体結合ドメインと Cbln1 がシナプス前部 Neurexin 受容体に結合する Cbln1 CRR 領域を融合させた新規コネクター分子、Cbln-C1ql を設計した。このコネクターは培養神経細胞上のカイニン酸受容体をシナプス後部上に集積させる機能があることを発見した。</p> <p>2) シナプス間隙で機能する Cbln1 に代わるシナプスコネクター分子として、GluD2 に対するナノボディと、CRR 領域を融合させた GluD2 nanobody based コネクターを設計した。Cbln1 そのものとは異なりこのコネクターは、6 多量体ではなく 2 量体としてシナプス間隙で機能するより小分子型のコネクターである。</p> <p>3) 同様に GABAR や GluD1 に対するコネクター分子の設計を行った。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>We have demonstrated that secretory C1q family molecules can function as synaptogenic molecules at specific synapses by changing the binding partners depending, so that a few synaptogenic factors can cause synaptic diversity. Cbln1 binds to the presynaptic neuroxin receptors at the cerebellar parallel fiber synapses, and at the same time binds to the postsynaptic GluD2 receptors, resulting the neurexin-Cbln1-GluD2 complex across synapses. This complex causes functional differentiation of pre and post synapses. Recent study of structural biology has also revealed domains responsible for binding to either of partner receptor. Based on these findings, we designed a molecule that has a specific function at the synapse and developed a tool that externally regulates neural activity.</p> <p>1) We designed a novel connector molecule, Cbln-C1ql, in which the receptor-binding domain of C1ql that binds to the kainate receptor and the Cbln1 CRR region that binds to the presynaptic Neurexin receptor are fused. We found that this connector has the function of accumulating kainate receptors on cultured neurons on the postsynaptic.</p> <p>2) We designed a nanobody-based connector as synaptic connector molecules to replace Cbln1 that functions in the synaptic cleft in which nanobody for GluD2 and the Cbln1 CRR region that binds to the presynaptic Neurexin receptor are fused. Unlike Cbln1 itself, this connector is a smaller connector that acts in the synaptic cleft as a dimer rather than a hexamer.</p> <p>3) Similarly, we designed connector molecules for GABAR and GluD1.</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)			
Suzuki K., Elegheert J., Song I., Sasakura H., Senkov O., Matsuda K., Kakegawa W., Clayton A.J., Chang V.T., Ferrer-Ferrer M., Miura E., Kaushik R., Ikeno M., Morioka Y., Takeuchi Y., Shimada T., Otsuka S., Stoyanov S., Watanabe M., Takeuchi K., Dityatev A., Aricescu A.R., Yuzaki M.	A synthetic synaptic organizer protein restores glutamatergic neuronal circuits.	Science	28 Aug 2020			
Keiko Matsuda	[1S05a-04] 神経回路構築を司るグルタミン酸受容体の作る橋	Neuro 2020	29 July 2020			